



anses

Valeurs limites d'exposition  
en milieu professionnel

---

# Le trichloroéthylène

## Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Décembre 2021

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 décembre 2021

## **AVIS**

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

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

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la  
recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de  
référence pour le trichloroéthylène  
(n° CAS 79-01-6)**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.  
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail  
et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.  
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé  
des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.  
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui  
scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en  
œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).  
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Dans le cadre de sa mission permanente d'expertise en matière de VLEP, l'Afsset devenue Anses en 2010 a été saisie le 12 juin 2007<sup>1</sup> par la Direction Générale du Travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le trichloroéthylène (TCE).

---

<sup>1</sup> Dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST1), l'organisation de l'expertise scientifique, indépendante, pluridisciplinaire et collective, nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Agence. La saisine du ministère du travail de 2007 a chargé l'agence dans un premier temps de mener une expertise scientifique d'une vingtaine de substances parmi lesquelles le trichloroéthylène. Ces expertises ont été menées progressivement au cours des dernières années.

La France disposait jusqu'au 1<sup>er</sup> juin 2021 d'une valeur moyenne d'exposition au TCE sur 8 heures indicative de 405 mg.m<sup>-3</sup> (75 ppm) et d'une valeur limite d'exposition court terme indicative de 1080 mg.m<sup>-3</sup> (200 ppm) (circulaire<sup>2</sup> de 1983).

La DGT a demandé à l'Anses de réévaluer les valeurs françaises et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Cette saisine a été confiée au CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) de l'Anses qui, en avril 2013, a rendu un rapport qui recommandait pour le TCE :

- de fixer une VLEP-8h pragmatique<sup>3</sup> de 40 mg.m<sup>-3</sup> (soit 7 ppm);
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 200 mg.m<sup>-3</sup> (soit 35 ppm);
- d'attribuer la mention « peau ».

A noter par ailleurs qu'au niveau Européen, le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL<sup>4</sup>) recommandait en avril 2009 une VLEP sur 8 heures de 10 ppm (54,7 mg.m<sup>-3</sup>), une valeur sur 15 minutes de 30 ppm (164,1 mg.m<sup>-3</sup>). Le SCOEL proposait également d'attribuer une mention « peau » et recommandait une valeur limite biologique de 20 mg.L<sup>-1</sup> d'acide trichloroacétique urinaire.

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2021, la France dispose d'une valeur limite d'exposition contraignante sur 8 heures de 54,7 mg.m<sup>-3</sup> (10 ppm) et d'une valeur limite d'exposition contraignante sur 15 minutes de 164,1 mg.m<sup>-3</sup> (30 ppm)<sup>5</sup>. Une mention peau est également attribuée.

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

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) (jusqu'en août 2017) puis « Valeurs sanitaires de référence (VSR) ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (IBE).

<sup>2</sup> Circulaire du 1<sup>er</sup> décembre 1983 complétant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

<sup>3</sup> L'objectif de cette VLEP n'est pas de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effets cancérigènes mais de mettre à disposition des préventeurs un outil de gestion des risques afin de limiter les expositions en milieu professionnel.

<sup>4</sup> Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

<sup>5</sup> Décret n° 2021-434 du 12 avril 2021 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques (transposant la directive (UE) 2019/130)

Les travaux ont été présentés aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le trichloroéthylène (Mai 2020) ».

Le CES VSR a validé le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 9 mai 2019. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 19 décembre 2019 au 19 février 2020. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VSR (mandat 2017 - 2020) a adopté ces versions du rapport et de la note d'expertise collective le 15 mai 2020.

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

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

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

#### 3.1. Choix des indicateurs biologiques d'exposition (IBE)

Neuf indicateurs biologiques d'exposition au TCE ont été identifiés dans la littérature :

- le TCE sanguin
- le TCE urinaire
- le TCE dans l'air expiré
- l'acide trichloroacétique (TCA) sanguin
- le TCA dans l'urine
- le trichloroéthanol (TCOH) sanguin
- le TCOH urinaire
- le TCOH dans l'air expiré
- la N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (NAcDCVC) urinaire

La somme du TCA et du TCOH dans les urines a également été considérée.

Les avantages et limites de ces indicateurs biologiques ont été étudiés.

Les trois IBE qui consistent à doser le TCE dans l'air expiré, le sang ou l'urine présentent comme avantage leur spécificité. Il a été démontré que la méthode analytique pour déterminer la concentration de TCE dans les urines est une méthode simple qui n'implique pas de prélèvement invasif (Imbriani *et al.*, 2001).

Le TCA et le TCOH ne sont pas spécifiques d'une exposition au TCE. Cependant, pour ces deux métabolites, des recommandations concernant leur suivi peuvent être envisagées.

Des difficultés de prélèvement existent pour le TCE et le TCOH dans l'air expiré. Outre leur caractère invasif, le dosage sanguin du TCA et du TCOH n'apportent pas plus d'avantages que le dosage urinaire. Pour le TCE sanguin, il n'existe pas d'études de terrain ou sur

volontaires portant sur la corrélation avec l'exposition. Les corrélations avec l'exposition ne sont également pas décrites pour le TCA sanguin, le TCOH sanguin, le NAcDCVC urinaire.

Enfin le dosage urinaire de la somme de TCOH et TCA n'est pas retenu car ces deux métabolites présentent des comportements cinétiques différents (le TCA se lie aux protéines plasmatiques et il possède une demi-vie bien plus longue que le TCOH).

Par conséquent, seuls le TCE urinaire, le TCA urinaire et le TCOH urinaire ont été retenus comme pertinents pour le suivi des expositions professionnelles au TCE.

### **3.2. Construction de valeurs limites biologiques (VLB) et choix de valeurs biologiques de référence (VBR)**

Selon le rapport d'expertise collective VLEP du TCE, cette substance doit être considérée comme un cancérogène sans seuil. En l'absence de données suffisamment robustes et adéquates, le CES VLEP a recommandé en 2013 une VLEP-8h pragmatique de  $40 \text{ mg.m}^{-3}$  (soit 7 ppm) sur un autre effet que le cancer, à savoir la néphrotoxicité<sup>6</sup>.

Les effets neurotoxiques et néphrotoxiques ont fait l'objet de plusieurs études de terrain. Ces études n'ont pas permis d'établir une relation dose-réponse entre les concentrations urinaires de TCE, TCA ou TCOH et les effets sanitaires (néphrotoxicité ou neurotoxicité). Par conséquent, il a été décidé de prendre en compte les études mettant en relation les concentrations atmosphériques de TCE et les concentrations urinaires des IBE retenus et de construire des VLB pragmatiques basées sur une exposition à la VLEP-8h ( $40 \text{ mg.m}^{-3}$ ).

#### **■ TCE urinaire**

- Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

Une seule étude de terrain (Imbriani et al. 2001) a permis d'établir une bonne corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de TCE. Sur la base des résultats de cette étude, la concentration urinaire de TCE en « milieu de poste début de semaine » pour une exposition à la VLEP-8h ( $40 \text{ mg.m}^{-3}$ ) est de  $7,5 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ .

Par ailleurs, le modèle de Fisher et al. (1998) (dernière version validée chez l'humain) qui permet de relier les concentrations atmosphériques de TCE et les concentrations de plusieurs IBE a été retenu pour la construction d'une VLB. Le modèle, tel que publié, ne permet pas de prédire les variations des concentrations urinaires de TCE. Il a donc été modifié par un expert en modélisation toxicocinétique du GT IBE pour prédire les concentrations urinaires avec et sans réservoir vésical chez l'homme. L'adaptation du modèle à une exposition à la VLEP-8h de  $40 \text{ mg.m}^{-3}$  (7 ppm) pendant 8h avec un exercice physique de 50 ou 100 W et différents temps entre les vidanges vésicales conduit à des concentrations urinaires de TCE en fin de poste variant entre  $10 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$  (repos et vidange toutes les 8 heures) et  $20 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$  (effort de 100W et vidange toutes les 4 heures). Les résultats issus de la modélisation concordent avec ceux issus de l'étude de terrain disponible et décrite précédemment.

En raison des différences sur les concentrations de TCE ou de ces métabolites selon le sexe évoquées dans la littérature, le modèle PBPK du TCE modifié a également été paramétré pour une femme. Une simulation d'une semaine d'exposition au travail (8h/j) à 7 ppm de TCE (scénario sans effort physique) a été effectuée pour chaque sexe. Les résultats suggèrent que,

---

<sup>6</sup> Effet critique retenu : caryocytomégalie des cellules tubulaires

pour une même exposition, un homme présentera des concentrations sanguines en fin de poste environ 25% plus élevées que la femme. En revanche, les concentrations urinaires simulées de TCE étaient pratiquement identiques pour les deux sexes.

Ainsi, **une concentration urinaire de TCE de 10 µg.L<sup>-1</sup>** dans des échantillons en fin de poste quelle que soit la journée de travail de la semaine est retenue pour la construction d'une **VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h**. Cette valeur est protectrice à la fois pour la femme et l'homme.

- Proposition d'une valeur biologique de référence

En population générale, il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de TCE sur de grands effectifs. Ainsi, par défaut, l'étude de Poli et al. 2005 réalisée chez 120 sujets adultes de la population générale italienne (de la ville de Parme) peut être retenue pour la proposition d'une VBR. Dans cette étude, 72% des échantillons urinaires étaient associés à une concentration quantifiable de TCE et la médiane des concentrations de TCE était de 0,22 µg.L<sup>-1</sup> (gamme de concentration : 0,02 – 3,64 µg.L<sup>-1</sup>). A partir de la médiane et de la gamme de concentration, il est possible d'estimer par calcul le 95<sup>ème</sup> percentile (P95) sous hypothèse d'une distribution log-normale. Le calcul conduit à un 95<sup>ème</sup> percentile de **1,3 µg.L<sup>-1</sup>** qui est arrondi à **1,5 µg.L<sup>-1</sup>**. Cette concentration est retenue comme VBR.

Il est à noter cependant que cette valeur représente 13% de la VLB présentée plus haut. Or, compte tenu que les concentrations atmosphériques de TCE dans l'environnement général<sup>8</sup> sont habituellement inférieures de plusieurs ordres de grandeur la VLEP de 40 mg.m<sup>-3</sup> qui a servi de base à l'élaboration de la VLB, il est possible que cette VBR ne soit pas vraiment représentative de la population générale française. Il s'agit toutefois de la seule valeur disponible en population non professionnellement exposée au moment de la rédaction de ce rapport.

## ■ TCA urinaire

- Elaboration d'une VLB

Bien que les études de terrain d'Ogata *et al.* 1987 et d'Ikeda *et al.* 1972 présentent des limites (notamment au niveau de l'estimation des concentrations atmosphériques), elles donnent des résultats proches et permettent d'estimer la concentration de TCA urinaire résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m<sup>-3</sup> à 16,5 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 23,2 mg.L<sup>-1</sup> en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude<sup>9</sup>.

L'étude d'Imbriani *et al.* (2001) n'est pas retenue en raison d'une très mauvaise corrélation entre les niveaux atmosphériques et urinaires, d'une ordonnée à l'origine très élevée dans l'équation de la droite de régression et du moment de prélèvement qui n'est pas adapté (début de semaine milieu de poste).

---

<sup>7</sup> Conformément à la règle des arrondis (Anses, 2017 - Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. 142 p.)

<sup>8</sup> Le 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations en trichloroéthylène est de 7,3 µg.m<sup>-3</sup> selon les résultats de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI 2006)

<sup>9</sup> Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L<sup>-1</sup> (Anses, 2017 - Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. 142 p.)

**La VLB pragmatique recommandée pour le TCA urinaire sur un prélèvement en fin de semaine fin de poste est arrondie à 15 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 21<sup>10</sup> mg.L<sup>-1</sup>.**

- Proposition d'une VBR

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de TCA sur de grands effectifs en population générale. Ainsi, par défaut, l'étude de Bevan et al. 2013 réalisée chez 436 sujets adultes de la population générale anglaise (Royaume-Uni) est retenue pour la proposition d'une VBR.

Le 95ème percentile de la distribution des concentrations urinaires mesurées de TCA des sujets de cette étude est de 8,7 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 8,1 µg.L<sup>-1</sup> (50 % des prélèvements < LOD de 3 nM) arrondi à **9 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 8 µg.L<sup>-1</sup>**. Cette concentration est retenue comme VBR.

### ■ TCOH urinaire

- Elaboration d'une VLB

Bien que ces études présentent des limites (notamment au niveau de l'estimation des concentrations atmosphériques), les études de terrain d'Ogata *et al.* 1987 et d'Ikeda *et al.* 1972 donnent des résultats proches et permettent d'estimer la concentration de TCOHu résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m<sup>-3</sup> à 41 mg.L<sup>-1</sup> ou 29,5 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude<sup>12</sup>. **La VLB pragmatique recommandée pour le TCOH urinaire sur un prélèvement en fin de semaine fin de poste est arrondie à 30 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine soit 40 mg.L<sup>-111</sup>.**

En l'absence de données dans la population générale, il n'a pas été possible de recommander de VBR pour le TCOH urinaire.

### 3.3. Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Les prélèvements doivent être réalisés en dehors du lieu de travail, dans un local non pollué, après lavage des mains, douche et changement de vêtement pour éviter la contamination externe des échantillons par du trichloréthylène.

Les échantillons de TCE urinaire seront prélevés dans des flacons en verre « headspace » (espace de tête) qui seront immédiatement scellés afin de limiter l'évaporation<sup>12</sup>. Quel que soit l'IBE analysé, les échantillons doivent être conservés au réfrigérateur (+4°C), température à laquelle ils ont une stabilité supérieure ou égale à 7 jours pour le TCA et à 15 jours pour le TCOH (UCL, 2018).

Le transport des échantillons doit être réalisé à une température ne dépassant pas +4°C et idéalement à -20°C.

L'absorption de TCE est influencée par l'activité physique. La consommation d'alcool, la prise de certains médicaments ou la co-exposition à certaines substances peuvent moduler le

---

<sup>10</sup> Valeur calculée

<sup>11</sup> Valeur calculée

<sup>12</sup> Concerne essentiellement le TCE



métabolisme du TCE et ainsi être une source d'interférence dans l'interprétation des résultats de la mesure. Des différences en fonction du sexe ont également été rapportées dans la littérature en ce qui concerne l'excrétion urinaire des métabolites de TCE.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs Sanitaires de référence », l'Anses recommande pour la mise en œuvre d'un suivi biologique de l'exposition professionnelle au TCE, les valeurs suivantes :

##### **TCE urinaire en fin de poste :**

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m <sup>-3</sup> ou 7 ppm)	10 µg.L <sup>-1</sup>
Valeur biologique de référence	1,5 µg.L <sup>-1</sup>

##### **TCA urinaire en fin de semaine – fin de poste :**

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m <sup>-3</sup> ou 7 ppm)	15 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine ou 21 mg.L <sup>-1</sup> (valeur calculée) <sup>13</sup>
Valeur biologique de référence	9 µg.g <sup>-1</sup> de créatinine ou 8 µg.L <sup>-1</sup> (valeur mesurée)

##### **TCOH urinaire en fin de semaine – fin de poste :**

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m <sup>-3</sup> ou 7 ppm)	30 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine ou 40 mg.L <sup>-1</sup> (valeur calculée) <sup>13</sup>
Valeur biologique de référence	Aucune

Compte tenu du fait que les données disponibles ont conduit à élaborer des VLB pragmatiques, il convient de rappeler que celles-ci n'ont pas pour objectif de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet sanitaire mais doivent permettre aux préventeurs de disposer d'outils afin de limiter les expositions à cette substance sur les lieux de travail.

---

<sup>13</sup> Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L<sup>-1</sup> (Anses, 2017a)

Par ailleurs, l'Anses souligne que :

- le TCE étant classé cancérigène de catégorie 1B<sup>14</sup>, la substitution des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des substances, mélanges ou procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- compte tenu de ce classement et de l'absence de seuil identifié à ce jour pour les effets cancérigènes, l'exposition, lorsqu'elle ne peut être évitée, doit être réduite au niveau le plus faible possible.

**Dr Roger Genet**

---

<sup>14</sup> Carc.1B ; H350 – peut provoquer le cancer selon le règlement (CE) N°1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges et cancérigène de catégorie 1 (cancérigène pour l'Homme) par le Centre International de Recherche sur le Cancer.

## **MOTS-CLES**

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, trichloroéthylène.

Biological limit values, biomarkers of exposure, biological indicators of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, trichloroethylene.

## **CITATION SUGGÉRÉE**

Anses. (2022). Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le trichloroéthylène (n° CAS 79-01-6). (saisine 2013-SA-0105). Maisons-Alfort : Anses, 9 p.



**Expertise en vue de la fixation de valeurs limites  
d'exposition à des agents chimiques 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  
trichloroéthylène (n° CAS 79-01-6)**

---

**Mission permanente VLEP**

**Saisine n° 2013-SA-0105**

**RAPPORT  
d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé « valeurs sanitaires de référence »**

**Groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition »**

**Mai 2020**

## Citation suggérée

---

Anses. (2022). Document relatif à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques 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 trichloroéthylène (n° CAS 79-01-6). (saisine 2013-SA-0105). Maisons-Alfort : Anses, 114 p.

## Mots clés

---

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, trichloroéthylène.

Biological limit values, biomarkers of exposure, biological indicators of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, trichloroethylene.

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GRUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION (2017-2020) »

---

#### Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

#### Membres

M. Jean-Philippe Antignac – Ingénieur de recherche (ONIRIS) – Compétences : Toxicologie analytique, Biométrie, Santé environnement – Santé publique.

M. Raphaël Delépée – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : Toxicologie analytique, Biomarqueurs d'exposition, Chimie de l'environnement, Chimie analytique.

M. Robert Garnier - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail.

M, Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : Modélisation PBPK, toxicocinétique, exposition des polluants chimiques, IBE.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, santé environnement, santé travail, surveillance biologique

M. Marcel MENGELERS – Expert en évaluation des risques (RIVM Pays-Bas) – Compétences : Biosurveillance - Evaluation des risques – toxicologie alimentaire - toxicocinétique

Mme Nolwenn NOISEL – Associée de recherche (CHJU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada) – Compétence : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie.

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions

M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : chimie, biométrie, IBE

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

Mme Florence Zeman – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences : Toxicocinétique, modélisation PBPK, surveillance biologique, écotoxicologie, chimie.

#### RAPPORTEURS

---

M, Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : Modélisation PBPK, toxicocinétique, exposition des polluants chimiques, IBE.

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

---

**GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2010 - 2013)**

---

**Président**

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

**Membres**

Mme Michèle BERODE - Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a démissionné le 25/02/2013.

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

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

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

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

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

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

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

---

**COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ**

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Valeurs sanitaires de référence » – 2017-2020

**Président**

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

**Vice-président**

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

**Membres**

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la Direction des Etudes et Recherches à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle



Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France – Compétences : biochimie, toxicologie – Démission en juin 2019.

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée – Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de santé environnemental et santé au travail, Ecole de santé publique à l'université de Montréal –

Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie des polluants

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Fatoumata SISSOKO

### **Contribution scientifique**

Mme Marie-Laure COINTOT

Mme Fatoumata SISSOKO

Mme Dominique BRUNET

Mme Farida LAMKARKACH

M. Christophe ROUSSELLE

### **Secrétariat administratif**

Mme BOIX-PÉTRÉ- Anses

Mme Patricia RAHYR- Anses

## SOMMAIRE

Présentation des intervenants .....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions .....	9
<b>Rapport d'expertise collective .....</b>	<b>33</b>
Sigles et abréviations .....	34
Liste des tableaux.....	35
Liste des figures .....	36
Préambule .....	37
<b>1 Résumé du profil toxicologique.....</b>	<b>39</b>
<b>2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause.....</b>	<b>41</b>
<b>2.1 Absorption.....</b>	<b>41</b>
2.1.1 Pulmonaire.....	41
2.1.2 Cutanée.....	42
2.1.3 Digestive .....	42
<b>2.2 Distribution.....</b>	<b>43</b>
<b>2.3 Métabolisation .....</b>	<b>44</b>
<b>2.4 Excrétion.....</b>	<b>45</b>
2.4.1 Cinétique d'élimination du trichloroéthylène sanguin (TCEs) .....	45
2.4.2 Cinétique d'excrétion du trichloroéthylène dans l'air exhalé (TCEa) .....	46
2.4.3 Cinétique d'excrétion du trichloroéthylène urinaire (TCEu) .....	47
2.4.4 Cinétique d'élimination du TCA sanguin.....	47
2.4.5 Cinétique d'excrétion du TCA urinaire .....	48
2.4.6 Cinétique d'élimination du TCOH sanguin.....	49
2.4.7 Cinétique d'excrétion du TCOH urinaire .....	50
2.4.8 Cinétique d'excrétion TCOH + TCA urinaire.....	52
2.4.9 Cinétique d'excrétion de la N-acétyl-DCVC urinaire.....	52
<b>3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique .....</b>	<b>56</b>
<b>3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles.....</b>	<b>56</b>
3.1.1 Informations générales .....	57
3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition .....	69
3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles .....	71
<b>3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles .....</b>	<b>72</b>
3.2.1 Choix des indicateurs biologiques d'effets identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions en milieu professionnel .....	73

<b>4</b>	<b>Informations concernant les indicateurs biologiques identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés ...</b>	<b>74</b>
4.1	Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié .....	74
4.2	Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques pour chaque IBE identifié .....	78
4.2.1	Etude des corrélations .....	78
4.2.2	Modélisation toxicocinétique .....	81
4.3	Facteurs pouvant influencer les résultats .....	88
4.4	Modalités de prélèvements .....	92
<b>5</b>	<b>Biométrie</b> .....	<b>94</b>
<b>6</b>	<b>Construction des valeurs limites biologiques et choix de valeurs biologiques de référence</b> .....	<b>96</b>
6.1	Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues .....	96
6.1.1	TCE urinaire .....	96
6.1.2	TCA urinaire .....	97
6.1.3	TCOH urinaire .....	98
6.1	Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu .....	98
6.2	Données pouvant affecter l'interprétation des résultats .....	99
<b>7</b>	<b>Conclusions</b> .....	<b>100</b>
<b>8</b>	<b>Bibliographie</b> .....	<b>101</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>108</b>	
Annexe 1	: Différences hommes/femmes au niveau de l'excrétion des IBE du TCE .....	109
Annexe 2	: Recherche bibliographique complémentaire sur la période 2010 → 2018 – mots clés .....	113
Annexe 3	: Suivi des actualisations du rapport .....	114

## Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

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

Portant sur l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le trichloroéthylène

(n° CAS 79-01-6)

---

**Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) et du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).**

---

### Présentation de la question posée

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le trichloroéthylène (TCE).

La France dispose d'une valeur moyenne d'exposition au TCE sur 8 heures indicative de 405 mg.m<sup>-3</sup> (75 ppm) et d'une valeur limite d'exposition court terme indicative de 1080 mg.m<sup>-3</sup> (200 ppm) (circulaire<sup>1</sup> de 1983).

La DGT a demandé à l'Anses de réévaluer les valeurs françaises et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Cette saisine a été confiée au CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) de l'Anses qui, en avril 2013, a rendu un rapport qui recommandait pour le TCE :

- de fixer une VLEP-8h pragmatique<sup>2</sup> de 40 mg.m<sup>-3</sup> (soit 7 ppm);
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 200 mg.m<sup>-3</sup> (soit 35 ppm);
- d'attribuer la mention « peau ».

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

A noter que le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL<sup>3</sup>) recommandait en avril 2009 une VLEP sur 8 heures de 10 ppm (54,7 mg.m<sup>-3</sup>), une valeur sur 15 minutes de 30 ppm (164,1 mg.m<sup>-3</sup>).

---

<sup>1</sup> Circulaire du 1er décembre 1983 complétant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

<sup>2</sup> L'objectif de cette VLEP n'est pas de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effets cancérogènes mais de mettre à disposition des préventeurs un outil de gestion des risques afin de limiter les expositions en milieu professionnel.

<sup>3</sup> Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

Le SCOEL proposait également d'attribuer une mention « peau » et recommandait une valeur limite biologique de 20 mg.L<sup>-1</sup> d'acide trichloroacétique urinaire.

## Contexte scientifique

Le suivi biologique des expositions en milieu professionnel s'est imposé comme une méthode complémentaire à la métrologie atmosphérique pour l'évaluation des expositions à des agents chimiques. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif). Elle est plus particulièrement pertinente lorsque les substances ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque le polluant est cumulatif ;
- et/ou lorsque les conditions de travail (équipements de protection individuelle, différences interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de dose interne que la métrologie atmosphérique ne prend pas en compte.

En France, le code du travail dans le cadre de la prévention du risque chimique en milieu professionnel prévoit le recours à la surveillance biologique des expositions et aux valeurs limites biologiques.

### Définitions du CES

Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

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

En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la même signification :

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérogènes sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent pas de l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Le CES recommande également, lorsque cela est possible, des valeurs biologiques de référence (VBR). Elles correspondent à des concentrations retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'exposition) ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets).

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB (Anses, 2017a).

## Organisation de l'expertise

L'Anses a confié aux comités d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) puis au CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT) « Indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette instruction.

Plusieurs agents de l'Anses ont contribué à ces travaux et se sont chargés de la coordination scientifique des différents groupes d'experts.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement aux CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres des CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

## Prévention des risques de conflits d'intérêts

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## Description de la méthode

Deux rapporteurs au sein du GT IBE et deux agents de l'Anses ont réalisé un rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition et la recommandation de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence (VBR) pour le ou les IBE retenus comme pertinents.

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au TCE est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2018. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Scopus et la Banque de données en santé publique. Les rapporteurs ont réévalué les articles sources ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'ils l'ont estimé nécessaire ou que le CES leur en a fait la demande.

Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du TCE ont été recensés à partir notamment des mots clés suivants : « trichloroethylene », « biomarker », « biomonitoring », « biological monitoring », « urine », « blood », « occupational », « analytical method », en limitant la recherche aux données chez l'Homme. Les requêtes effectuées lors de la recherche bibliographique complémentaire (de 2011 à 2018) sont décrites dans la figure 1.

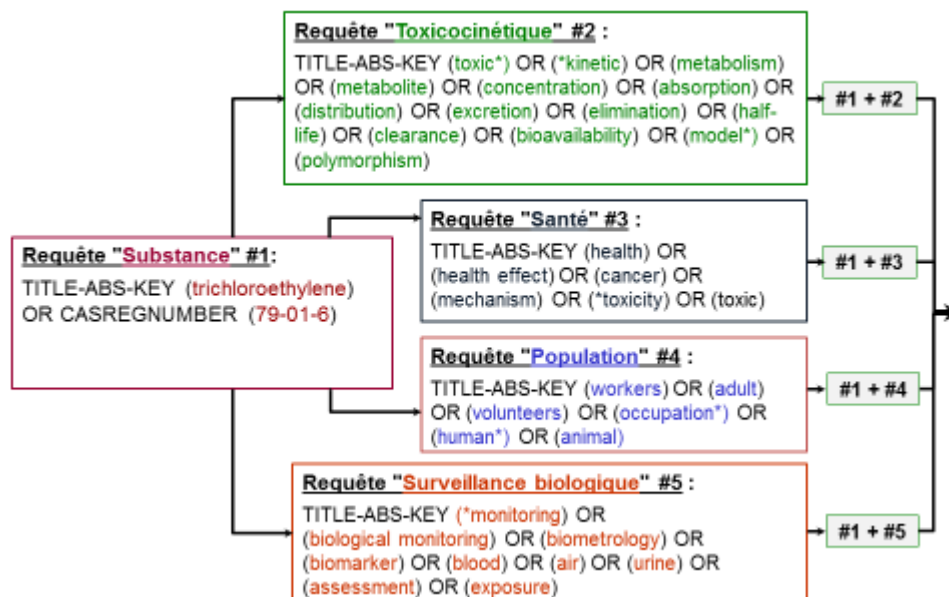


Figure 1 : Requêtes effectuées lors de la recherche bibliographique

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Valeurs sanitaires de référence » le 09/05/2019.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 19/12/2019 au 19/02/2020. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VSR (mandat 2017-2020) a adopté cette version finalisée le 15 mai 2020.

## Résultat de l'expertise collective

### Données de toxicocinétique

Le TCE est rapidement absorbé quelle que soit la voie d'exposition (orale, cutanée ou inhalatoire) (ATSDR, 2014).

Par inhalation, l'absorption du TCE à travers l'épithélium alvéolaire est relativement rapide et importante (coefficient de partage sang/air compris entre 8 et 12 chez l'Homme) (Lash *et al.* 2000 et CIRC, 2014). L'ATSDR (2014) rapporte que 37 à 64 % du TCE inhalé sont absorbés au niveau des poumons au repos. La dose absorbée est proportionnelle à la concentration inhalée, à la durée d'exposition et au taux de ventilation alvéolaire (US EPA, 2011). L'absorption pulmonaire totale semble plus influencée par la masse corporelle maigre que par la quantité de tissus adipeux (Monster *et al.* 1979).

L'absorption cutanée du TCE sous forme de vapeurs ou sous forme liquide a été évaluée dans plusieurs études sur volontaires (Sato et Nakajima, 1978 ; Tsuruta 1978, Kezic *et al.* 2000, Kezic *et al.* 2001). Selon Kezic *et al.* (2000), la voie cutanée contribue très peu à l'absorption des vapeurs de TCE. En 2001, Kezic *et al.* rapportent un flux de pénétration cutané de 430 nmol.cm<sup>-2</sup>.min<sup>-1</sup> suite à une exposition à une solution de TCE sur 3 cm<sup>2</sup> de peau pendant 1 min.

Des études rapportant des cas d'intoxication aiguë permettent d'attester que l'absorption orale est importante et rapide (ATSDR, 2014).



Chez l'Homme et l'animal et quelle que soit la voie d'absorption, le TCE est largement distribué dans tout l'organisme *via* la circulation sanguine. Compte tenu de son caractère lipophile, il est majoritairement retrouvé dans le tissu adipeux mais également dans le foie, les reins, le système nerveux et le système cardiovasculaire. Le TCE est capable de passer la barrière placentaire, la barrière hémato-encéphalique et se retrouve dans le lait maternel (ATSDR, 2014).

Chez l'Homme, 40 à 75% du TCE inhalé sont métabolisés. La plupart des effets adverses induits par le TCE seraient attribuables à ses métabolites (CIRC, 2014). Le TCE est rapidement métabolisé par deux voies, principalement au niveau du foie (figure 2):

- via un métabolisme oxydatif, le TCE est rapidement transformé par le cytochrome P450 (en particulier le CYP450 2E1) en un époxyde instable, l'oxyde de trichloroéthylène (TCE-O) lequel se transforme majoritairement en trichloroacétaldéhyde ou chloral (CHL), rapidement hydrolysé en hydrate de chloral (CH). L'hydrate de chloral sert alors de substrat à l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase, conduisant respectivement à la formation de trichloroéthanol libre (TCOH) et conjugué glucuronidé (TCOG) et d'acide trichloroacétique (TCA). Ces métabolites sont majoritaires et sont excrétés principalement dans l'urine. De manière minoritaire, l'époxyde instable peut également conduire à la formation d'acide dichloroacétique (DCA), d'acide monochloroacétique, d'acide formique, de monoxyde de carbone, d'acide oxalique et de N-(hydroxyacétyl)-aminoéthanol.
- par conjugaison au glutathion dans une moindre mesure, le TCE est également métabolisé via la glutathion-S-transférase en N-acétyl-S-(1,2-dichlorovinyl)glutathion ou N-acétyl-S-(2,2-dichlorovinyl)glutathion (N-acétyl-1,2-DCVG ou N-acétyl-2,2-DCVG), métabolites activés en S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine ou S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cystéine (1,2-DCVC ou 2,2-DCVC). Ces métabolites peuvent alors être transformés selon différentes voies soit en N-acétyl-S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine ou N-acétyl-S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cystéine (N-acétyl-1,2-DCVC ou N-acétyl-2,2-DCVC) par une N-acétyltransférase, soit en chlorure de thioacyle ou en chlorothiocétène via une  $\beta$ -lyase. Le chlorothiocétène peut ensuite être hydrolysé en acide monochloroacétique.

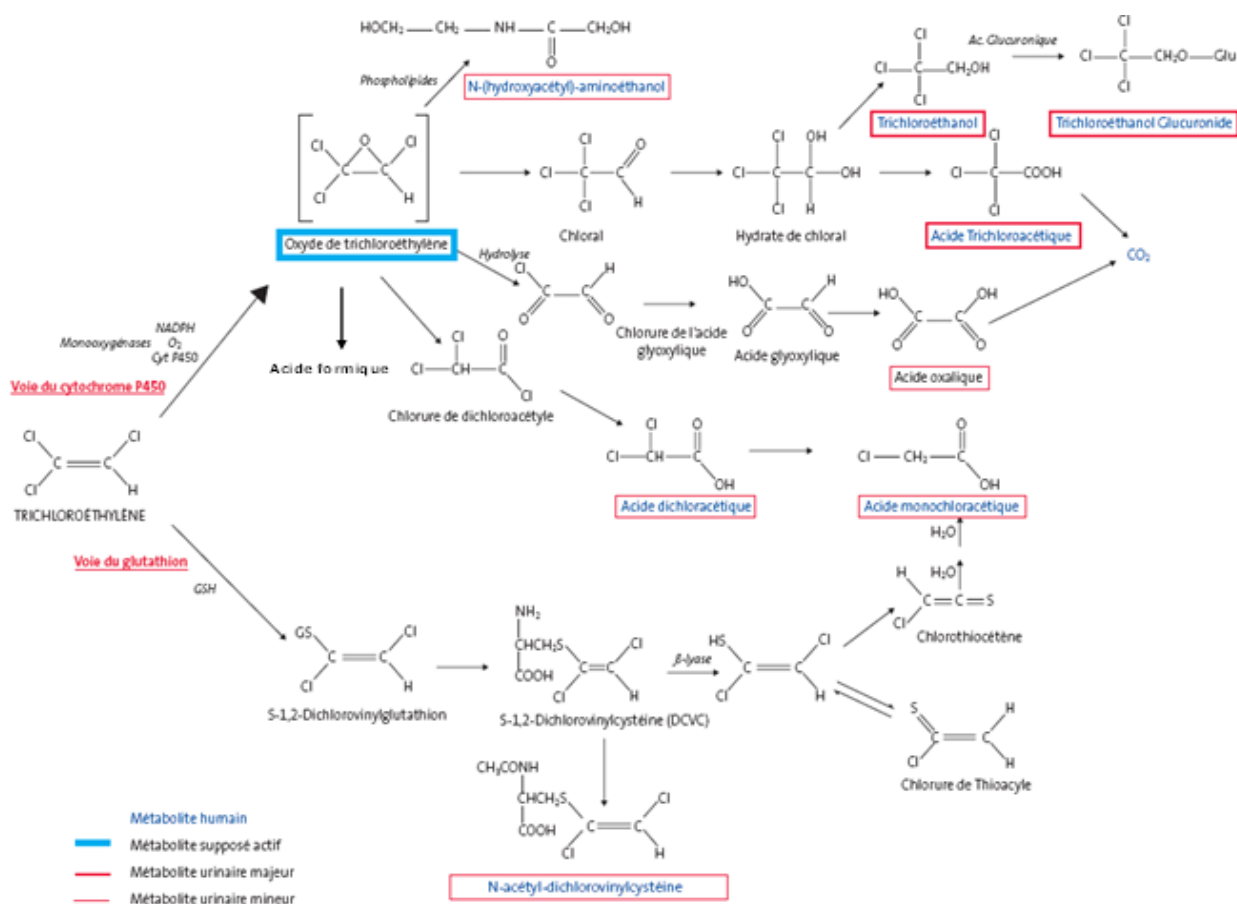


Figure 2 : Métabolisme du TCE (adapté de INRS 2011)

Chez l'Homme, aucune saturation n'a pu être mise en évidence aux concentrations d'expositions expérimentales, jusqu'à 300 ppm (ATSDR, 2014). Selon l'ATSDR (2014), des auteurs ont calculé par modélisation mathématique, que le métabolisme du TCE pourrait être saturé pour des expositions (inhalation) supérieures à 2000 ppm.

Des polymorphismes génétiques de plusieurs enzymes intervenant dans la métabolisation du TCE (notamment les CYP450 et GST) contribuent à la variabilité inter-individuelle (au niveau de la production de métabolites utiles comme indicateurs biologiques d'exposition (IBE) mais aussi au niveau de la susceptibilité individuelle aux effets du TCE). Par ailleurs, l'exposition à d'autres substances qui agissent en inhibant ou en induisant les CYP450 peut également influencer le métabolisme du TCE.

L'éthanol peut moduler (en inhibant ou en augmentant) le métabolisme du TCE par la voie oxydative dépendante du CYP450 (CYP2E1) selon plusieurs facteurs : le délai entre l'exposition à l'éthanol et au TCE, les doses d'exposition ainsi que le caractère habituel de la consommation d'alcool (la prise habituelle entraînant une induction du CYP2E1 alors que la prise concomitante peut causer une inhibition compétitive de la biotransformation par l'alcool déshydrogénase). D'autres molécules sont connues pour influencer le métabolisme du TCE : les molécules à courte chaîne carbonée avec une fonction alcool (isopropanol), les molécules inhibant les enzymes de métabolisation de l'alcool.

Les voies d'élimination du TCE sont qualitativement identiques chez l'animal et l'Homme sans influence de la voie d'exposition. Le TCE inchangé (10-28% de la dose) et les métabolites volatils (CO<sub>2</sub>, CO, TCOH) sont éliminés dans l'air expiré (CE, 2004). Le TCE inchangé est éliminé dans l'air expiré pendant 18h après une exposition unique. Très peu de données ont été retrouvées dans la littérature scientifique concernant la cinétique d'élimination du TCE inchangé dans les urines. Les métabolites principaux, le TCOH et le TCA, sont éliminés dans les urines (48-85%) et les fèces.

L'élimination du TCOH par les urines est totale 5 jours après l'arrêt de l'exposition, celle du TCA au bout de 13 jours (INRS 2011, INERIS 2005).

Les principaux paramètres de toxicocinétique sont synthétisés dans le Tableau 1.

Tableau 1- Synthèse des paramètres de toxicocinétique du TCE et de ses métabolites

	Exposition par inhalation considérée	Pourcentage estimé de la dose absorbée	Moment du pic de concentration (par rapport au début de l'exposition)	Demi-vie(s)
<b>Substance mère</b>				
<b>TCE sanguin (TCEs)</b>	100 ppm pendant 6 h (Muller <i>et al.</i> 1974)		A partir de 2 h	
	Modélisation mathématique (Sato <i>et al.</i> 1977)			Elimination triphasique <b>2,4 min ; 24,5 min et 3,5 h</b>
	70 ppm, 4h/j, 5j (Monster <i>et al.</i> 1979)			<b>14 h</b>
	54 ou 97 ppm pendant 8 h (Fernandez <i>et al.</i> 1975)			<b>20 min</b> (tissus richement vascularisés) puis <b>3h</b> (muscles) puis <b>30 h</b> (tissus adipeux)
<b>Métabolites</b>				
<b>TCA sanguin (TCAs)</b>	100 ppm pendant 6 h (Muller <i>et al.</i> 1974)		<b>24 h</b>	
	70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976) et 70 ppm 4 h/ j pendant 5 j ( Monster <i>et al.</i> 1979)			<b>70 – 100 h</b>
<b>TCA urinaire (TCAu)</b>	1 042 mg.m <sup>-3</sup> soit 187 ppm pendant 5 h Bartonicek <i>et al.</i> (1962)	32 %		
	Ikeda et Imamura 1973 à partir des résultats de Bartonicek <i>et al.</i> 1962			Monophasique : <b>55 h</b>
	170 ppm pendant 3 ou 7h (Ogata <i>et al.</i> 1971)		<b>42 à 69 h</b> après la fin de l'exposition	
	50 ppm, 6h/j pendant 5 j Muller <i>et al.</i> 1972			<b>100 h</b>
	70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)	<b>18 à 24 %</b>	<b>22 à 46 h</b>	
	27, 81 et 201 ppm pendant 4h (Nomiya et Nomiya 1977)		<b>2 j</b> après la fin de l'exposition	
	250 à 380 ppm pendant 2h40 min (Ikeda et Imamura, 1973 à partir des résultats de			<b>38 h</b> (hommes) et <b>36 h</b> (femmes)

	Nomiyama et Nomiyama, 1971)			
	Travailleurs exposés à 50 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : <b>51 h</b>
<b>TCOH sanguin (TCOHs)</b>	50 ppm ou 100 ppm 6h/j pendant 5 jours (Ertle <i>et al.</i> 1972)			<b>12 h</b>
	100 ppm pendant 6 h (Muller <i>et al.</i> 1974)		<b>6 h</b>	<b>12 à 13 h</b>
	70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)			<b>10 à 12 h</b>
	100 ppm pendant 4 h (Fisher <i>et al.</i> 1998)		TCOH libre : à la fin de l'exposition ( <b>4h</b> )	
<b>TCOH urinaire (TCOHu)</b>	1 042 mg.m <sup>-3</sup> soit 187 ppm pendant 5 h (Bartoniczek <i>et al.</i> 1962)	<b>45 %</b>		
	Ikeda et Imamura 1973 à partir des résultats de Bartoniczek <i>et al.</i> 1962			Monophasique : <b>30 h</b>
	50 ppm, 6h/j pendant 5 j Muller <i>et al.</i> 1972			Monophasique : <b>12 h</b>
	Inhalation 70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h – 70 ppm, 4h/j pendant 5 j (Monster <i>et al.</i> 1976 et 1979)	<b>40 à 43 %</b>		
	250 à 380 ppm pendant 2h40 (Ikeda et Nomiyama 1973 à partir des résultats de Nomiyama et Nomiyama 1971)			Monophasique : <b>19 h</b> (hommes) <b>26 h</b> (femmes)
	Travailleurs exposés à 50 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : <b>43 h</b>
	27, 81 et 201 ppm pendant 4h (Nomiyama et Nomiyama 1977)		<b>1 à 4 h</b> après la fin de l'exposition	
<b>TCOH+ TCA urinaire (TCOH+T CAu)</b>	Ikeda et Imamura 1973 à partir des résultats de Nomiyama et Nomiyama (1971)			<b>31 h</b> (hommes) <b>36 h</b> (femmes)
	Travailleurs exposés à 50 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			<b>38 h</b> (femmes)
<b>N-acétyl-DCVC urinaire</b>	40, 80 ou 160 ppm pendant 6 h (Bernauer <i>et al.</i> 1996)		Second pic de concentration <b>36 h</b> après la fin de l'exposition	Elimination biphasique

(N-acétyl-DCVCu)				
------------------	--	--	--	--

## Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet

### Indicateurs biologiques d'exposition (IBE)

L'analyse des données de la littérature a permis l'identification de 9 IBE : le TCE dans le sang (TCEs), le TCE dans l'urine (TCEu), le TCE dans l'air expiré (TCEa), le TCA dans le sang (TCAs), le TCA dans l'urine (TCAu), le TCOH dans le sang (TCOHs), le TCOH dans l'urine (TCOHu), le TCOH dans l'air expiré (TCOHa) et la NAcDCVC dans l'urine (NAcDCVCu). La somme du TCA et du TCOH dans les urines a également été considéré.

Les trois IBE qui consistent à doser le TCE dans l'air exhalé, le sang ou l'urine présentent comme avantage leur spécificité. Il a été démontré que la méthode analytique pour déterminer la concentration de TCE dans les urines est une méthode simple qui n'implique pas de prélèvement invasif (Imbriani *et al.*, 2001).

Le dosage du TCE dans l'air exhalé présente des inconvénients liés aux difficultés de prélèvements. De plus, une diminution rapide des taux dans les premières minutes après l'arrêt de l'exposition impose un respect strict du moment de prélèvement en fin d'exposition ce qui n'est pas nécessairement facile à réaliser sur le terrain.

Le TCE sanguin semble être un IBE intéressant pour le suivi biologique des expositions au TCE. Toutefois, outre le caractère invasif des prélèvements, aucune étude de terrain ou sur volontaires portant sur la corrélation entre concentrations sanguines et concentrations atmosphériques n'a été identifiée dans la littérature. Il existe néanmoins des modèles PBPK validés permettant de prédire les concentrations sanguines après une exposition par inhalation.

Le TCA et le TCOH ne sont pas spécifiques d'une exposition au TCE. Cependant, pour ces deux métabolites, des recommandations concernant leur suivi peuvent être envisagées. Les mesures à partir d'échantillons sanguins ne seront *a priori* pas retenues pour le suivi biologique des expositions professionnelles car, outre leur caractère invasif, ils n'apportent pas plus d'avantages par rapport aux dosages urinaires. Les mesures de TCOH et de TCA dans les urines pourront en revanche être proposées comme IBE. Il est à noter que certains pays proposent des valeurs biologiques pour le TCOH dans le sang, applicables aux professionnels exposés mais pas pour le TCOH dans l'urine.

Le TCOH dans l'air exhalé a également été proposé dans la littérature, mais comme pour le TCE mesuré dans ce même milieu, les inconvénients liés aux difficultés de prélèvement sont également présents ici.

Le dosage urinaire de la somme de TCOH et TCA, comme il est parfois rapporté dans certaines études sur volontaires ne présente pas plus d'avantages que le dosage de chacun des deux IBE (pas moins de variabilité). Par ailleurs, bien qu'ils soient issus de la même voie métabolique, ces deux métabolites présentent des comportements cinétiques différents (le TCA se lie aux protéines plasmatiques et il possède une demi-vie bien plus longue que le TCOH). Par conséquent, la somme du TCOH et du TCA urinaires n'a pas été retenue comme IBE pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles au TCE.

Enfin, bien que la N-acétyl DCVC présente l'avantage de suivre la même voie d'élimination que le métabolite responsable de la néphrotoxicité et que les concentrations urinaires pourraient donc être bien corrélées à cet effet, les éléments actuellement disponibles dans la littérature sont très limités.

**Par conséquent, seuls le TCE urinaire, le TCA urinaire et le TCOH urinaire ont été retenus comme IBE pertinents pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle au TCE.**

**Indicateurs biologiques d'effet**

Concernant les effets néphrotoxiques, plusieurs études montrent des modifications de marqueurs non spécifiques de la néphrotoxicité. Une augmentation des concentrations urinaires de certains marqueurs biologiques d'atteintes tubulaires est notamment rapportée dans la littérature. Brüning *et al.* 1999 ont mis en évidence une augmentation de l'excrétion de l' $\alpha$ -1 microglobuline et de la GST- $\alpha$  chez des travailleurs exposés au TCE par rapport aux témoins (Brüning *et al.* 1999). Dans un rapport de 2003, la DFG<sup>4</sup> indique que l' $\alpha$ -1 microglobuline est l'indicateur biologique d'effet le plus pertinent pour le suivi biologique du TCE en raison de sa stabilité dans les urines contrairement à la  $\beta$ -2-microglobuline.

Ces indicateurs biologiques d'effet ne peuvent toutefois pas faire l'objet de recommandations quant à leur suivi dans la mesure où les études identifiées ne permettent pas de caractériser une relation dose-réponse.

---

<sup>4</sup> Deutsche Forschungsgemeinschaft

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

Nom	TCE urine
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Non
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes de terrain</u> :  <i>Rastkari et al. 2011</i>  N = 30 hommes employés de pressings, 3 groupes de 10 sujets en fonction des capacités des machines à laver, non-fumeurs, âge moyen : 41 ans (27-57 ans)  Analyse de TCEu LOQ = 20 ng.L<sup>-1</sup> :  - Machine 8 kg : [TCE]atmo moy = 1,56 mg.m<sup>-3</sup> (écart type 0,68) :  *[TCEu] Début de Poste (DP) = 2,38 µg.L<sup>-1</sup> (écart-type 1,06) ; [TCEu] fin de poste (FP) = 4,46 µg.L<sup>-1</sup> (écart type 1,39)  - Machine 12 kg : [TCE]atmo moy = 1,75 mg.m<sup>-3</sup> (écart type 0,74):  *[TCEu] DP = 5,53 µg.L<sup>-1</sup> (écart-type 2,25) ; [TCEu] FP = 11,31 µg.L<sup>-1</sup> (écart type 3,62)  - Machine 18kg : [TCE]atmo moy = 2,40 mg.m<sup>-3</sup> (écart type 0,63) :  *[TCEu] DP = 8,18 µg.L<sup>-1</sup> (écart type 2,42) ; [TCEu] FP = 4,46<sup>5</sup> µg.L<sup>-1</sup> (écart type 1,39)   <i>Imbriani et al. 2001</i>  49 professionnels (8 hommes, 41 femmes ; âge moyen 38 ans)  Exposition TCEatmo (mg.m<sup>-3</sup>) :  - Moyenne arithmétique (min – max) : 83,31 (2,7 -387,0)  - Moyenne géométrique (écart-type) : 44,05 (3,37)  [TCEu] (µg.L<sup>-1</sup>) (milieu de poste) :  - Moyenne arithmétique (min – max) : 11,03 (0,8 -43,90)  - Moyenne géométrique (écart-type) : 7,99 (2,46)   • <u>Etudes sur volontaires</u> : Non Renseigné (NR)</li> </ul>
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 131,4 g.mol <sup>-1</sup> 1 µmol.L <sup>-1</sup> = 131 µg.L <sup>-1</sup> 1 mg.L <sup>-1</sup> = 7,63 µmol.L <sup>-1</sup>
Concentrations dans la population générale <sup>6</sup>	NR
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2018)	Aucune

<sup>5</sup> La concentration urinaire de TCE en FP est étonnamment plus faible que celle mesurée en DP

<sup>6</sup> ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95<sup>ème</sup> percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

Nom	TCA urine
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Le méthylchloroforme (1,1,1-trichloroéthane) et le tétrachloroéthylène
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires  (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes de terrain :</u></li> </ul> <p><i>Ikeda et al. 1972</i> Exposition [TCEatmo] (moyennes) 8h/j, 6j/semaine – [TCA]u (moyennes géométriques (SD range)) (fin de semaine fin de poste, FS FP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (n = 9) 3 ppm – 12,7 mg.L<sup>-1</sup> (8.8 – 18.2)</li> <li>- (n = 5) 5 ppm – 20,2 mg.L<sup>-1</sup> (10 – 40.8)</li> <li>- (n = 6) 10 ppm – 17,6 mg.L<sup>-1</sup> (10.3 – 30)</li> <li>- (n = 4) 25 ppm - 77,2 mg.L<sup>-1</sup> (51.6– 115.6)</li> <li>- (n = 4) 40 ppm – 90,6 mg.L<sup>-1</sup> (50.2 – 163.8)</li> <li>- (n = 5) 45 ppm – 138,4 mg.L<sup>-1</sup> (83.2 – 216.5)</li> <li>- (n = 5) 50 ppm – 146,6 mg.L<sup>-1</sup> (76.3 – 281.7)</li> <li>- (n = 5) 60 ppm – 155,49 mg.L<sup>-1</sup> (104.3 – 231.4)</li> <li>- (n = 4) 120 ppm – 230,1 mg.L<sup>-1</sup> (199 -267.4)</li> <li>- (n = 4) 175 ppm – 235,8 mg.L<sup>-1</sup> (187.2 – 296.9)</li> </ul> <p><i>Skender et al. 1991</i> Exposition [TCEatmo] variant entre 25 et 40 ppm (n'excédant jamais 50 ppm) [TCAu] (médiane pour 10 employés de pressing ; début de semaine début de poste, DS DP) 32,47 mmol.mol<sup>-1</sup> creat soit 46,8 µg.g<sup>-1</sup> creat [TCAu] (médiane pour 10 employés de pressing ; mercredi FP) 37,15 mmol.mol<sup>-1</sup> creat soit 53,6 µg.g<sup>-1</sup> creat</p> <p><i>Imbriani et al. 2001</i> Exposition au TCEatmo (mg.m<sup>-3</sup>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Moyenne arithmétique (min – max) : 83,31 (2,7 -387,0)</li> <li>- Moyenne géométrique (écart-type) : 44,05 (3,37)</li> </ul> <p>[TCAu] (µg.L<sup>-1</sup>) (milieu de journée):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Moyenne arithmétique (min – max) : 21,60 (0,4 -57,3)</li> <li>- Moyenne géométrique (écart-type) : 10,86 (4,48)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes sur volontaires :</u></li> </ul> <p><i>Monster et al. 1979</i> Exposition [TCEatmo] : 70 ppm (4 h/j ; 5 j) [TCAu] (moyenne pour 5 volontaires ; fin exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 10 mg.24h<sup>-1</sup></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 82 mg.24h<sup>-1</sup></li> </ul> <p><i>Kimmerle et Eben, 1973</i> Exposition [TCE]atmo 50 ppm (4 h/j ; 5 j) [TCAu] (moyenne pour 4 volontaires ; fin de l'exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 4,75 mg.24h<sup>-1</sup></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 70,4 mg.24h<sup>-1</sup></li> </ul>



Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 163 g.mol <sup>-1</sup> 1 µmol.L <sup>-1</sup> = 163 µg.L <sup>-1</sup> 1 mg.L <sup>-1</sup> = 6 µmol.L <sup>-1</sup>		
Concentrations dans la population générale <sup>6</sup>	Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée = <b>0,07 mg.L<sup>-1</sup></b> fin d'exposition ou FP après plusieurs postes (Valeur BAR <sup>7</sup> ) (dernière modification 2010).  <i>Hajimiragha et al. 1986</i> [TCAu] : 95 <sup>ème</sup> percentile 177,6 µg.L <sup>-1</sup> chez des sujets adultes (N=43) de la population générale allemande  <i>Skender et al. 1993</i> [TCAu] : 95 <sup>ème</sup> percentile 123,6 µg/24h chez des sujets adultes (N=39) de la population générale (Croatie, Zagreb)  <i>Calafat et al. 2003</i> [TCAu] <sup>8</sup> : 90 <sup>ème</sup> percentile 23 µg.L <sup>-1</sup> dans une population générale d'adultes (N=402) (détecté dans 76% des échantillons, LOD : 0,5 µg.L <sup>-1</sup> )  <i>Bevan et al. 2013</i> [TCAu] : 8,7 µg.g <sup>-1</sup> de créatinine (8,1 µg.L <sup>-1</sup> ) (95 <sup>ème</sup> percentile) ; adultes de la population générale anglaise (Royaume-Uni ; n =436) (50 % des prélèvements < LOD de 3 nM)		
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	SCOEL (2009)	20 mg.L <sup>-1</sup> FS FP	
	USA - ACGIH (BEI)	15 mg.L <sup>-1</sup> FS FP (2008) (correspondant à une TLV-TWA de 10 ppm)	
	Allemagne - DFG (BAT) (2011)	Pour une exposition au TCE : concentration atmosphérique. (mg.m <sup>-3</sup> )	EKA <sup>9</sup> [TCAu] (mg.L <sup>-1</sup> )
		3,3 (soit 0,6 ppm)	1,2
		33 (soit 6 ppm)	12
		55 (soit 10 ppm)	20
		60 (soit 11 ppm)	22
		82 (soit 15 ppm)	30
109 (soit 20 ppm)	40		
137 (soit 25 ppm)	50		

<sup>7</sup> Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte

<sup>8</sup> TCA : sous-produit de la désinfection de l'eau potable

<sup>9</sup> Expositionäquivalente für Krebs erzeugende Arbeitstoffe ; Equivalentes à des expositions pour les substances cancérogènes

	Québec - IRSST (IBE)	FS FP : 100 mg.g <sup>-1</sup> creat (correspondant à une valeur d'exposition moyenne pondérée de 50 ppm soit 269 mg.m <sup>-3</sup> ) (2012)
	Finlande - FIOH (BAL)	FS FP : 120 µmol.L <sup>-1</sup> (19,5 mg. L <sup>-1</sup> ) (correspondant à une TWA de 10 ppm) (2012)

Nom	TCOH urine
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Le méthylchloroforme (1,1,1-trichloroéthane), l'hydrate de chloral, le tétrachloroéthane et le tétrachloroéthylène
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes de terrain</u> :</li> </ul> <p><i>Ikeda et al. 1972</i></p> <p>Exposition [TCEatmo] (moyennes) 8h/j, 6j/semaine – [TCOH]u (moyennes géométriques et (SD range))<sup>10</sup> ((FS FP) dans 10 ateliers :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (n = 9) 3 ppm – 25,1 mg.L<sup>-1</sup> (14,2 – 44,6)</li> <li>- (n = 5) 5 ppm – 24,9 mg.L<sup>-1</sup> (16,3 – 37,9)</li> <li>- (n = 6) 10 ppm – 42,0 mg.L<sup>-1</sup> (25,1 – 70,3)</li> <li>- (n = 4) 25 ppm – 77,3 mg.L<sup>-1</sup> (52,3 – 114,1)</li> <li>- (n = 4) 40 ppm – 220,3 mg.L<sup>-1</sup> (164,4 – 295,3)</li> <li>- (n = 5) 45 ppm – 256,7 mg.L<sup>-1</sup> (202,1 – 330,8)</li> <li>- (n = 5) 50 ppm – 267,3 mg.L<sup>-1</sup> (140 – 510,3)</li> <li>- (n = 5) 60 ppm – 307,9 mg.L<sup>-1</sup> (223 – 425,6)</li> <li>- (n = 4) 120 ppm – 681,8 mg.L<sup>-1</sup> (581, 4 -799,5)</li> <li>- (n = 4) 175 ppm – 973,1 mg.L<sup>-1</sup> (596,9 – 1586,4)</li> </ul> <p><i>Skender et al. 1991</i></p> <p>Exposition variant entre 25 et 40 ppm (n'excédant jamais 50 ppm)</p> <p>[TCOHu] (médiane pour 10 employés de pressing ; DS DP) 9,7 mmol.mol<sup>-1</sup> creat soit 12,7 µg.g<sup>-1</sup> creat</p> <p>[TCOHu] (médiane pour 10 employés de pressing ; mercredi FP) 54,89 mmol.mol<sup>-1</sup> creat soit 72 µg.g<sup>-1</sup> creat</p>

<sup>10</sup> Il s'agit des valeurs à moins et plus un écart-type géométrique de la moyenne géométrique

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires</p> <p>(avec les expositions et moments de prélèvement)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes sur volontaires :</u></li> </ul> <p><i>Monster et al., 1979</i></p> <p>Exposition [TCE]atmo : 70 ppm (4 h/j ; 5 j)</p> <p>[TCOHu] (moyenne pour 5 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 142 mg.24h<sup>-1</sup></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 217 mg.24h<sup>-1</sup></li> </ul> <p><i>Kimmerle et Eben, 1973</i></p> <p>Exposition [TCEatmo] : 50 ppm (4 h/j ; 5 j)</p> <p>[TCOHu] (moyenne pour 4 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 78,5 mg.24h<sup>-1</sup></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 103 mg.24h<sup>-1</sup></li> </ul>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 149 g.mol<sup>-1</sup></p> <p>1 µmol.L<sup>-1</sup> = 149 µg.L<sup>-1</sup></p> <p>1 mg.L<sup>-1</sup> = 6,7 µmol.L<sup>-1</sup></p>
<p>Concentrations dans la population générale<sup>6</sup></p>	<p>NR</p>
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2018)</p>	<p>Aucune</p>

#### Etude de la relation entre les concentrations d'IBE et les effets sanitaires

D'après l'analyse de la littérature scientifique existante, aucune relation dose-réponse entre les concentrations biologiques des trois IBE retenus comme pertinents (TCE urinaire, TCA urinaire et TCOH urinaire) et des effets sur la santé (néphrotoxicité ou neurotoxicité) n'a pu être identifiée.

#### Etude des corrélations entre les concentrations d'IBE et les concentrations atmosphériques

Plusieurs études portent sur la relation entre les concentrations des IBE du TCE et les concentrations atmosphériques du TCE. Les principales données concernant les IBE retenus comme pertinents sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

**TCE urinaire****Tableau 2 : Concentrations urinaires de trichloroéthylène, calculées à partir de corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques**

Etudes de terrain				
Exposition (TCE atmosphérique)	[TCEu] mesuré	Equation reliant l'exposition aux concentrations de l'IBE	Calcul de [TCEu] pour une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m <sup>-3</sup> (ou 7 ppm)	Référence
Moyenne Arithmétique (MA) : 83,3 mg.m <sup>-3</sup> Moyenne géométrique (MG) : 44,0 mg.m <sup>-3</sup> (2,7 à 387,0) Prélèvements sur 4 h	MA : 11,0 mg.L <sup>-1</sup> MG : 8 mg.L <sup>-1</sup> (0,8 à 43,9) <b>Premier jour de semaine</b> <b>Milieu de journée</b>	[TCEu] (µg.L <sup>-1</sup> ) = 0,081 [TCEatm] (mg.m <sup>-3</sup> ) + 4,27 (n =49 ; r = 0,84)	7,51 µg.L <sup>-1</sup>	Imbriani <i>et al.</i> (2001)

**TCA urinaire****Tableau 3 : Concentrations urinaires d'acide trichloroacétique, calculées à partir de corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques**

Etudes de terrain				
Exposition (TCE atmosphérique)	[TCAu] mesuré	Equation reliant l'exposition aux concentrations de l'IBE	Calcul de [TCAu] pour une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m <sup>-3</sup> (ou 7 ppm)	Référence
MA : 83,3 mg.m <sup>-3</sup> (14 ppm) MG : 44,0 mg.m <sup>-3</sup> (7 ppm) (2,7 à 387,0) Prélèvements sur 4 h	MA : 21,6 mg.L <sup>-1</sup> MG : 10,9 mg.L <sup>-1</sup> (0,4 à 57,3) <b>Premier jour de semaine</b> <b>Milieu de journée</b>	[TCAu] (mg.g <sup>-1</sup> creat) = 0,06 [TCEatm] (mg.m <sup>-3</sup> ) + 17,03 (n = 49 ; r = 0,32)  Problème de l'imprégnation sans exposition : valeur 8 fois plus importante que si calcul fait uniquement avec 0,06 x 40 mg.m <sup>-3</sup>  Selon les auteurs, le moment de prélèvement n'était pas adapté	<b>19,4 mg.g<sup>-1</sup> creat</b>	Imbriani <i>et al.</i> (2001)
8 à 60 ppm	NR	[TCAu] (mg.g <sup>-1</sup> creat) = 2,7 [TCEatm] (ppm)	<b>18,9 mg.g<sup>-1</sup> creat</b> (26,5 mg.L <sup>-1</sup> )*	Ogata <i>et al.</i> (1987)

		(n = 25 ; r= NR) <b>Fin de poste ; fin de semaine</b>		
MA : 5 ppm (n = 5) Prélèvements sur 8 h	MA : 20,2 mg.L <sup>-1</sup> Fin de semaine Fin de poste	[TCAu] (mg.L <sup>-1</sup> ) = 2,74 [TCEatm] (ppm) + 0,7 (linéaire uniquement en dessous de 50 ppm)	<b>19,88 mg.L<sup>-1</sup></b>  (14,2 mg.g <sup>-1</sup> creat)*	Ikeda <i>et al.</i> (1972)
MA : 10 ppm (n = 6) Prélèvements sur 8 h	MA : 17,6 mg.L <sup>-1</sup> Fin de semaine Fin de poste	(n = 51 ; régression réalisée à partir des moyennes des concentrations pour chaque « classe » d'exposition) <b>Fin de poste ; fin de semaine</b>		

\* valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L<sup>-1</sup> (Anses, 2017a)

### TCOH urinaire

**Tableau 4 : Concentrations urinaires de trichloroéthanol, calculées à partir de corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques**

Exposition (TCE atmosphérique)	[TCOHu] mesuré	Equation reliant l'exposition aux concentrations de l'IBE	Calcul de [TCOHu] pour une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m <sup>-3</sup> (ou 7 ppm)	Référence
<b>Etudes de terrain</b>				
8 à 60 ppm	NR	[TCOHu] (mg.g <sup>-1</sup> creat) = 4,0 [TCEatm] (ppm) (n = 25 ; r= NR) <b>Fin de poste ; fin de semaine</b>	<b>28 mg.g<sup>-1</sup> creat</b> (39 mg.L <sup>-1</sup> ) (total : libre + conjugué)	Ogata <i>et al.</i> (1987)
MA : 5 ppm (n = 5) Prélèvements sur 8 h	MA : 24,9 mg.L <sup>-1</sup> Fin de semaine Fin de poste	[TCOHu] (mg.L <sup>-1</sup> ) = 5,57 [TCEatm] (ppm) + 4,4 (n = 51 ; régression réalisée à partir des moyennes des concentrations pour chaque « classe » d'exposition) <b>Fin de poste ; fin de semaine</b>	<b>43,39 mg.L<sup>-1</sup></b> (31 mg.g <sup>-1</sup> creat) (total : libre + conjugué)	Ikeda <i>et al.</i> (1972)
MA : 10 ppm (n = 6) Prélèvements sur 8 h	MA : 42,0 mg.L <sup>-1</sup> Fin de semaine Fin de poste			

### Modélisation toxicocinétique

Plusieurs modèles toxicocinétiques à base physiologique (PBPK) ont été publiés pour le TCE pour différentes espèces. La dernière version validée chez l'humain qui permet de relier l'exposition par inhalation et différents IBE est celle de Fisher et al. (1998). Tel que publié, le modèle ne permet pas de prédire la concentration urinaire du TCE inchangé. Le modèle de Fisher a donc été modifié par un expert en modélisation toxicocinétique du GT IBE pour prédire les concentrations urinaires selon l'état de réplétion de la vessie (ajout d'un réservoir vésical).

Le modèle a permis de simuler les concentrations urinaires de TCE à la fin du poste de travail après 5 jours consécutifs et pour une exposition à 40 mg.m<sup>-3</sup>. Ces simulations ont été effectuées en simulant une vidange vésicale (c.-à-d., miction complète) toutes les 8 heures, 4 heures et 2 heures et en fonction de l'effort physique (0, 50 W et 100 W) (tableau 5).

**Tableau 5 : Concentrations urinaires de TCE simulées à la fin du poste de travail durant 5 journées de travail consécutives pour une exposition à 40 mg.m<sup>-3</sup>**

Temps	[TCEu]( µg.L <sup>-1</sup> )				
	Vidange 8h	Vidange 4 h	Vidange 2h	Vidange 4h à 50W	Vidange 4h à 100W
Fin Jour 1	10,01	11,28	11,52	13,72	19,68
Fin Jour 2	10,31	11,57	11,81	13,85	19,95
Fin Jour 3	10,48	11,74	11,98	13,91	20,07
Fin Jour 4	10,59	11,83	12,07	13,95	20,13
Fin Jour 5	10,65	11,89	12,12	13,97	20,16

Les concentrations urinaires obtenues varient entre 10,01 µg.L<sup>-1</sup> (repos et vidange toutes les 8 heures) et 20,16 µg.L<sup>-1</sup> (effort de 100W et vidange toutes les 4 heures).

### Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Dans le rapport d'expertise collective VLEP du TCE, le CES a estimé que le TCE devait être considérée comme un cancérigène sans seuil. En l'absence de données suffisamment robustes et adéquates, le CES VLEP a recommandé en 2013 une VLEP-8h pragmatique de 40 mg.m<sup>-3</sup> (soit 7 ppm) sur un autre effet que le cancer, à savoir la néphrotoxicité<sup>11</sup>.

Les effets neurotoxiques et néphrotoxiques ont fait l'objet de plusieurs études de terrain. Ces études n'ont pas permis d'établir une relation dose-réponse entre les concentrations urinaires de TCE, TCA ou TCOH et les effets sanitaires (néphrotoxicité ou neurotoxicité). Par conséquent, il a été décidé de prendre en compte les études mettant en relation les concentrations atmosphériques de TCE et les concentrations urinaires des IBE retenus et de construire des VLB pragmatiques basées sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m<sup>-3</sup>).

### TCE urinaire

#### Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

Le TCEu est un indicateur spécifique qui présente l'avantage de ne pas nécessiter de prélèvement invasif.

<sup>11</sup> Effet critique retenu : caryocytomégalie des cellules tubulaires

Une seule étude de terrain (Imbriani et al. 2001) (cf tableau 2) a permis d'établir une bonne corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de TCE. Sur la base des résultats de cette étude, la concentration urinaire de TCE en milieu de poste début de semaine pour une exposition à la VLEP-8h ( $40 \text{ mg.m}^{-3}$ ) est de  $7,5 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ .

Par ailleurs, le modèle de Fisher et al. de 1998 (dernière version validée chez l'humain) qui permet de relier les concentrations atmosphériques de TCE et les concentrations de plusieurs IBE a été retenu pour la construction d'une VLB. Le modèle, tel que publié, ne permet pas de prédire les variations de TCEu. Il a donc été modifié par un expert en modélisation toxicocinétique du GT IBE pour prédire les concentrations urinaires avec et sans réservoir vésical chez l'homme. L'adaptation du modèle à une exposition à la VLEP-8h de  $40 \text{ mg.m}^{-3}$  (7 ppm) pendant 8h avec un exercice physique de 50 ou 100 W et différents temps entre les vidanges vésicales conduit à des concentrations urinaires de TCE en fin de poste variant entre  $10 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$  (repos et vidange toutes les 8 heures) et  $20 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$  (effort de 100W et vidange toutes les 4 heures). Les résultats issus de la modélisation concordent avec ceux issus de l'étude de terrain disponible et décrite précédemment.

En raison des différences sur les concentrations de TCE ou de ces métabolites selon le sexe évoquées dans la littérature, le modèle PBPK du TCE modifié a également été paramétré pour une femme. Une simulation d'une semaine d'exposition au travail (8h/j) à 7 ppm de TCE (scénario sans effort physique) a été effectuée pour chaque sexe. Les résultats suggèrent que, pour une même exposition, un homme présentera des concentrations sanguines en fin de poste environ 25% plus élevées qu'une femme. En revanche, les concentrations urinaires simulées de TCE inchangé étaient pratiquement identiques pour les deux sexes.

Ainsi, **une concentration urinaire de TCE de  $10 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$**  dans des échantillons en fin de poste quelle que soit la journée de travail de la semaine est retenue pour la construction d'une **VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h**. Cette valeur est protectrice à la fois pour la femme et l'homme.

#### Proposition de valeurs biologiques de référence

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de TCE sur de grands effectifs en population générale. Ainsi, par défaut, l'étude de Poli et al. 2005 réalisée chez 120 sujets adultes de la population générale italienne (de la ville de Parme) peut être retenue pour la proposition d'une VBR. Dans cette étude, 72% des échantillons urinaires étaient associés à une concentration quantifiable de TCE et la médiane des concentrations de TCE était de  $0,22 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$  (gamme de concentration :  $0,02 - 3,64 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ ). A partir de la médiane et de la gamme de concentration, il est possible d'estimer par calcul le 95<sup>ème</sup> percentile (P95) sous hypothèse d'une distribution lognormale. Le calcul conduit à un 95<sup>ème</sup> percentile de  **$1,3 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$**  qui est arrondi à  **$1,5 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$** . Cette concentration est retenue comme VBR.

Il est à noter cependant que cette valeur représente 13% de la VLB présentée plus haut. Or, compte tenu que les concentrations atmosphériques de TCE dans l'environnement général<sup>12</sup> sont habituellement inférieures de plusieurs ordres de grandeur à la VLEP de  $40 \text{ mg.m}^{-3}$  qui a servi de base à l'élaboration de la VLB, il est possible que cette VBR ne soit pas vraiment représentative de la population générale française. Il s'agit toutefois de la seule valeur disponible en population non professionnellement exposée au moment de la rédaction de ce rapport.

---

<sup>12</sup> Le 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations en trichloroéthylène est de  $7,3 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$  selon les résultats de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI 2006)

## **TCA urinaire**

### Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

Bien que les études de terrain d'Ogata *et al.* 1987 et d'Ikeda *et al.* 1972 présentent des limites (notamment au niveau de l'estimation des concentrations atmosphériques), elles donnent des résultats proches et permettent d'estimer la concentration de TCAu résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m<sup>-3</sup> à 16,5 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 23,2 mg.L<sup>-1</sup> en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude<sup>13</sup>. L'étude d'Imbriani *et al.* (2001) n'est pas retenue en raison d'une très mauvaise corrélation entre les niveaux atmosphériques et urinaires, d'une ordonnée à l'origine très élevée dans l'équation de la droite de régression et du moment de prélèvement qui n'est pas adapté (début de semaine milieu de poste).

**La VLB pragmatique recommandée pour le TCAu sur un prélèvement en fin de semaine fin de poste est arrondie à 15 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 21 mg.L<sup>-1</sup>.**

### Proposition de valeur biologique de référence

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de TCA sur de grands effectifs en population générale. Ainsi, par défaut, l'étude de Bevan *et al.* 2013 réalisée chez 436 sujets adultes de la population générale anglaise (Royaume-Uni) est retenue pour la proposition d'une VBR.

Le 95ème percentile de la distribution des concentrations urinaires mesurées de TCA des sujets de cette étude est de 8,7 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 8,1 µg.L<sup>-1</sup> (50 % des prélèvements < LOD de 3 nM) arrondi à **9 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 8 µg.L<sup>-1</sup>**. Cette concentration est retenue comme VBR.

## **TCOH urinaire**

### Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

Bien que ces études présentent des limites (notamment au niveau de l'estimation des concentrations atmosphériques), les études de terrain d'Ogata *et al.* 1987 et d'Ikeda *et al.* 1972 donnent des résultats proches et permettent d'estimer la concentration de TCOHu résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m<sup>-3</sup> à 41 mg.L<sup>-1</sup> ou 29,5 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude<sup>12</sup>. **La VLB pragmatique recommandée pour le TCOHu sur un prélèvement en fin de semaine fin de poste est arrondie à 30 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine soit 40 mg.L<sup>-1</sup>.**

### Proposition de valeur biologique de référence (VBR)

En l'absence de données dans la population générale, il n'a pas été possible de recommander de valeurs biologiques de référence pour le TCOH urinaire.

---

<sup>13</sup> Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L<sup>-1</sup> (Anses, 2017a)



## Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs biologiques proposées pour le suivi de l'exposition professionnelle au TCE sont :

### TCE urinaire en fin de poste :

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m <sup>-3</sup> ou 7 ppm)	10 µg.L <sup>-1</sup>
Valeur biologique de référence	1,5 µg.L <sup>-1</sup>

### TCA urinaire en fin de semaine – fin de poste :

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m <sup>-3</sup> ou 7 ppm)	15 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine ou 21 mg.L <sup>-1</sup> (valeur calculée) <sup>14</sup>
Valeur biologique de référence	9 µg.g <sup>-1</sup> de créatinine ou 8 µg.L <sup>-1</sup> (valeur mesurée)

### TCOH urinaire en fin de semaine – fin de poste :

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m <sup>-3</sup> ou 7 ppm)	30 mg.g <sup>-1</sup> de créatinine ou 40 mg.L <sup>-1</sup> (valeur calculée) <sup>13</sup>
Valeur biologique de référence	Aucune

Ces valeurs biologiques ne permettent pas de prévenir les effets cancérogènes du TCE en milieu professionnel.

## Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Les prélèvements doivent être réalisés en dehors du lieu de travail, dans un local non pollué, après lavage des mains, douche et changement de vêtement pour éviter la contamination externe des échantillons par du trichloroéthylène.

Les échantillons de TCE urinaire seront prélevés dans des flacons en verre « headspace » (espace de tête) qui seront immédiatement scellés afin de limiter l'évaporation<sup>15</sup>. Quel que soit l'IBE analysé, les échantillons doivent être conservés au réfrigérateur (+4°C), température à laquelle ils ont une stabilité ≥ 7 jours pour le TCA et ≥ 15 jours pour le TCOH (UCL, 2018).

Le transport des échantillons doit être réalisé à une température ne dépassant pas +4°C et idéalement à -20°C.

<sup>14</sup> Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L<sup>-1</sup> (Anses, 2017a)

<sup>15</sup> Concerne essentiellement le TCE

L'absorption de TCE est influencée par la l'activité physique. La consommation d'alcool, la prise de certains médicaments ou la co-exposition à certaines substances peuvent moduler le métabolisme du TCE et ainsi être une source d'interférence dans l'interprétation des résultats de la mesure. Des différences en fonction du sexe ont également été rapportées en ce qui concerne l'excrétion urinaire des métabolites de TCE.

## Biométrie

Certaines méthodes analytiques décrites dans la littérature ont été répertoriées et sont décrites dans le tableau ci-dessous pour les IBE retenus. L'objectif n'est pas ici de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques.

<b>TCE URINAIRE</b>	
<b>Méthode analytique</b>	
Technique d'analyse	<b>Chromatographie en phase gazeuse avec injection de l'espace de tête et détection par spectrométrie de masse (HS-GC-MS)</b>
Références bibliographiques	Imbriani <i>et al.</i> 2001 Poli D <i>et al.</i> 2005
Sensibilité	Limite de quantification (LOQ) : 0,1 µg.L <sup>-1</sup> (Imbriani <i>et al.</i> , 2001) LOD : 0,005 µg.L <sup>-1</sup> (Poli D <i>et al.</i> , 2005)
Fidélité	Coefficient de variation (CV) : 7,9 % à [C] = 15 µg.L <sup>-1</sup>
Justesse	97,9 – 102,5 %
Etalon de référence	Solution standard de TCE (dissolution 1 ml soit 1,4649 g de TCE dans 100 mL d'acétone puis dilution de 1 mL de cette solution dans 1L d'eau)
Programme d'Evaluation Externe de la Qualité	Non

<b>TCA URINAIRE</b>			
<b>Méthodes analytiques</b>			
	<b>Méthode 1</b>	<b>Méthode 2</b>	<b>Méthode 3</b>
Technique d'analyse	<b>Chromatographie en phase gazeuse avec injection de l'espace de tête et détection par spectrométrie de masse (HS-GC-MSD)</b>	<b>Chromatographie en phase gazeuse et détection par capture d'électron (GC-ECD)</b>	<b>Chromatographie liquide à haute performance avec détection par spectrométrie de masse en tandem (EI-HPLC-MS/MS)</b>
Références bibliographiques	Imbriani <i>et al.</i> (2001) d'après Ziglio <i>et al.</i> (1984)	Breimer <i>et al.</i> (1974), Singthong <i>et al.</i> (2015) d'après Christensen <i>et al.</i> (1988), UCL (2018)	Bevan <i>et al.</i> (2013)
Sensibilité		LOD : 0,1 µg.L <sup>-1</sup> (Breimer <i>et al.</i> 1974) LOD : 0,139 mg.L <sup>-1</sup> (Singthong <i>et al.</i> 2015) LOQ : 5 mg.L <sup>-1</sup> (UCL, 2018)	LOD : 0,5 mg.L <sup>-1</sup>
Fidélité		CV < 10 % (UCL, 2018)	CV : 15%
Justesse			
Étalon de référence			
Programme d'Évaluation Externe de la Qualité	G-EQUAS (German External Quality Assessment Scheme) for analyses in biological materials, University Erlangen-Nuremberg (Allemagne)		

<b>TCOH URINAIRE</b>	
<b>Méthode analytique</b>	
Technique d'analyse	<b>Chromatographie en phase gazeuse et détection par capture d'électron (GC-ECD)</b>
Références bibliographiques	
	Ertle <i>et al.</i> 1972, Breimer <i>et al.</i> 1974 UCL, 2018
Sensibilité	0,5 µg.L <sup>-1</sup> (LOD) (Breimer <i>et al.</i> 1974) 5 mg.L <sup>-1</sup> (LOQ) (UCL, 2018)
Fidélité	CV < 10 %
Justesse	CV < 10 % (UCL, 2018)
Programme d'Evaluation Externe de la Qualité	Non

---

## **Rapport d'expertise collective**

---

## Sigles et abréviations

1,2-DCVC	S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine
2,2-DCVC	(2,2-dichlorovinyl)-L-cystéine (1,2-DCVC ou 2,2-DCVC)
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BAL	Biological Action Level
BAR	Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte
BAT	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert
CES	Comité d'experts spécialisé
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLP	Classification, labelling and packaging ; désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges
CYP	cytochromes P
DER	Direction de l'Evaluation des Risques
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DP	début de poste
DS	début de semaine
ECD	electron capture detector (détecteur à capture d'électron)
EKA	Expositionsäquivalente für Krebserzeugende Arbeitsstoffe
EPI	équipements de protection individuelle
ERI	excès de risque individuel
FP	fin de poste
FIOH	Finnish Institute of Occupational Health
FS	fin de semaine
GST	glutathion S-transférase
GT	groupe de travail
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail
LOD	limite of detection (limite de détection)
LOQ	limite of quantification (limite de quantification)
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey

PBPK	physiologically based pharmacokinetic (pharmacocinétique à base physiologique)
SBEP	surveillance biologique des expositions professionnelles
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
TCA	acide trichloroacétique
TCE	trichloroéthylène
TCOH	trichloroéthanol
TLV	threshold limit value
UESC	Unité d'Evaluation des Substances Chimiques
US-EPA	United States Environmental Protection Agency
VLB	valeur limite biologique
VBR	valeur biologique de référence
VLEP	valeur limite d'exposition professionnelle

## Liste des tableaux

Tableau 1- Synthèse des paramètres de toxicocinétique du TCE et de ses métabolites _____	15
Tableau 2 : Concentrations urinaires de trichloroéthylène, calculées à partir de corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques _____	24
Tableau 3 : Concentrations urinaires d'acide trichloroacétique, calculées à partir de corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques _____	24
Tableau 4 : Concentrations urinaires de trichloroéthanol, calculées à partir de corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques _____	25
Tableau 5 : Concentrations urinaires de TCE simulées à la fin du poste de travail durant 5 journées de travail consécutives pour une exposition à 40 mg.m <sup>-3</sup> _____	26
Tableau 6 : Données relatives à l'absorption du TCE _____	43
Tableau 7 : valeurs du coefficient c _____	52
Tableau 8 : synthèse des paramètres de toxicocinétique du TCE et de ses métabolites _____	53
Tableau 9 : Concentrations urinaires de NAG en fonction de l'exposition récente _____	75
Tableau 10. Paramètres utilisés pour considérer la charge de travail. _____	85
Tableau 11. Concentrations urinaires de TCE simulées à la fin du poste de travail durant 5 journées de travail consécutives pour une exposition à 40 mg.m <sup>-3</sup> . _____	86
Tableau 12. Valeurs des paramètres physiologiques de l'homme et de la femme <sup>1</sup> pour la modélisation toxicocinétique à base physiologique du TCE et de ces métabolites. _____	89
Tableau 13 Valeurs des coefficients de partage du TCE et de ces métabolites chez les l'homme et la femme <sup>1</sup> _____	89
Tableau 14 : Concentrations urinaires en TCE inchangé simulées suite à une exposition par inhalation à 7 ppm pendant 8h par jour pendant 5 jours chez les deux sexes (modèle avec réservoir vésical et mictions après 8 h). _____	90

Tableau 15 : Synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats	91
--	----

## Liste des figures

Figure 1 : Requêtes effectuées lors de la recherche bibliographique	12
Figure 2 : Métabolisme du TCE (adapté de INRS 2011)	14
Figure 3 : Métabolisme du TCE (d'après INRS, 2011)	45
Figure 4 : Représentation conceptuelle du modèle PBPK du TCE chez l'humain selon Fisher <i>et al.</i> 1998	82
Figure 5 : Représentation conceptuelle et mathématique de l'excrétion urinaire de l'acétone.	83
Figure 6 : Représentation conceptuelle du modèle PBPK du TCE modifiée par l'ajout de l'excrétion urinaire du TCE inchangé.	84
Figure 7 : Comparaisons des simulations PBPK des concentrations urinaires de TCE	85
Figure 8 : Simulation des concentrations sanguines de TCE selon le sexe	90
Figure 9 : Quantité cumulée de TCA et TCOH excrété par l'urine chez l'homme et la femme obtenues par simulation lors d'une exposition au TCE à 7ppm 8h/j pendant 5 jours consécutifs.	91



## Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associées à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. En fonction de l'agent chimique considéré et des données scientifiques disponibles les valeurs biologiques recommandées n'ont pas la même portée.

Une **valeur limite biologique** (VLB) correspond à la valeur limite pour les indicateurs biologiques jugés pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera déterminée au mieux à partir d'une relation avec un effet jugé critique (VLB basée sur un effet sanitaire). L'effet sanitaire sera le plus souvent celui à partir duquel la VLEP-8h a été établie. A défaut, la valeur sera donnée par la concentration moyenne correspondant à une exposition à la VLEP-8h dans l'examen de la corrélation directe entre la concentration de l'IBE et la concentration atmosphérique de la substance étudiée (VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h).

Dans le cas des substances considérées comme cancérigènes sans seuil d'effet, lorsque l'information scientifique disponible permet de faire une évaluation quantitative de risque, les VLB seront exprimées sous forme d'une échelle de 3 concentrations correspondant aux excès de risque individuel (ERI)  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  (VLB basées sur des niveaux de risque). Pour les substances cancérigènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Elles n'auront pas pour objectif de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet sanitaire mais permettront aux préventeurs de disposer d'outils afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Les **valeurs biologiques de référence** (VBR) peuvent être définies sur la base de valeurs retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée. Ces valeurs ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition et/ou d'effet mesurés chez des professionnels exposés. Les VBR, pour les indicateurs biologiques d'exposition sont construites préférentiellement à partir de données de population générale (imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré). D'autre part, les VBR, pour les indicateurs biologiques d'effet sont construites préférentiellement à partir de données de professionnels non exposés au polluant considéré (caractéristiques physiologiques similaires à la population cible).

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner

succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...) (Anses, 2017a).

# 1 Résumé du profil toxicologique

Les données décrites ci-dessous proviennent du rapport d'expertise collective de l'Anses relatif à la proposition de Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) par voie respiratoire pour le trichloroéthylène (Anses, 2018).

## Toxicité aiguë

Chez l'Homme exposé par inhalation à de fortes concentrations en TCE, la principale cible est le système nerveux central (SNC). En effet, lors d'expositions massives (plusieurs centaines de ppm), des états d'excitation suivis d'une dépression du SNC (syndrome ébrieux, puis coma) ont été mis en évidence. Des lésions neurologiques, notamment au niveau des nerfs optique et trijumeau, ont également été rapportées à la suite d'expositions accidentelles et seraient imputables au dichloroacétylène, produit de dégradation du TCE en milieu basique.

Au cours de plusieurs études, menées chez des volontaires sains dans des conditions contrôlées mais sur un effectif réduit, ont été observés des effets neurologiques mineurs (étourdissements, fatigue, somnolence) à partir de 200 ppm. Les études expérimentales confirment que les effets sur le SNC sont les plus sensibles suite à une exposition au TCE par inhalation.

## Irritation

Le TCE est un irritant cutané et oculaire et est classé en ce sens par le règlement (CE) 1272/2008 dit « CLP » (Skin Irrit. 2, H315 ; Eye Irrit. 2, H319).

## Toxicité subchronique et chronique

Chez l'Homme, les expositions subchroniques et chroniques au TCE par inhalation sont principalement à l'origine :

- d'effets rénaux (altérations du tubule proximal) ;
- d'atteintes neuropsychiques (syndrome psychosomatique avec anesthésie, céphalées, troubles de la mémoire, *etc.* et syndrome végétatif avec sueurs, troubles fonctionnels, vertiges, *etc.*) ;
- d'effets immunologiques (immunosuppression, auto-immunité).

Chez l'animal, le TCE par inhalation induit principalement :

- des effets neurologiques : diminution de l'attention, perturbation des cycles de sommeil, augmentation de l'activité motrice spontanée, diminution des durées de sommeil, altération des neurotransmetteurs, perte auditive. Les résultats des études animales corroborent les études réalisées chez l'Homme s'agissant des effets neurologiques ;
- des effets rénaux : le TCE induit une toxicité sur les tubules rénaux ;
- des effets hépatiques notamment chez le rat et la souris (nécroses hépatocellulaires, hépatomégalie, infiltration grasseuse, augmentation du poids du foie, hypertrophie des cellules centrolobulaires, diminution des concentrations plasmatiques de cholestérol et de l'albumine).

## Reprotoxicité et effets sur le développement

Chez l'Homme, plusieurs études en milieu professionnel ont rapporté une altération de la morphologie des spermatozoïdes, une hyperzoospermie, une baisse de la libido et une altération de la fertilité. Quelques effets ont été observés chez des femmes exposées au TCE ou à des mélanges de solvants dont le TCE, tels qu'une augmentation des perturbations du cycle menstruel ou une diminution de la fertilité.

Chez le rongeur, plusieurs études récentes indiquent que l'exposition au TCE par inhalation :

- perturbe la spermatogenèse (altération du compte spermatique, de la morphologie et de la motilité des spermatozoïdes) ;
- entraîne des modifications des concentrations sériques de testostérone ;

- entraîne des lésions histopathologiques au niveau des testicules et de l'épididyme ;
- diminue la capacité de fertilisation des spermatozoïdes (tests de fécondation *in vitro* avec spermatozoïdes de mâles exposés) ;
- diminue la capacité des ovocytes à être fécondés chez la femelle (tests de fertilisation *in vitro* avec ovocytes de femelles exposées).

Concernant les effets sur le développement, certaines études chez l'Homme et des données animales évoquent la possibilité d'une augmentation de l'incidence de malformations cardiaques sans aboutir à des preuves suffisantes d'un lien entre l'exposition au TCE et ces malformations.

### Génotoxicité

Sur la base des résultats des tests de génotoxicité, le TCE possède un faible pouvoir mutagène *in vitro* et *in vivo*, le TCE semble être faiblement génotoxique pour les cellules somatiques.

### Cancérogénicité

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre l'exposition au TCE et la survenue de divers cancers. Le TCE serait principalement associé à la survenue de cancers rénaux, hépato-biliaires et de lymphomes non-Hodgkinien (LNH) (CE, 2004 ; NRC, 2006 ; IRSST, 2010 ; US EPA, 2011 ; ATSDR, 2014 ; CIRC, 2014 ; NTP, 2015). Des excès de risques de cancer des poumons, du col de l'utérus, des seins, de la prostate et de l'œsophage ont également été observés dans quelques études. Cependant, selon le CIRC, ces études ne sont pas suffisantes pour réaliser une évaluation de ces cancers (CIRC, 2014).

En 2012, le CIRC a classé le TCE dans le groupe 1 (cancérogène pour l'Homme) grâce à des preuves épidémiologiques soutenues par des données mécanistiques (CIRC, 2014). Les études cas-témoins fournissent des preuves concluantes d'une association entre l'exposition au TCE et le risque d'adénocarcinome rénal (Charbotel *et al.* 2006 ; Moore *et al.* 2010). Les études de cohorte, ainsi qu'une méta-analyse, ont rapporté une modeste augmentation du risque relatif de cancer rénal (Boice *et al.* 2006 ; Zhao *et al.* 2005 ; Raaschou-Nielsen *et al.* 2001, Scott et Jinot, 2011). Chez l'Homme, le niveau de preuve est limité pour l'association entre les lymphomes non-Hodgkiniens, le cancer hépatique et l'exposition au TCE. Le TCE est un cancérogène multi-sites chez le rat et la souris exposés par voie orale et respiratoire : une augmentation des tumeurs hépatiques, rénales, pulmonaires, des testicules et du système hématopoïétique ont été observées dans plusieurs études.

En 2001, la Commission européenne a classé le TCE dans le groupe 2, devenu 1B selon le règlement n°1272/2008, dit CLP, pour les cancers du rein et les lymphomes non-Hodgkiniens en se basant sur des études mettant en évidence des cancers du rein chez le rat, également observés dans des études épidémiologiques montrant une association entre exposition au TCE et cancer du rein (Henschler *et al.* 1995 ; Vamvakas *et al.*, 1998 ; Blair *et al.*, 1998) et les lymphomes non-Hodgkiniens (Axelson *et al.*, 1994 ; Anttila *et al.*, 1995 ; Blair *et al.*, 1998 ; Boice *et al.*, 1999).

Chez l'animal, seules les études de Henschler *et al.* (1980), de Fukuda *et al.* (1983) et de Maltoni *et al.* (1986,1988), disponibles dans la littérature, ont étudié la cancérogénicité pour la voie respiratoire. Elles mettent en évidence des tumeurs pulmonaires, hépatiques et des lymphomes chez la souris et des tumeurs rénales et des cellules de Leydig chez le rat Sprague-Dawley.

Dans le rapport d'expertise collective VLEP du TCE adopté en avril 2013, le CES VLEP a établi une VLEP-8h pragmatique de 40 mg.m<sup>-3</sup> soit 7 ppm sur un autre effet que le cancer (la néphrotoxicité) (pour plus de détails, cf. chapitre 6) (Anses, 2017b).

## 2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause

Les données indiquées ici sont essentiellement des données humaines ; toutefois dans certains cas, des données expérimentales chez l'animal sont également rapportées.

### 2.1 Absorption

Le TCE est rapidement absorbé quelle que soit la voie d'exposition (orale, cutanée ou inhalatoire) (ATSDR, 2014).

#### 2.1.1 Pulmonaire

Durant l'inhalation, l'absorption du TCE à travers l'épithélium alvéolaire est relativement rapide et importante (coefficient de partage sang/air compris entre 8 et 12 chez l'Homme) (Lash *et al.* 2000 et CIRC, 2014). Sur la base d'études sur volontaires, l'ATSDR (2014) rapporte que 37 à 64 % du TCE inhalé sont absorbés au niveau des poumons au repos (cf. tableau 6). L'absorption est rapide pendant les premières minutes et l'état d'équilibre sanguin est atteint quelques heures après l'exposition (OMS, 2010). La dose absorbée est proportionnelle à la concentration inhalée, à la durée d'exposition et au taux de ventilation alvéolaire (US EPA, 2011). L'absorption pulmonaire totale semble plus influencée par la masse corporelle maigre que par la quantité de tissus adipeux (Monster *et al.* 1979).

Monster *et al.* (1976) et Astrand et Ovrum (1976) ont montré que l'absorption pulmonaire était proportionnelle à l'augmentation de la ventilation pulmonaire liée à l'activité physique.

Dans l'étude de Monster *et al.* (1976), 4 volontaires ont inhalé du TCE dans différentes conditions :

- 70 ppm, 4 h, au repos ;
- 70 ppm, pendant 4 h dont 2 fois 30 minutes avec un exercice équivalent à 100 Watts;
- 140 ppm, 4 h, au repos ;
- 140 ppm, pendant 4 h dont 2 fois 30 minutes avec un exercice équivalent à 100 Watts

L'intervalle entre les différentes conditions d'exposition pour un même sujet était de 3 heures. Les paramètres cinétiques ont été calculés à partir des concentrations de TCE dans l'air exhalé (mesurées 30 minutes puis 2, 20, 44 et 68 heures après la fin de l'exposition), des concentrations sanguines d'acide trichloroacétique (TCA) et de trichloroéthanol (TCOH) (mesurées 20 minutes avant la fin de l'exposition puis 2, 20, 44, 68, 140 et 212 heures après l'exposition) et des concentrations urinaires de TCA et de TCOH (mesurées dans toutes les mictions pendant 66 heures). La dose absorbée par minute était 2,5 fois plus importante pendant un exercice physique de 100 Watt qu'au repos. Cependant, lors d'un second exercice physique, cette dose était 15% plus basse que celle obtenue à la suite du premier exercice physique. Astrand et Ovrum (1976) rapportent que l'absorption pulmonaire du TCE serait comprise entre 55 et 60% du TCE inhalé (exposition au repos) ou 25 et 40% (lors d'une activité physique). Cette étude a été menée avec 15 volontaires exposés par inhalation à 100 ou 200 ppm de TCE (inhalateur) pendant 2 heures au total (4 périodes de 30 min), avec ou sans activité physique<sup>16</sup>. L'absorption pulmonaire du TCE a été évaluée en mesurant les concentrations de TCE dans le sang et l'air exhalé pendant les 2 heures suivant l'exposition.

---

<sup>16</sup> Intensité de l'exercice physique : 50, 100 ou 150 W

### 2.1.2 Cutanée

L'absorption cutanée semble également importante mais sa mesure est rendue difficile par la nature chimique du TCE (solvant lipophile) qui lèse le stratum corneum (couche cornée), ce qui entraîne une absorption plus importante (INRS, 2011).

Le CES VLEP a attribué la mention peau<sup>17</sup> pour le TCE dans son rapport d'expertise collective (Anses, 2017b).

L'absorption cutanée du TCE sous forme de vapeurs ou sous forme liquide a été évaluée dans plusieurs études sur volontaires (Sato et Nakajima, 1978 ; Tsuruta 1978, Kezic *et al.* 2000, Kezic *et al.* 2001).

Kezic *et al.* (2000) ont étudié l'absorption cutanée des vapeurs de TCE chez des volontaires en mesurant le TCE exhalé. Les mains et avant-bras (1000 cm<sup>2</sup>) de cinq volontaires sains ont été exposés à du TCE sous forme vapeur pendant 30 min. Afin de pouvoir comparer l'absorption cutanée et l'absorption pulmonaire, les sujets ont également inhalé le TCE à travers un sac Tedlar muni d'une valve pendant 10 minutes (concentration non renseignée). Le ratio d'absorption de vapeurs de TCE par la voie cutanée rapporté à la voie inhalatoire est de 0,3% (coefficient de perméabilité  $K_p = 0,049 \text{ cm.h}^{-1}$ ). Les auteurs concluent que la voie cutanée contribue donc très peu à l'absorption des vapeurs de TCE.

Dans l'étude de Sato *et al.* (1978), quatre volontaires sains ont immergé une main dans du TCE liquide pendant 30 minutes. Les concentrations sanguines de TCE et les concentrations urinaires de TCA et de TCOH lors de cette expérience ont été suivies pendant 4 heures et ont été comparées aux concentrations obtenues lors d'une autre expérience (Sato *et al.* 1977) portant sur 4 volontaires exposés en chambre d'inhalation à 100 ppm de TCE. Suite à l'exposition cutanée, les concentrations de TCE mesurées dans le sang étaient de 2 mg.L<sup>-1</sup> immédiatement après l'exposition, 0,34 mg.L<sup>-1</sup> après 30 min et 0,22 mg.L<sup>-1</sup> après 1h. Les concentrations sanguines mesurées après une exposition par inhalation (4h, 100 ppm) et une exposition cutanée (30 min, TCE liquide) sont plus ou moins comparables (Sato et Nakajima, 1978).

Kezic *et al.* (2001) ont exposé des volontaires (n=6) pendant 1 minute à du TCE liquide sur 3 cm<sup>2</sup> de peau. Les auteurs ont calculé un flux de pénétration cutanée de 430 nmol.cm<sup>-2</sup>.min<sup>-1</sup>.

Nakai *et al.* (1999) ont réalisé des expérimentations *in vitro* sur peau humaine et ont calculé un coefficient de perméation cutanée pour le TCE (dilué dans une solution aqueuse) de 0,12 cm.h<sup>-1</sup> (à 26°C).

Poet *et al.* (2000) ont calculé à partir de mesures effectuées chez des volontaires exposés au TCE liquide par voie cutanée, un coefficient de perméation cutanée de 0,015 cm.h<sup>-1</sup>.

### 2.1.3 Digestive

Des études rapportant des cas d'intoxication aiguë permettent d'attester que l'absorption orale est importante et rapide (ATSDR, 2014). Le passage de la barrière intestinale a également été mis en évidence dans des études sur l'absorption d'aliments ou d'eau contaminée (Wiesel, 1996). Ces études ne permettent pas de quantifier précisément l'absorption digestive chez l'Homme.

---

<sup>17</sup> La mention peau est attribuée aux substances pour lesquelles l'absorption cutanée est significative par rapport à la voie pulmonaire : la quantité de composé absorbé après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm<sup>2</sup>) pendant 1 h doit contribuer à plus de 10 % de la dose systémique absorbée par inhalation sur une journée de travail de 8h à la VLEP-8h (ECETOC, 1993).

Les résultats d'études expérimentales chez l'animal (rats, souris et lapin) indiquent que suite à l'ingestion de TCE radiomarqué (doses allant de 20 à 2000 mg/kg) entre 80 et 98 % de la radioactivité étaient retrouvés dans l'air expiré ou les urines. Le taux d'absorption dépend du véhicule utilisé (huileux ou aqueux) (CE, 2004).

**Tableau 6 : Données relatives à l'absorption du TCE**

Absorption pulmonaire		
Absorption (%)		Référence
55 – 60 %	Au repos	Astrand et Ovrum (1976)
25 – 40 %	Activité physique	
55 – 57 %	non renseigné <sup>18</sup>	Nomiyama et Nomiyama (1971)
Augmente avec la ventilation pulmonaire		Monster <i>et al.</i> (1976) Astrand et Ovrum (1976)
Absorption cutanée des vapeurs de TCE		
Rapport entre l'absorption cutanée et pulmonaire		
0,3 % (ratio d'absorption de vapeurs de TCE par la voie cutanée rapporté à la voie inhalatoire)	Exposition vapeurs TCE cutanée et respiratoire	Kezic <i>et al.</i> (2000)

## 2.2 Distribution

Chez l'Homme et l'animal et quelle que soit la voie d'absorption, le TCE est largement distribué dans tout l'organisme *via* la circulation sanguine. Compte tenu de son caractère lipophile, il est majoritairement retrouvé dans le tissu adipeux mais également dans le foie, les reins, le système nerveux et le système cardiovasculaire.

Chez l'Homme, le coefficient de partage graisse : sang (52-64) est le plus élevé comparativement aux autres tissus (variant de 0,5 à 6) (CIRC 2014).

Le TCE est capable de passer la barrière placentaire comme le prouvent les niveaux de TCE détectés dans le sang de nouveau-nés de mères exposées au TCE utilisé comme anesthésiant (ATSDR 2014). Des niveaux détectables de TCE (concentrations précises non rapportées) ont été retrouvés dans le lait maternel de femmes résidant en milieu urbain (Pellizzari *et al.* 1982 cité dans ATSDR, 2014). Il peut également franchir la barrière hémato-encéphalique.

<sup>18</sup> Les auteurs ne mentionnent pas l'activité des volontaires (au repos ou activité physique)

## 2.3 Métabolisation

Chez l'Homme, 40 à 75% du TCE inhalé sont métabolisés. Les voies métaboliques sont qualitativement similaires entre les espèces. La plupart des effets adverses induits par le trichloroéthylène seraient attribuables à ses métabolites (CIRC, 2014).

Le TCE est rapidement métabolisé par deux voies, principalement au niveau du foie :

- via un métabolisme oxydatif (d'après US-EPA, 2011) : le TCE est rapidement transformé par le cytochrome P450 (en particulier le CYP450 2E1) en un époxyde instable, l'oxyde de trichloroéthylène (TCE-O) lequel se transforme majoritairement en trichloroacétaldéhyde ou chloral (CHL), rapidement hydrolysé en hydrate de chloral (CH). L'hydrate de chloral sert alors de substrat à l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase, conduisant respectivement à la formation de trichloroéthanol libre (TCOH) et conjugué glucuronidé (TCOG) et d'acide trichloroacétique (TCA). Ces métabolites sont majoritaires et sont excrétés principalement dans l'urine. De manière minoritaire, l'époxyde instable peut également conduire à la formation d'acide dichloroacétique (DCA), d'acide monochloroacétique, d'acide formique, de monoxyde de carbone, d'acide oxalique et de N-(hydroxyacétyl)-aminoéthanol.
- Dans une moindre mesure par conjugaison au glutathion (d'après US-EPA, 2011) : le TCE est également métabolisé via la glutathion-S-transférase (GST) en N-acétyl-S-(1,2-dichlorovinyl)glutathion ou N-acétyl-S-(2,2-dichlorovinyl)glutathion (N-acétyl-1,2-DCVG ou N-acétyl-2,2-DCVG), métabolites activés en S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine ou S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cystéine (1,2-DCVC ou 2,2-DCVC). Ces métabolites peuvent alors être transformés selon différentes voies soit en N-acétyl-S-(1,2-dichlorovinyl)cystéine ou N-acétyl-S-(2,2-dichlorovinyl)cystéine (N-acétyl-1,2-DCVC ou N-acétyl-2,2-DCVC) par une N-acétyltransférase, soit en chlorure de thioacyle ou en chlorothiocétène via une  $\beta$ -lyase. Le chlorothiocétène peut ensuite être hydrolysé en acide monochloroacétique.

Chez l'Homme, aucune saturation n'a pu être mise en évidence aux concentrations d'exposition expérimentales, jusqu'à 300 ppm (ATSDR, 2014). Le rapport de l'ATSDR (2014) indique que, par modélisation mathématique, des auteurs ont calculé que le métabolisme du TCE pourrait être saturé pour des expositions (inhalation) supérieures à 2000 ppm.

Des polymorphismes génétiques de plusieurs enzymes intervenant dans la métabolisation du TCE (notamment les CYP450 et GST) contribuent à la variabilité inter-individuelle (au niveau de la production de métabolites utiles comme indicateurs biologiques d'exposition (IBE) mais aussi au niveau de la susceptibilité individuelle aux effets du TCE). Par ailleurs, l'exposition à d'autres substances qui agissent en inhibant ou en induisant les CYP450 peut également influencer le métabolisme du TCE.

L'éthanol peut moduler le métabolisme du TCE par la voie oxydative dépendante du CYP450 (CYP2E1) selon plusieurs facteurs : le délai entre l'exposition à l'éthanol et au TCE, les doses d'exposition ainsi que le caractère habituel de la consommation d'alcool (la prise habituelle entraînant une induction du CYP2E1). A forte dose, l'éthanol inhibe compétitivement le métabolisme du TCE entraînant une accumulation du TCE inchangé quelle que soit l'intensité de l'exposition au TCE. Aux fortes concentrations, le TCE sature ses propres voies de métabolisation entraînant une augmentation des concentrations de TCE inchangé, relativement plus forte que celle des métabolites ; la co-exposition à l'alcool exagérerait ce phénomène.

Par ailleurs, l'exposition répétée à l'éthanol induit le CYP2E1 ce qui entraîne une augmentation de la métabolisation oxydative du TCE (Kaneko et al. 1994).

D'autres molécules sont connues pour influencer le métabolisme du TCE : les molécules à courte chaîne carbonée avec une fonction alcool (isopropanol), les molécules inhibant les enzymes de métabolisation de l'alcool. De plus, Cheikh *et al* 2013 ont montré, chez l'animal *in vitro* (hépatocytes



de rats), que certains produits pharmaceutiques (tels que le naproxène et l'acide salicylique) entraînaient une augmentation des niveaux de TCA et de TCOH alors que d'autres (tels que l'acide valproïque, l'acétaminophène, la cimetidine, le diclofénac ou le gliclazide) entraînaient une diminution de ces niveaux (ATSDR, 2014). Des inhibitions compétitives du métabolisme du TCE ont été observées notamment pour le 1,1,1-trichloroéthane, le tétrachloroéthylène, l'isopropanol, le pyrazole et le disulfure de tétraéthylthiurame (CE, 2004).

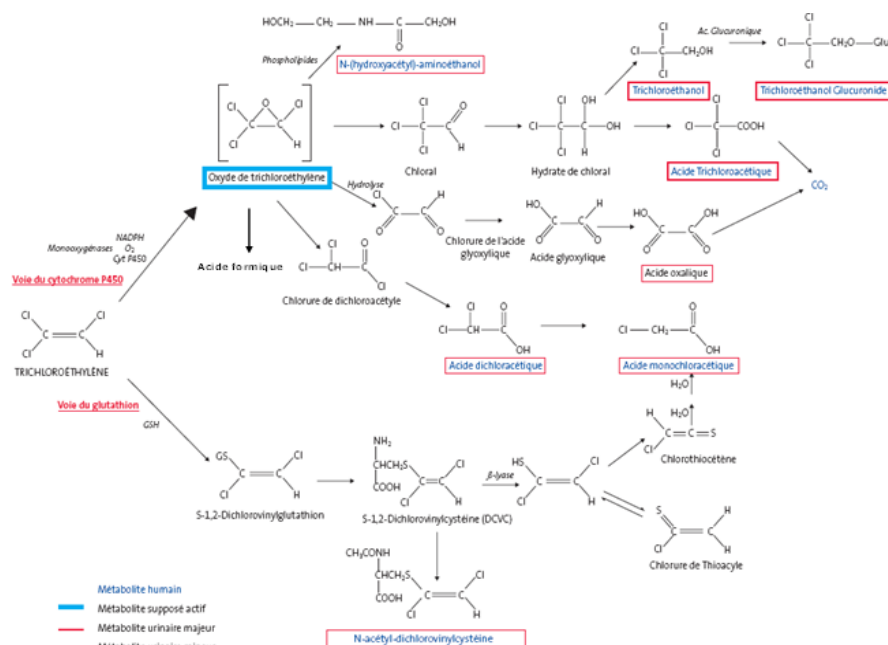


Figure 3 : Métabolisme du TCE (d'après INRS, 2011)

## 2.4 Excrétion

Les voies d'élimination du TCE sont qualitativement identiques chez l'animal et l'Homme sans influence de la voie d'exposition. Le TCE inchangé (10-28% de la dose) et les métabolites volatils (CO<sub>2</sub>, CO, TCOH) sont éliminés dans l'air expiré (CE, 2004). Le TCE inchangé est éliminé dans l'air expiré pendant 18h après une exposition unique. Les métabolites principaux, le TCOH et le TCA, sont éliminés dans les urines (48-85%) et les fèces. L'élimination du TCOH par les urines est totale 5 jours après l'arrêt de l'exposition, celle du TCA au bout de 13 jours (INRS 2011, INERIS 2005).

Les métabolites mineurs (acides dichloroacétique et monochloroacétique, N(hydroxyacétyl)aminoéthanol, N-acétyl-dichlorovinylcystéine) sont éliminés dans l'urine, le plus important étant l'acide monochloroacétique (4% de la dose).

### 2.4.1 Cinétique d'élimination du trichloroéthylène sanguin (TCEs)

Dans l'étude de Sato et Nakajima (1978) précédemment citée, le TCE était détectable dans le sang 15 minutes après le début d'une exposition que ce soit par inhalation ou par voie cutanée.

Muller *et al.* (1974) ont rapporté que la concentration sanguine de TCE était maximale 2 heures après le début de l'exposition. Dans cette étude, 5 volontaires ont été exposés à 100 ppm de TCE pendant 6 heures par inhalation. Les concentrations sanguines de TCE ont été mesurées dans des prélèvements réalisés toutes les heures pendant l'exposition, tout de suite après la fin de l'exposition, puis régulièrement pendant 60 heures environ. Les concentrations sanguines de TCE ont rapidement diminué dès l'arrêt de l'exposition.

Sato *et al.* (1977) ont développé un modèle toxicocinétique afin d'étudier l'élimination du TCE suite à une exposition par inhalation. L'élimination sanguine est décrite par un modèle à 3 compartiments. Les 3 phases d'élimination identifiées dans cette étude sont calculées à partir des données sanguines mesurées dans les 10 premières heures qui suivent la cessation de l'exposition (100 ppm pendant 4 heures). Les 3 demi-vies estimées à partir de ce modèle sont de : 2,4 minutes, 24,5 minutes et 3,5 heures ; l'équation suivante est rapportée :

$$[\text{TCEs}] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 1,005 \times e^{-16,71^*t \text{ (h)}} + 0,449 \times e^{-1,71^*t} + 0,2250 \times e^{-0,2027^*t}.$$

Dans une étude d'expositions répétées, Kimmerle et Eben (1973) ont rapporté que les concentrations sanguines de TCE<sup>19</sup> étaient maximales tout de suite à la fin de l'exposition et qu'une légère augmentation de ces concentrations maximales était observée entre la fin d'exposition du 1<sup>er</sup> jour et la fin d'exposition du 5<sup>ème</sup> jour. Dans cette étude, 4 volontaires étaient exposés 4h/j, 5 jours consécutifs à 48 ppm ( $\pm 3$ ) de TCE (chambre d'inhalation).

## 2.4.2 Cinétique d'excrétion du trichloroéthylène dans l'air exhalé (TCEa)

La cinétique d'élimination du TCE dans l'air expiré est comparable à la cinétique d'élimination sanguine (Monster *et al.* 1976). Plusieurs études ont montré que la concentration de TCE, dans l'air expiré, diminuait très rapidement dans les premières minutes qui suivent la fin de l'exposition par inhalation. Monster *et al.* (1976) indiquent que 5 minutes après la fin de l'exposition, les concentrations de TCE dans l'air exhalé étaient 10 fois inférieures à celles mesurées pendant l'exposition (conditions d'exposition décrites dans le chapitre 2.1.1). Dix à onze % du TCE absorbé seraient éliminés sous forme inchangée dans l'air exhalé (Monster *et al.* 1976 et 1979).

Nomiyama (1971) rapporte une décroissance exponentielle des concentrations de TCE dans l'air expiré avec une constante d'élimination de 0,14 h<sup>-1</sup> (déterminée chez les hommes et les femmes). L'auteur propose une équation pour calculer les concentrations inhalées à partir des concentrations de TCE dans l'air exhalé à n'importe quel moment après la fin de l'exposition :

- $[\text{TCEa}]_t \text{ (ppm)} = 10,1 \times [\text{TCEex}]_t \text{ (ppm)} \times 10^{-0,14t \text{ (h)}}$  (équation déterminée chez les hommes)
- $[\text{TCEa}]_t \text{ (ppm)} = 14,7 \times [\text{TCEex}]_t \text{ (ppm)} \times 10^{-0,14t \text{ (h)}}$  (équation déterminée chez les femmes)

Dans cette étude, 10 volontaires ont été exposés à des concentrations atmosphériques allant de 250 à 380 ppm pendant 160 minutes. Les concentrations de TCE dans l'air exhalé ont été mesurées 1 fois par heure pendant 5 heures après l'exposition (Nomiyama et Nomiyama, 1971).

Quelques années après leur première étude, Nomiyama et Nomiyama (1974a et b) ont rapporté que 19,5 % ( $\pm 5,1$ ) du TCE inhalé étaient excrétés sous forme inchangée dans l'air exhalé<sup>20</sup>. Ils ont également montré que la cinétique d'élimination du TCE dans l'air exhalé suivait deux phases, avec une première demi-vie de 8,8 minutes (chez l'homme) ou 11,1 minutes (chez la femme) et une seconde demi-vie d'environ 2 heures (homme ou femme). Les constantes d'élimination du TCE dans

---

<sup>19</sup> Les concentrations de TCE ont été mesurées dans des échantillons de sang prélevés la veille du premier jour d'exposition, à la fin de l'exposition, puis toutes les heures pendant 4 heures. Les deuxième, troisième et quatrième jours d'exposition, les concentrations sanguines de TCE ont été mesurées à la fin de l'exposition puis 3 heures après. Le dernier jour d'exposition, les concentrations sanguines de TCE ont été mesurées à la fin de l'exposition, 2 puis 3 heures après.

<sup>20</sup> Les demi-vies d'élimination ont pu être calculées ici à partir des constantes d'élimination telles que  $T1/2_{(1)} = \ln 2/k_1$  et  $T1/2_{(2)} = \ln 2/k_2$  avec  $k_1 = 4,72 \text{ h}^{-1}$  (homme) ou  $3,74 \text{ h}^{-1}$  (femme) et  $k_2 = 0,31 \text{ h}^{-1}$  (homme) et  $0,327 \text{ h}^{-1}$  (femme).

l'air exhalé ont été calculées à partir des concentrations mesurées 1 fois par heure dans l'air exhalé, avec un suivi pendant 17 heures (Nomiyama et Nomiyama, 1974a).

D'après l'étude de Fernandez *et al.* (1975), le passage de la période d'absorption à celle d'excrétion pulmonaire se traduit par une diminution exponentielle de la concentration de TCE dans l'air alvéolaire suivie d'une élimination lente pendant plusieurs jours chez des volontaires exposés par inhalation à 54 ou 97 ppm de TCE pendant 8 h. Elle peut être représentée sous forme de 3 exponentielles (reflétant l'élimination à partir du sang et des tissus richement vascularisés, puis la désaturation des muscles et enfin la désaturation des tissus adipeux (Fernandez *et al.* 1974). Les demi-vies qui correspondent à ces 3 phases seraient de : 20 minutes, 3 heures et 30 heures (Fernandez *et al.* 1975 cité par ACGIH 2008).

Dans l'étude de Sato *et al.* (1977) précédemment décrite (2.4.1), une élimination triphasique du TCE dans l'air expiré a conduit à l'estimation de 3 demi-vies : de 1,8 heures, 28,2 heures et 3,86 jours.

Suite à une exposition répétée, le TCE serait encore détectable dans l'air exhalé<sup>21</sup> 3 jours après le dernier jour d'exposition (expositions répétées 70 ppm, 4h/j, 5j) d'après Monster *et al.* (1979). La demi-vie du TCE dans l'air exhalé pourrait être de 14 heures selon ces auteurs. La demi-vie terminale du TCE dans l'air alvéolaire était estimée entre 14 et 23 heures (en fonction des sujets) suite à une exposition à faible dose (1 ppm) pendant 6 heures (Chiu *et al.* 2007).

Stewart et Dodd en 1964 ont déterminé que la concentration maximale de TCE alvéolaire avait été atteinte 15 minutes après la fin d'une exposition par voie cutanée. Dans cette étude, 3 volontaires plongeaient leur pouce pendant 30 minutes dans du TCE.

### 2.4.3 Cinétique d'excrétion du trichloroéthylène urinaire (TCEu)

Très peu de données ont été retrouvées dans la littérature scientifique concernant la cinétique d'élimination du TCE inchangé dans les urines. Seul un article de Yoshida *et al.* (1978) rapportant un cas d'intoxication accidentelle fournit quelques éléments d'information. Suite à sa chute dans un réservoir contenant du TCE, un travailleur a ingéré accidentellement du TCE. Huit heures après l'accident, la concentration urinaire de TCE était de 14,3 µg.L<sup>-1</sup> et l'excrétion urinaire a persisté les deux premiers jours suivant l'exposition.

### 2.4.4 Cinétique d'élimination du TCA sanguin

Dans l'étude de Muller *et al.* (1974), la concentration sanguine maximale pour le TCA a été atteinte 24 heures après le début d'une exposition par inhalation (100 ppm pendant 6h). L'élimination était très lente (6% en 36 heures). Les auteurs rapportent des demi-vies comprises entre 86 et 100 heures (respectivement pour des expositions à 100 ppm 6h/j pendant 5 jours et à 50 ppm 6 heures/jour pendant 5 jours).

Muller *et al.* (1972) ont mesuré les concentrations plasmatiques de TCA chez 5 volontaires exposés par inhalation à 50 ppm de TCE 6h/j pendant 5 jours. Pendant l'exposition, le TCA s'est accumulé dans l'organisme au cours de la semaine d'exposition puis une décroissance a été observée (jusqu'à la fin de la période d'observation soit au bout de 18 jours). Un fort taux de liaison du TCA aux protéines plasmatiques est mentionné (90 à 86 % pour 10 à 50 µg.mL<sup>-1</sup> de TCA).

Monster *et al.* (1976) indiquent que les concentrations de TCA dans le sang restaient maximales jusqu'à 40 heures après la fin de l'exposition (soit 64 heures après le début de l'exposition) chez des volontaires exposés par inhalation à 70 ou 140 ppm (avec ou sans activité physique). Monster *et al.*

---

<sup>21</sup> Les concentrations de TCE dans l'air exhalé ont été mesurées dans des prélèvements les 5 premières minutes de l'exposition, sur 3 périodes de 15 minutes réparties pendant l'exposition et les 5 dernières minutes de l'exposition puis 1, 3, 6 et 10 jours après l'exposition pendant 1 minute

(1976 et 1979) rapportent également une élimination monophasique du TCA dans le sang avec une demi-vie comprise entre 70 et 100 heures.

Monster *et al.* (1979) confirment une accumulation du TCA lors d'expositions répétées par une augmentation des concentrations mesurées tout de suite après l'exposition entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour d'exposition de 5 à 31 mg.L<sup>-1</sup>. Dans cette étude, les volontaires étaient exposés 4 heures par jours pendant 5 jours consécutifs à 70 ppm de TCE par inhalation.

#### 2.4.5 Cinétique d'excrétion du TCA urinaire

Selon Bartonicek *et al.* (1962), en moyenne 32 % du TCE absorbé sont éliminés dans les urines sous forme de TCA (difficulté d'interprétation de ce résultat : durée de suivi non renseignée).

Ogata *et al.* (1971) rapportent une augmentation lente des concentrations urinaires de TCA qui étaient maximales 42 heures après la fin de l'exposition (pour les volontaires exposés à 170 ppm pendant 7 heures avec une pause d'une heure) ou 69 heures après la fin de l'exposition (pour les volontaires exposés à 170 ppm pendant 3 heures). Les auteurs rapportent un retour aux concentrations initiales 92 heures après la fin de l'exposition.

Muller *et al.* (1972) ont rapporté une demi-vie d'élimination apparente du TCA dans les urines d'environ 100 heures. Les auteurs indiquent que l'importante proportion de TCA lié aux protéines plasmatiques serait à l'origine de cette élimination très lente.

Ertle *et al.* (1972) ont indiqué que le taux d'excrétion du TCA (mg/24 h) augmentait lors d'expositions répétées<sup>22</sup>. Dans cette étude, des groupes de 5 ou 6 volontaires ont été exposés au TCE 6 heures par jour pendant 5 jours dans différentes conditions : 50 ppm pendant les 6 heures consécutives ou 250 ppm 12 min/heure (moyenne de 50 ppm sur la période de 6 heures) ou 100 ppm pendant les 6 heures consécutives. Le rapport entre les quantités de TCA urinaire excrétées sur 24 heures le 5<sup>ème</sup> et le 1<sup>er</sup> jour d'exposition pour différentes conditions d'exposition était compris entre 6,54 et 11,84. Pour les 3 conditions d'exposition, le taux d'excrétion du TCA le 1<sup>er</sup> jour d'exposition était faible puis augmentait par la suite jusqu'au 5<sup>ème</sup> jour d'exposition (fin de l'exposition). Les taux d'excrétion étaient comparables à dose administrée constante (50 ppm pendant 6 heures consécutives, ou 250 ppm 12 min/h pendant 6h) et augmentaient avec l'augmentation de la concentration d'exposition (100 ppm versus 50 ppm).

Selon Monster *et al.* (1976), la concentration maximale de TCA dans les urines serait atteinte 22 à 46 heures après le début de l'exposition. Selon les mêmes auteurs, 18 à 24 % du TCE absorbé seraient éliminés dans les urines sous forme de TCA (extrapolation à partir d'un suivi pendant 66 heures) (Monster *et al.* 1976 et 1979).

En 1979, Monster *et al.* rapportent une augmentation des taux d'excrétion de TCA lors d'expositions répétées (70 ppm, 4 heures/jour, pendant 5 jours), ceux-ci augmentant de 1,5 mg/24h le 1<sup>er</sup> à 31 mg/24h le 5<sup>ème</sup> jour d'exposition.

Nomiyama et Nomiyama (1971) ont identifié que le taux d'excrétion de TCA (mg/12 h) atteignait son maximum dans les 24 premières heures après la fin de l'exposition (concentrations atmosphériques allant de 250 à 380 ppm pendant 160 minutes). Les auteurs indiquent également que 2,5 jours après la fin de l'exposition, les taux de TCA dans les urines commençaient à diminuer de façon exponentielle. Ikeda et Imamura (1973) rapportent, à partir des résultats de cette étude, une demi-

---

<sup>22</sup> Les prélèvements urinaires ont été réalisés par périodes, en additionnant toutes les mictions prélevées pendant 12 heures : toute la journée d'exposition puis toutes les mictions entre 2 expositions ; puis pendant 24 heures les 2 jours suivant la série d'exposition)

vie égale à 38,0 heures (hommes) ou 36,1 heures (femmes). Par ailleurs, Ikeda et Imamura (1973) ont calculé, dans leur étude chez des travailleurs exposés au TCE une demi-vie du TCA urinaire de 36,5 heures ( $\pm 17,3$ ) lorsque les calculs étaient réalisés avec les concentrations ajustées sur la créatininurie et 39,7 heures ( $\pm 8,7$ ) lorsque les calculs étaient réalisés avec les concentrations ajustées sur la densité.

Nomiyama et Nomiyama (1977) ont rapporté que la concentration de TCA dans l'urine était maximale environ 2 jours après la fin de l'exposition et restait constante jusqu'au 5<sup>ème</sup> jour après l'exposition. Un graphique représente la quantité cumulée de TCA (somme des quantités mesurées sur 6 jours après la fin de l'exposition) en fonction de la concentration atmosphérique d'exposition. Selon les auteurs, ces deux paramètres sont bien corrélés (relation établie à partir des concentrations urinaires moyennes mesurées dans chaque groupe de 3 volontaires).

Laparé *et al.* (1995) rapportent les quantités de TCA excrétées dans les urines pour 4 volontaires exposés à 25 ppm de TCE pendant 8 h.

Pendant l'exposition :

- 0 – 4h : 0,04 mg
- 4 – 8h : 1,22 mg

Après l'exposition

- 8 – 12h : 2,82 mg

Par ailleurs, les concentrations urinaires de TCA mesurées chez les 4 volontaires sont rapportées sous forme graphique pour une exposition durant 3 jours consécutifs, pendant 7 h/j à 12,5 ppm. A la fin des 3 premiers jours d'exposition, la concentration de TCA observée (graphiquement) était de 10  $\mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine environ. Cette concentration diminuait très lentement jusqu'à 3  $\mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine (environ, détermination sur la figure de la publication), avant le début de l'exposition de la deuxième semaine.

#### 2.4.6 Cinétique d'élimination du TCOH sanguin

Ertle *et al.* (1972) ont calculé que la demi-vie d'élimination du TCOH dans le sang était de 12 heures environ. Les auteurs indiquent que le TCOH s'accumule dans le sang lors d'expositions répétées. Dans cette étude, 12 volontaires ont été exposés au TCE 6 h/j pendant 5 jours dans différentes conditions : 50 ppm pendant 6 heures consécutives ou 250 ppm 12 min/h durant 6 heures (moyenne de 50 ppm sur la période de 6 h) ou 100 ppm pendant 6 heures. Les concentrations sanguines de TCOH ont été mesurées dans des prélèvements réalisés quelques minutes avant le début des expositions quotidiennes (8h00) puis tout de suite après la fin des expositions (14h00) et 4 heures après la fin des expositions quotidiennes (18h00) puis 1, 2 jours après le dernier jour d'exposition. Avant la deuxième exposition, la concentration de TCOH mesurée dans le sang représentait 1/3 de la concentration mesurée tout de suite après la fin de l'exposition de la veille. Les auteurs ont également montré qu'à dose totale administrée constante (50 ppm pondérée sur 6 heures), des pics d'exposition entraînaient une accumulation supérieure à celle observée après une exposition à concentration constante. Dans le cas d'une exposition à concentration atmosphérique constante, le ratio entre la concentration de TCOH sanguin mesurée tout de suite après la fin de l'exposition le 5<sup>ème</sup> et le 1<sup>er</sup> jour était de 2/1 et dans le cas de pic d'exposition le ratio était de 2,5/1.

Dans l'étude de Muller *et al.* (1974), il est déterminé que la concentration sanguine maximale pour le TCOH était atteinte environ 6 heures après le début d'une exposition par inhalation puis diminuait progressivement avec une demi-vie comprise entre 12,4 et 13,3 heures.

Monster *et al.* (1976) rapportent que le TCOH serait éliminé du sang avec une demi-vie d'environ 10 à 12 heures.

Fisher *et al.* en 1998 ont réalisé une étude avec 17 volontaires (8 femmes, 9 hommes) exposés pendant 4 heures à 100 ppm de TCE. Le pic de concentration sanguine de TCOH libre était observé à la fin de l'exposition.

Dans une étude d'exposition répétée précédemment décrite, Kimmerle et Eben (1973) ont rapporté que les concentrations sanguines de TCOH<sup>23</sup> n'augmentaient plus à partir du 3<sup>ème</sup> jour d'exposition chez des volontaires exposés à environ 50 ppm 4h/j pendant 5 jours consécutifs. Ainsi, à même exposition, les concentrations sanguines de TCOH étaient équivalentes à la fin du 3<sup>ème</sup>, du 4<sup>ème</sup> et du 5<sup>ème</sup> jour d'exposition.

#### 2.4.7 Cinétique d'excrétion du TCOH urinaire

Selon Bartonicek *et al.* (1962), en moyenne 45 % du TCE absorbé sont éliminés dans les urines sous forme de TCOH. Dans cette étude, 8 volontaires ont inhalé 1 042 µg.L<sup>-1</sup> (1 042 mg.m<sup>-3</sup> ou 194 ppm) de TCE pendant 5 heures. Les urines des volontaires ont été collectées pendant 24 heures après la fin de l'exposition. Il semble que les pourcentages rapportés aient été calculés à partir des urines collectées sur 24 heures pendant plusieurs jours successifs après la fin de l'exposition sans que le nombre de jours soit clair (3 à 20 jours).

Muller *et al.* (1972) ont rapporté une demi-vie d'élimination du TCOH dans les urines d'environ 12 heures.

Dans l'étude de Fernandez *et al.* (1975) précédemment décrite, les volontaires (n= 3) étaient exposés pendant 8 heures à 54 ppm ou à 97 ppm. L'excrétion du TCOH total chez ces volontaires a été suivie dans les urines collectées pendant les 8 heures d'exposition, les 16 heures après l'exposition, puis par périodes de 24 heures durant plusieurs semaines. Les auteurs ont rapporté que plus de la moitié de la quantité de TCOH formé était éliminée dans les urines pendant les 24 premières heures.

Ertle *et al.* (1972) (expositions répétées, 50 ou 100 ppm, 6h/j 5j) ont indiqué que le taux d'excrétion du TCOH augmentait lors d'expositions répétées. Le rapport des taux d'excrétion (en mg/12 h) calculé à partir des taux d'excrétion mesurés entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour d'exposition pour différentes conditions d'exposition était compris entre 1,58 et 1,78. Les auteurs indiquent que les taux d'excrétion n'étaient pas différents, quand à dose totale constante, l'exposition était stable et continue ou lorsqu'elle était intermittente avec des pics.

Selon Monster *et al.* (1976) en cas d'expositions répétées (140 ppm, 2,5h/j), la majorité du TCOH serait éliminée dans les urines dans les 14 heures suivant le début de l'exposition et en 3 jours la quasi-totalité du TCOH serait excrétée dans les urines. Selon les mêmes auteurs, 40 à 43 % du TCE absorbé seraient éliminés dans les urines sous forme de TCOH (extrapolation à partir d'un suivi pendant 66 heures) que l'exposition soit unique ou répétée sur plusieurs jours (Monster *et al.* 1976 et 1979).

Monster *et al.* en 1979 rapportent une augmentation des taux d'excrétion de TCOH lors d'expositions répétées (70 ppm, 4h/j, 5 j), de 142 mg/24h le 1<sup>er</sup> jour à 217 mg/24h le 5<sup>ème</sup> jour d'exposition. Selon

---

<sup>23</sup> Les concentrations de TCOH ont été mesurées dans des échantillons de sang prélevés la veille du premier jour d'exposition, à la fin de l'exposition, puis toutes les heures pendant 4 heures. Les deuxième, troisième et quatrième jours d'exposition, les concentrations sanguines de TCOH ont été mesurées à la fin de l'exposition puis 3 heures après. Le dernier jour d'exposition, les concentrations sanguines de TCOH ont été mesurées à la fin de l'exposition, 2 puis 3 heures après.

les mêmes auteurs, en moyenne 43 % du TCE absorbé seraient éliminés dans les urines sous forme de TCOH.

Nomiyama et Nomiyama (1971)<sup>24</sup> ont identifié que le TCOH était excrété dans les urines plus rapidement que le TCA et que, pendant les 12 premières heures après la fin de l'exposition, la quantité de TCOH excrétée était 2 fois plus importante chez les hommes que chez les femmes. Quatre jours et demi après la fin de l'exposition, le taux d'excrétion (mg/12 h) chez les femmes était, en revanche, plus important que chez les hommes. Ikeda et Imamura (1973) rapportent, à partir des résultats de cette étude, une demi-vie égale à 19,0 heures (hommes) ou 25,8 heures (femmes). Par ailleurs, Ikeda et Imamura (1973) ont calculé, à partir d'une étude chez des travailleurs exposés au TCE, une demi-vie du TCOH urinaire de 14,2 heures ( $\pm 2,3$ ) lorsque les calculs étaient réalisés avec les concentrations ajustées sur la créatininurie et 15,3 heures ( $\pm 2,2$ ) lorsque les calculs étaient réalisés avec les concentrations ajustées sur la densité.

Nomiyama et Nomiyama (1977) ont rapporté que la concentration de TCOH dans l'urine atteignait un maximum 1 à 4 heures après la fin de l'exposition puis diminuait pour atteindre un niveau de base 5 à 6 jours après la fin de l'exposition. Selon les auteurs, la concentration atmosphérique et la quantité cumulée de TCOH (somme des quantités mesurées sur 6 jours après la fin de l'exposition) sont bien corrélés (relation établie à partir des concentrations urinaires moyennes mesurées dans chaque groupe de 3 volontaires). Dans cette étude, 12 volontaires ont été exposés à 0, 27, 81 et 201 ppm de TCE (3 par groupe) pendant 4 heures. Les prélèvements urinaires étaient réalisés 24 heures avant le début de l'exposition, juste avant l'exposition puis 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 et 144 heures après la fin de l'exposition.

Ogata *et al.* (1971) rapportent, à partir d'une étude sur 9 volontaires, une augmentation constante des concentrations urinaires de TCOH pendant toute la durée de l'exposition pour atteindre un maximum, 1 heure après la fin de l'exposition. Les concentrations diminuaient ensuite rapidement. Dans cette étude, les volontaires étaient exposés à 170 ppm de TCE pendant 3 heures (4 volontaires) ou 7 heures (3 heures le matin, 1 heure de pause et 4 heures l'après-midi ; 5 volontaires). Des prélèvements d'air expiré ont été réalisés pendant 2 heures après la fin de l'exposition et toutes les urines des volontaires ont été prélevées pendant 1 semaine après la fin de l'exposition.

Plus récemment, en 1995, Laparé *et al.* (1995) ont publié les résultats obtenus chez des volontaires exposés au TCE à des fins de comparaison à des données modélisées. Les volontaires ont été exposés selon plusieurs scénarios. Les auteurs rapportent les quantités de TCOH excrétées dans les urines pour 4 volontaires exposés à 25 ppm de TCE pendant 8 h.

Pendant l'exposition :

- 0 – 4h : 1,54 mg
- 4 – 8h : 2,90 mg

Après l'exposition

- 8 – 12h : 6,27 mg

Par ailleurs, les concentrations urinaires de TCOH mesurées chez les 4 volontaires sont rapportées sous forme graphique pour une exposition 3 jours consécutifs, pendant 7 h/j à 12,5 ppm. A la fin des 3 premiers jours d'exposition, la concentration de TCOH observée (graphiquement) est de 7  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine environ. Cette concentration diminue rapidement jusqu'à 0,2  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine

---

<sup>24</sup> Dans cette étude 10 volontaires ont été exposés à des concentrations atmosphériques allant de 250 à 380 ppm pendant 160 minutes

(environ, détermination sur la figure de la publication), avant le début de l'exposition de la 2<sup>ème</sup> semaine.

### 2.4.8 Cinétique d'excrétion TCOH + TCA urinaire

Nomiyama (1971) a rapporté une cinétique monophasique de la décroissance de la somme des concentrations du TCA et du TCOH dans les urines. Les auteurs rapportent une équation pour calculer les concentrations inhalées à partir des concentrations urinaires de la somme de TCA et TCOH à n'importe quel moment après la fin d'une l'exposition. Les auteurs indiquent que, dans le cadre d'expositions professionnelles, en considérant une même exposition quotidienne (même concentration et même durée), les concentrations atmosphériques pourraient être calculées à partir des concentrations urinaires de la somme de TCA et TCOH mesurées en fin d'exposition en utilisant l'équation suivante :  $[TCEex] \text{ (ppm)} = c \times [TCAu+TCOHu] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)}$ . Les valeurs du coefficient c sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : valeurs du coefficient c

$[TCEex] \text{ (ppm)} = c \times [TCAu+TCOHu] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)}$		
Jours de la semaine de travail	Coefficient c	
	Hommes	Femmes
1	0,167	0,167
2	0,105	0,102
3	0,086	0,082
4	0,077	0,073
5	0,073	0,069

Les conditions d'exposition et de prélèvements sont décrites ci-dessus (Nomiyama et Nomiyama, 1971). Ikeda et Imamura (1973) rapportent, à partir des résultats de l'étude de Nomiyama et Nomiyama (1971), une demi-vie égale à 31,4 heures (hommes) ou 36,1 heures (femmes) pour les composés trichlorés totaux. Par ailleurs, Ikeda et Imamura (1973) ont calculé, à partir d'une étude chez des travailleurs exposés au TCE une demi-vie du TCA urinaire de 41 heures en moyenne lorsque les calculs étaient réalisés avec les concentrations ajustées sur la densité.

### 2.4.9 Cinétique d'excrétion de la N-acétyl-DCVC urinaire

Bernauer *et al.* (1996) rapportent des éléments de cinétique d'élimination de 2 isomères de la N-acétyl-DCVC (N-acétyl-S-1,2-DCVC et N-acétyl-S-2,2-DCVC) à partir d'une étude chez 3 volontaires exposés par inhalation à 40, 80 ou 160 ppm de TCE (chambre) pendant 6 heures. Après l'exposition, les urines de volontaires ont été prélevées à chaque miction pendant 48 heures. Les auteurs rapportent une élimination biphasique de ces acides mercapturiques (sans fournir de donnée sur les demi-vies), avec un second pic de concentration, 36 heures après la fin de l'exposition. En revanche, aucune donnée sur la demi-vie n'est indiquée. Les auteurs rapportent les résultats suivants :

	Quantités cumulées TCA + TCOH dans les urines de 48 h (µmol)	Quantités cumulées 2 isomères N-acétyl-DCVC dans les urines de 48 heures (µmol)	(TCA+TCE)/N-acétyl-DCVC
40 ppm	823 ± 152	0,25 ± 0,04	3292



80 ppm	1775 ± 347	0,37 ± 0,03	4197
160 ppm	3080 ± 222	0,43 ± 0,01	7163

Selon les auteurs, l'élimination lente des acides mercapturiques entraîne une exposition constante des cellules rénales à ces métabolites réactifs (isomères du DCVC : 1,2-DCVC et 2,2-DCVC) et donc une localisation préférentielle du cancer au niveau du rein. Les auteurs indiquent que l'isomère le plus réactif serait la 1,2-DCVC.

**Tableau 8 : synthèse des paramètres de toxicocinétique du TCE et de ses métabolites**

	Exposition par inhalation considérée	Pourcentage estimé de la dose absorbée	Moment du pic de concentration (par rapport au début de l'exposition)	Demi-vie(s)
Substance mère				
<b>TCE sanguin</b>	100 ppm pendant 6 h (Muller <i>et al.</i> 1974)		A partir de 2 h	
	Modélisation mathématique (Sato <i>et al.</i> 1977)			Elimination triphasique <b>2,4 min ; 24,5 min et 3,5 h</b>
<b>TCE air expiré</b>	250 à 380 ppm pendant 2h40 min (Nomiya <i>et al.</i> 1971)			Constante d'élimination (K el: <b>0,14 h<sup>-1</sup></b> ) soit environ 5h
	70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)	<b>10 à 11 %</b>		Concentration divisée par 10, 5 min après la fin de l'exposition
	70 ppm, 4h/j, 5j (Monster <i>et al.</i> 1979)			<b>14 h</b>
	251 à 380 ppm pendant 2,7 h (Nomiya <i>et al.</i> 1974a et b)	<b>19,5 %</b>		Biphasique : <b>10 min et 2 h</b>
	54 ou 97 ppm pendant 8 h (Fernandez <i>et al.</i> 1975)			<b>20 min</b> (tissus richement vasculariés) puis <b>3h</b> (muscles) puis <b>30 h</b> (tissus adipeux)
Métabolites				
<b>TCA sanguin</b>	100 ppm pendant 6 h (Muller <i>et al.</i> 1974)		<b>24 h</b>	
	70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)			<b>70 – 100 h</b>

	et 70 ppm 4 h/j pendant 5 j ( Monster <i>et al.</i> 1979)			
<b>TCA urinaire</b>	1 042 mg.m <sup>-3</sup> soit 187 ppm pendant 5 h Bartonicek <i>et al.</i> (1962)	32 %		
	Ikeda et Imamura 1973 à partir des résultats de Bartonicek <i>et al.</i> 1962			Monophasique : <b>55 h</b>
	170 ppm pendant 3 ou 7h (Ogata <i>et al.</i> 1971)		<b>42 à 69 h</b> après la fin de l'exposition	
	50 ppm, 6h/j pendant 5 j Muller <i>et al.</i> 1972			<b>100 h</b>
	70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)	<b>18 à 24 %</b>	<b>22 à 46 h</b>	
	27, 81 et 201 ppm pendant 4h (Nomiyama et Nomiyama 1977)		<b>2 j</b> après la fin de l'exposition	
	250 à 380 ppm pendant 2h40 min (Ikeda et Imamura, 1973 à partir des résultats de Nomiyama et Nomiyama ,1971)			<b>38 h</b> (hommes) et <b>36 h</b> (femmes)
	Travailleurs exposés à 200 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : <b>36 h</b>
	Travailleurs exposés à 50 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : <b>51 h</b>
	<b>TCOH sanguin</b>	50 ppm ou 100 ppm 6h/j pendant 5 jours (Ertle <i>et al.</i> 1972)		
100 ppm pendant 6 h (Muller <i>et al.</i> 1974)			<b>6 h</b>	<b>12 à 13 h</b>
70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)				<b>10 à 12 h</b>
100 ppm pendant 4 h (Fisher <i>et al.</i> 1998)			TCOH libre : à la fin de l'exposition ( <b>4h</b> )	
<b>TCOH urinaire</b>	1 042 mg.m <sup>-3</sup> soit 187 ppm pendant 5 h (Bartonicek <i>et al.</i> 1962)	<b>45 %</b>		

	Ikeda et Imamura 1973 à partir des résultats de Bartonicek <i>et al.</i> 1962			Monophasique : <b>30 h</b>
	50 ppm, 6h/j pendant 5 j Muller <i>et al.</i> 1972			Monophasique : <b>12 h</b>
	Inhalation 70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h – 70 ppm, 4h/j pendant 5 j (Monster <i>et al.</i> 1976 et 1979)	<b>40 à 43 %</b>		
	250 à 380 ppm pendant 2h40 (Ikeda et Nomiya 1973 à partir des résultats de Nomiya et Nomiya 1971)			Monophasique : <b>19 h (hommes) 26 h (femmes)</b>
	Travailleurs exposés à 200 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : <b>14 h</b>
	Travailleurs exposés à 50 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : <b>43 h</b>
	27, 81 et 201 ppm pendant 4h (Nomiya et Nomiya 1977)		<b>1 à 4 h</b> après la fin de l'exposition	
	170 ppm pendant 3 ou 7h (Ogata <i>et al.</i> 1971)		<b>1 h</b> après la fin de l'exposition	
<b>TCOH+TCA urinaire</b>	Ikeda et Imamura 1973 à partir des résultats de Nomiya et Nomiya (1971)			<b>31 h (hommes) 36, (femmes)</b>
	Travailleurs exposés à 200 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			<b>23 h (hommes)</b>
	Travailleurs exposés à 50 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			<b>38 h (femmes)</b>
<b>N-acétyl- DCVC urinaire</b>	40, 80 ou 160 ppm pendant 6 h (Bernauer <i>et al.</i> 1996)		Second pic de concentration <b>36 h</b> après la fin de l'exposition	Elimination biphasique

### 3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique

#### 3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Trichloroéthylène (TCEs)	Sang
Trichloroéthylène (TCEu)	Urine
Trichloroéthylène (TCEa)	Air exhalé
Acide trichloroacétique (TCAs)	Sang
Acide trichloroacétique (TCAu)	Urine
Trichloroéthanol (TCOHs)	Sang
Trichloroéthanol (TCOHu)	Urine
Trichloroéthanol (TCOHa)	Air exhalé
Acide trichloroacétique + Trichloroéthanol (TCAu+TCOHu)	Urine
N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (N-acétyl-DCVCu)	Urine

### 3.1.1 Informations générales

Nom	TCE sang
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Non
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires  (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes de terrain</u> : <i>Skender et al. 1991</i> N = 10 employés de pressing [TCE]atmo : 25- 40 ppm (n'excédant jamais 50 ppm) [TCEs] (médiane; début de semaine début de poste, DS DP) = 0,38 <math>\mu\text{mol.L}^{-1}</math> soit 0,05 <math>\text{mg.L}^{-1}</math> (Min-Max : 0,02 – 0,46) [TCEs] (médiane; mercredi fin de poste, FP) : 3,38 <math>\mu\text{mol.L}^{-1}</math> soit 0,4 <math>\text{mg.L}^{-1}</math> (0,06 – 1,66)</li> <li>• <u>Etudes sur volontaires</u> : <i>Muller et al. 1974</i> Exposition [TCE]atmo : 100 ppm (6 h) [TCEs] (moyenne pour 5 volontaires ; 2 h après début d'exposition) : 1 <math>\text{mg.L}^{-1}</math> <i>Monster et al. 1979</i> Exposition [TCE]atmo : 70 ppm (4 h/j ; 5 j) [TCEs] (moyenne des 5 jours pour 5 volontaires par jour ; fin exposition) : 1,3 <math>\text{mg.L}^{-1}</math> <i>Kimmerle et Eben, 1973</i> Exposition [TCE]atmo 50 ppm (4 h/j ; 5 j) [TCEs] (moyenne pour 4 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour 0,3 <math>\text{mg.L}^{-1}</math></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour 0,7 <math>\text{mg.L}^{-1}</math></li> </ul> </li> </ul>
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 131,4 $\text{g.mol}^{-1}$ 1 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ = 131,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$ 1 $\text{mg.L}^{-1}$ = 7,63 $\mu\text{mol.L}^{-1}$

Concentrations dans la population générale <sup>25</sup>	<p>USA-NHANES IV (2013-2014) (2522 sujets de plus de 20 ans, non exposés professionnellement)</p> <p>[TCEs] 95<sup>ème</sup> percentile &lt; LOD (= 0,012 µg.L<sup>-1</sup>) (CDC, 2018)</p> <p>Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 4<sup>ème</sup> cycle (2014-2015) (600 sujets, 20-39 ans et 625 sujets 40-59 ans)</p> <p>[TCEs] 95<sup>ème</sup> percentile &lt; LOD (= 0,027 µg.L<sup>-1</sup>) (Santé Canada, 2017)</p> <p>[TCE s] : 95<sup>ème</sup> percentile 0,081 µg.L<sup>-1</sup> chez des sujets adultes (N=39) de la population générale (Croatie, Zagreb). ([LOD 0,020 µg. L<sup>-1</sup>) (Skender <i>et al.</i> 1993)</p> <p>[TCE s] : 95<sup>ème</sup> percentile 0,5 µg.L<sup>-1</sup> chez des sujets adultes (N=39) de la population générale allemande. ([LOD (0,1 µg. L<sup>-1</sup>) (Hajimiragha <i>et al.</i> 1986)</p>
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	<p>Aucune</p> <p>L'ACGIH recommande un suivi du TCEs en fin de semaine fin de poste (FSFP) sans définir de valeur (dernière mise à jour 2008) (ACGIH, 2008)</p>

<sup>25</sup> ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95<sup>ème</sup> percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

Nom	TCE urine
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Non
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes de terrain</u> :  <i>Rastkari et al. 2011</i>  N = 30 hommes employés de pressings, 3 groupes de 10 sujets en fonction des capacités des machines à laver, non-fumeurs, âge moyen : 41 ans (27-57 ans)  Analyse de TCEu LOQ = 20 ng.L<sup>-1</sup> :  - Machine 8 kg : [TCE]atmo moy = 1,56 mg.m<sup>-3</sup> (écart type 0,68) :  *[TCEu] DP = 2,38 µg.L<sup>-1</sup> (écart-type 1,06) ; [TCEu] FP = 4,46 µg.L<sup>-1</sup> (écart type 1,39)  - Machine 12 kg : [TCE]atmo moy = 1,75 mg.m<sup>-3</sup> (écart type 0,74) :  *[TCEu] DP = 5,53 µg.L<sup>-1</sup> (écart-type 2,25) ; [TCEu] FP = 11,31 µg.L<sup>-1</sup> (écart type 3,62)  - Machine 18kg : [TCE]atmo moy = 2,40 mg.m<sup>-3</sup> (écart type 0,63) :  *[TCEu] DP = 8,18 µg.L<sup>-1</sup> (écart type 2,42) ; [TCEu] FP = 4,46<sup>26</sup> µg.L<sup>-1</sup> (écart type 1,39)   <i>Imbriani et al. 2001</i>  49 professionnels (8 hommes, 41 femmes ; âge moyen 38 ans)  Exposition TCEatmo (mg.m<sup>-3</sup>) :  - Moyenne arithmétique (min – max) : 83,31 (2,7 -387,0)  - Moyenne géométrique (écart-type) : 44,05 (3,37)   [TCEu] (µg.L<sup>-1</sup>) (milieu de poste) :  - Moyenne arithmétique (min – max) : 11,03 (0,8 -43,90)  - Moyenne géométrique (écart-type) : 7,99 (2,46)   • <u>Etudes sur volontaires</u> : NR</li> </ul>
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 131,4 g.mol <sup>-1</sup> 1 µmol.L <sup>-1</sup> = 131 µg.L <sup>-1</sup> 1 mg.L <sup>-1</sup> = 7,63 µmol.L <sup>-1</sup>
Concentrations dans la population générale	Non renseigné (NR)
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2018)	Aucune

<sup>26</sup> La concentration urinaire de TCE en FP est étonnamment plus faible que celle mesurée en DP

Nom	TCE air exhalé
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires  (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes de terrain</u> : NR</li>   <li>• <u>Etudes sur volontaires</u> :  <i>Nomiyama et Nomiyama, 1971</i>  Exposition [TCEatmo] : 250 ppm (160 minutes)  [TCEa] (fin exposition) : 42,0 ppm (femmes) et 56,4 ppm (hommes)</li>   <li><i>Monster et al., 1979</i>  Exposition [TCE]atmo : 70 ppm (4 h/j ; 5 j)  [TCEa] (2h après le dernier jour d'exposition) : 8,6 µg.L<sup>-1</sup></li>   <li><i>Muller et al., 1974</i>  Exposition : 100 ppm (6 h)  [TCEa] (5h après début d'exposition) : 20 ppm (environ)<sup>27</sup></li> </ul>
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 131,4 g.mol <sup>-1</sup> 1 µmol.L <sup>-1</sup> = 131,4 µg.L <sup>-1</sup> 1 mg.L <sup>-1</sup> = 7,63 µmol.L <sup>-1</sup>
Concentrations dans la population générale <sup>25</sup>	NR
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2018)	Aucune

<sup>27</sup> Déterminé par lecture graphique



Nom	TCOH sang
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Le méthylchloroforme (1,1,1-trichloroéthane), l'hydrate de chloral, le tétrachloroéthane et le tétrachloroéthylène
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires  (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes de terrain :</u> <i>Skender et al. 1991</i> Exposition [TCE]atmo variant entre 25 et 40 ppm (n'excédant jamais 50 ppm) [TCOHs] (médiane pour 10 employés de pressing ; DS DP) 3,02 <math>\mu\text{mol.L}^{-1}</math> soit 0,4 <math>\text{mg.L}^{-1}</math> (Min-Max : 0 – 1,4) [TCOHs] (médiane pour 10 employés de pressing ; mercredi fin de poste) 7,7 <math>\mu\text{mol.L}^{-1}</math> soit 1 <math>\text{mg.L}^{-1}</math> (Min-Max : 0 – 3,4)</li> <li>• <u>Etudes sur volontaires :</u> <i>Ertle et al. 1972</i> Exposition [TCE]atmo : 50 ppm (6 h/j ; 5 j) [TCOHs] (moyenne pour 5 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 1,5 <math>\text{mg.L}^{-1}</math></li> <li>- 4<sup>ème</sup> ou le 5<sup>ème</sup> jour : 2 <math>\text{mg.L}^{-1}</math></li> </ul> La concentration maximale était atteinte à partir du 4<sup>ème</sup> jour – la concentration à la fin du 1<sup>er</sup> jour d'exposition a été déterminée graphiquement à partir de la publication</li> <li><i>Muller et al. 1972</i> Exposition [TCE]atmo : 50 ppm (6 h/j ; 5 j) [TCOHs] (moyenne pour 5 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 1,7 <math>\text{mg.L}^{-1}</math></li> <li>- 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> jour : 2,3 <math>\text{mg.L}^{-1}</math></li> </ul> La concentration maximale était atteinte à partir du 4<sup>ème</sup> jour</li> </ul>

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires</p> <p>(avec les expositions et moments de prélèvement)</p>	<p><i>Kimmerle et Eben, 1973</i></p> <p>Exposition [TCE]atmo : 50 ppm (4 h/j ; 5 j)</p> <p>[TCOHs] (moyenne pour 4 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 2 mg.L<sup>-1</sup></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 2,5 mg.L<sup>-1</sup></li> </ul> <p><i>Monster et al. 1979</i></p> <p>Exposition [TCE]atmo : 70 ppm (4 h/j ; 5 j)</p> <p>[TCOHsg] (moyenne pour 5 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 3,4 mg.L<sup>-1</sup></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 4,2 mg.L<sup>-1</sup> ;</li> </ul> <p>Avant la dernière exposition, la concentration moyenne de TCOH dans le sang était égale à 1,1 mg.L<sup>-1</sup></p> <p><i>Ertle et al. 1972</i></p> <p>Exposition 100 ppm (6 h/j ; 5 j)</p> <p>[TCOHs] (moyenne pour 5 volontaires ; fin du 5<sup>ème</sup> jour d'exposition) : 5 mg.L<sup>-1</sup></p>	
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 149 g.mol<sup>-1</sup></p> <p>1 µmol.L<sup>-1</sup> = 149 µg.L<sup>-1</sup></p> <p>1 mg.L<sup>-1</sup> = 6,7 µmol.L<sup>-1</sup></p>	
<p>Concentrations dans la population générale<sup>25</sup></p>	<p>NR</p>	
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés</p>	<p>USA - ACGIH (BEI)</p>	<p>0,5 mg.L<sup>-1</sup> en fin de poste et fin de semaine (sans hydrolyse) (2008) (correspondant à une TLV-TWA de 10 ppm)</p>

Nom	TCOH urine
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Le méthylchloroforme (1,1,1-trichloroéthane), l'hydrate de chloral, le tétrachloroéthane et le tétrachloroéthylène
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires  (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes de terrain :</u></li> </ul> <p><i>Ikeda et al. 1972</i></p> <p>Exposition [TCEatmo] (moyennes) 8h/j, 6j/semaine – [TCOH]u (moyennes géométriques et (SD range))<sup>28</sup> (en fin de semaine fin de poste) dans 10 ateliers :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (n = 9) 3 ppm – 25,1 mg.L<sup>-1</sup> (14,2 – 44,6)</li> <li>- (n = 5) 5 ppm – 24,9 mg.L<sup>-1</sup> (16,3 – 37,9)</li> <li>- (n = 6) 10 ppm – 42,0 mg.L<sup>-1</sup> (25,1 – 70,3)</li> <li>- (n = 4) 25 ppm – 77,3 mg.L<sup>-1</sup> (52,3 – 114,1)</li> <li>- (n = 4) 40 ppm – 220,3 mg.L<sup>-1</sup> (164,4 – 295,3)</li> <li>- (n = 5) 45 ppm – 256,7 mg.L<sup>-1</sup> (202,1 – 330,8)</li> <li>- (n = 5) 50 ppm – 267,3 mg.L<sup>-1</sup> (140 – 510,3)</li> <li>- (n = 5) 60 ppm – 307,9 mg.L<sup>-1</sup> (223 – 425,6)</li> <li>- (n = 4) 120 ppm – 681,8 mg.L<sup>-1</sup> (581, 4 -799,5)</li> <li>- (n = 4) 175 ppm – 973,1 mg.L<sup>-1</sup> (596,9 – 1586,4)</li> </ul> <p><i>Skender et al. 1991</i></p> <p>Exposition variant entre 25 et 40 ppm (n'excédant jamais 50 ppm)</p> <p>[TCOHu] (médiane pour 10 employés de pressing ; DS DP) 9,7 mmol.mol<sup>-1</sup> creat soit 12,7 µg.g<sup>-1</sup> creat</p> <p>[TCOHu] (médiane pour 10 employé de pressing ; mercredi fin de poste) 54,89 mmol.mol<sup>-1</sup> creat soit 72 µg.g<sup>-1</sup> creat</p>

<sup>28</sup> Il s'agit des valeurs à moins et plus un écart-type géométrique de la moyenne géométrique

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires</p> <p>(avec les expositions et moments de prélèvement)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes sur volontaires</u> :</li> </ul> <p><i>Monster et al., 1979</i></p> <p>Exposition [TCE]atmo : 70 ppm (4 h/j ; 5 j)</p> <p>[TCOHu] (moyenne pour 5 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 142 mg.24h<sup>-1</sup></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 217 mg.24h<sup>-1</sup></li> </ul> <p><i>Kimmerle et Eben, 1973</i></p> <p>Exposition [TCE]atmo : 50 ppm (4 h/j ; 5 j)</p> <p>[TCOHu] (moyenne pour 4 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 78,5 mg.24h<sup>-1</sup></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 103 mg.24h<sup>-1</sup></li> </ul>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 149 g.mol<sup>-1</sup></p> <p>1 µmol.L<sup>-1</sup> = 149 µg.L<sup>-1</sup></p> <p>1 mg.L<sup>-1</sup> = 6,7 µmol.L<sup>-1</sup></p>
<p>Concentrations dans la population générale<sup>25</sup></p>	<p>NR</p>
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2018)</p>	<p>Aucune</p>

Nom	TCA sang
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	le tétrachloroéthylène
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires  (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes de terrain : NR</u></li> </ul> <p><i>Skender et al. 1991</i></p> <p>Exposition [TCE]atmo variant entre 25 et 40 ppm (n'excédant jamais 50 ppm)</p> <p>[TCAs] (médiane pour 10 employés de pressing ; DS DP) 165,26 <math>\mu\text{mol.L}^{-1}</math> soit 27 <math>\text{mg.L}^{-1}</math> (1 – 49)</p> <p>[TCAs] (médiane pour 10 employé de pressing ; mercredi fin de poste) 194,03 <math>\mu\text{mol.L}^{-1}</math> soit 31,6 <math>\text{mg.L}^{-1}</math> (2,1– 64,1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes sur volontaires :</u></li> </ul> <p><i>Monster et al. 1979</i></p> <p>Exposition [TCEatmo] : 70 ppm (4 h/j ; 5 j)</p> <p>[TCAs] (moyenne pour 5 volontaires ; fin exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 5 <math>\text{mg.L}^{-1}</math></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 31 <math>\text{mg.L}^{-1}</math></li> </ul> <p><i>Muller et al. 1972</i></p> <p>Exposition [TCE]atmo : 50 ppm (6 h/j ; 5 j) : [TCAs] (moyenne pour 5 volontaires à la fin du 5<sup>ème</sup> jour d'exposition) 50 <math>\text{mg.L}^{-1}</math></p>
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 163 $1 \mu\text{mol.L}^{-1} = 163 \mu\text{g.L}^{-1}$ $1 \text{mg.L}^{-1} = 6 \mu\text{mol.L}^{-1}$
Concentrations dans la population générale <sup>25</sup>	<p><i>Skender et al. 1993</i></p> <p>[TCA]plasmatique : 95<sup>ème</sup> percentile 148,1 <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> chez des sujets adultes (N=39) de la population générale (Croatie, Zagreb)</p> <p><i>Hajimiragha et al. 1986</i></p> <p>[TCA]serum : 95<sup>ème</sup> percentile 177,6 <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> chez des sujets adultes (N=43) de la population générale allemande.</p>

Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2018)	Aucune
---	--------

Nom	TCA urine
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	méthylchloroforme (1,1,1-trichloroéthane) et le tétrachloroéthylène
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes de terrain :</u></li> <li><i>Ikeda et al. 1972</i></li> <li>Exposition [TCE]atmo (moyennes) 8h/j, 6j/semaine – [TCA]u (moyennes géométriques (SD range)) (fin de semaine fin de poste) :</li> <li>- (n = 9) 3 ppm – 12,7 mg.L<sup>-1</sup> (8.8 – 18.2)</li> <li>- (n = 5) 5 ppm – 20,2 mg.L<sup>-1</sup> (10 – 40.8)</li> <li>- (n = 6) 10 ppm – 17,6 mg.L<sup>-1</sup> (10.3 – 30)</li> <li>- (n = 4) 25 ppm - 77,2 mg.L<sup>-1</sup> (51.6– 115.6)</li> <li>- (n = 4) 40 ppm – 90,6 mg.L<sup>-1</sup> (50.2 – 163.8)</li> <li>- (n = 5) 45 ppm – 138,4 mg.L<sup>-1</sup> (83.2 – 216.5)</li> <li>- (n = 5) 50 ppm – 146,6 mg.L<sup>-1</sup> (76.3 – 281.7)</li> <li>- (n = 5) 60 ppm – 155,49 mg.L<sup>-1</sup> (104.3 – 231.4)</li> <li>- (n = 4) 120 ppm – 230,1 mg.L<sup>-1</sup> (199 -267.4)</li> <li>- (n = 4) 175 ppm – 235,8 mg.L<sup>-1</sup> (187.2 – 296.9)</li> </ul>

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires</p> <p>(avec les expositions et moments de prélèvement)</p>	<p><i>Skender et al. 1991</i></p> <p>Exposition [TCE]atmo variant entre 25 et 40 ppm (n'excédant jamais 50 ppm)</p> <p>[TCAu] (médiane pour 10 employés de pressing ; début de semaine début de poste, DS DP) 32,47 mmol.mol<sup>-1</sup> creat soit 46,8 µg.g<sup>-1</sup> creat</p> <p>[TCAu] (médiane pour 10 employés de pressing ; mercredi fin de poste) 37,15 mmol.mol<sup>-1</sup> creat soit 53,6 µg.g<sup>-1</sup> creat</p> <p><i>Imbriani et al. 2001</i></p> <p>Exposition au TCEatmo (mg.m<sup>-3</sup>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Moyenne arithmétique (min – max) : 83,31 (2,7 -387,0)</li> <li>- Moyenne géométrique (écart-type) : 44,05 (3,37)</li> </ul> <p>[TCAu] (µg.L<sup>-1</sup>) (milieu de journée):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Moyenne arithmétique (min – max) : 21,60 (0,4 -57,3)</li> <li>- Moyenne géométrique (écart-type) : 10,86 (4,48)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Etudes sur volontaires :</u></li> </ul> <p><i>Monster et al. 1979</i></p> <p>Exposition [TCE]atmo : 70 ppm (4 h/j ; 5 j)</p> <p>[TCAu] (moyenne pour 5 volontaires ; fin exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 10 mg.24h<sup>-1</sup></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 82 mg.24h<sup>-1</sup></li> </ul> <p><i>Kimmerle et Eben, 1973</i></p> <p>Exposition[TCE]atmo 50 ppm (4 h/j ; 5 j)</p> <p>[TCAu] (moyenne pour 4 volontaires ; fin de l'exposition) augmentation des concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> jour : 4,75 mg.24h<sup>-1</sup></li> <li>- 5<sup>ème</sup> jour : 70,4 mg.24h<sup>-1</sup></li> </ul>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 163 g.mol<sup>-1</sup></p> <p>1 µmol.L<sup>-1</sup> = 163 µg.L<sup>-1</sup></p> <p>1 mg.L<sup>-1</sup> = 6 µmol.L<sup>-1</sup></p>

<p>Concentrations dans la population générale<sup>25</sup></p>	<p>Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée = <b>0,07 mg.L<sup>-1</sup></b> fin d'exposition ou FP après plusieurs postes (Valeur BAR<sup>29</sup>) (dernière modification 2010).</p> <p><i>Hajimiragha et al. 1986</i> [TCAu] : 95<sup>ème</sup> percentile 177,6 µg.L<sup>-1</sup> chez des sujets adultes (N=43) de la population générale allemande</p> <p><i>Skender et al. 1993</i> [TCAu] : 95<sup>ème</sup> percentile 123,6 µg/24h chez des sujets adultes (N=39) de la population générale (Croatie, Zagreb).</p> <p><i>Calafat et al. 2003</i> [TCAu]<sup>30</sup> : 90<sup>ème</sup> percentile 23 µg.L<sup>-1</sup> dans une population générale d'adultes (N=402) (détecté dans 76% des échantillons, LOD : 0,5 µg.L<sup>-1</sup>)</p> <p><i>Bevan et al. 2013</i> [TCAu] : 8,7 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine (8,1 µg.L<sup>-1</sup>) (95<sup>ème</sup> percentile) ; adultes de la population générale anglaise (Royaume-Uni ; n =436) (50 % des prélèvements &lt; LOD de 3 nM)</p>		
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés</p>	<p>SCOEL (2009)</p>	<p>20 mg.L<sup>-1</sup> fin de semaine fin de poste</p>	
	<p>USA - ACGIH (BEI)</p>	<p>15 mg.L<sup>-1</sup> FP FS (2008) (correspondant à une TLV-TWA de 10 ppm)</p>	
	<p>Allemagne - DFG (BAT) (2011)</p>	<p>Pour une exposition au TCE : concentration atmosphérique. (mg.m<sup>-3</sup>)</p>	<p>EKA<sup>31</sup> [TCAu] (mg.L<sup>-1</sup>)</p>
		<p>3,3 (soit 0,6 ppm)</p>	<p>1,2</p>
		<p>33 (soit 6 ppm)</p>	<p>12</p>
		<p>55 (soit 10 ppm)</p>	<p>20</p>
		<p>60 (soit 11 ppm)</p>	<p>22</p>
		<p>82 (soit 15 ppm)</p>	<p>30</p>
		<p>109 (soit 20 ppm)</p>	<p>40</p>
		<p>137 (soit 25 ppm)</p>	<p>50</p>
	<p>Québec - IRSST (IBE)</p>	<p>FSFP : 100 mg.g<sup>-1</sup> creat (correspondant à une valeur d'exposition moyenne pondérée de 50 ppm soit 269 mg.m<sup>-3</sup>) (2012)</p>	

<sup>29</sup> Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)

<sup>30</sup> TCA : sous-produit de la désinfection de l'eau potable

<sup>31</sup> Expositionäquivalente für Krebserzeugende Arbeitstoffe ; Equivalents à des expositions pour les substances cancérigènes



	Finlande - FIOH (BAL)	FSFP : 120 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (19,5 mg. $\text{L}^{-1}$ ) (correspondant à une TWA de 10 ppm) (2012)
--	-----------------------	---

### 3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
TCE	Urine	Spécifique  Prélèvements non invasifs Méthode d'analyse validée	Peu d'information sur la cinétique d'élimination  Peu d'information sur la corrélation avec l'exposition (1 étude)  Relation avec l'effet décrit peu étudiée  Risque de contamination des prélèvements
TCE	Sang	Spécifique  Cinétique permettant de réaliser un suivi en milieu professionnel (3 phases d'élimination quelques minutes, quelques heures, jusqu'à 30 heures pour la dernière phase) Méthode d'analyse validée	Prélèvements invasifs  Pas d'étude sur la relation avec l'effet décrit  Risque de contamination des prélèvements  Chute rapide des taux en fin d'exposition impliquant un respect strict du moment de prélèvement
TCE	Air expiré	Spécifique  Prélèvements non invasifs	Données de cinétique peu cohérentes  Rapidité de l'élimination Chute rapide des taux en fin d'exposition impliquant un respect strict du moment de prélèvement  Pas d'information sur la corrélation avec l'exposition  Pas d'étude sur la relation avec l'effet décrit

			<p>Méthodes de prélèvement peu reproductibles ou difficultés pratiques de standardisation du prélèvement de l'air alvéolaire</p> <p>Risque de contamination des prélèvements</p>
TCA	Urine	<p>Prélèvements non invasifs</p> <p>Méthode d'analyse validée</p> <p>Quelques informations sur la corrélation avec l'exposition (3 études)</p> <p>Cinétique permettant de réaliser un suivi en milieu professionnel (1 phase d'élimination jusqu'à 100h)</p>	<p>Non spécifique</p> <p>Relation avec l'effet décrit peu étudiée</p>
TCA	Sang	<p>Méthode d'analyse validée</p> <p>Cinétique permettant de réaliser un suivi en milieu professionnel (1 phase d'élimination jusqu'à 100h)</p>	<p>Non spécifique</p> <p>Prélèvements invasifs</p> <p>Pas d'information sur la corrélation avec l'exposition</p> <p>Relation avec l'effet décrit non étudiée</p>
TCOH	Sang	<p>Méthode d'analyse validée</p>	<p>Non spécifique</p> <p>Prélèvements invasifs</p> <p>Pas d'information sur la corrélation avec l'exposition</p> <p>Relation avec l'effet décrit non étudiée</p>
TCOH	Urine	<p>Méthode d'analyse validée</p> <p>Prélèvements non invasifs</p>	<p>Non spécifique</p>

		<p>Cinétique permettant de réaliser un suivi en milieu professionnel (1 phase d'élimination jusqu'à 30h)</p> <p>Quelques informations sur la corrélation avec l'exposition (2 études)</p>	Relation avec l'effet décrit peu étudiée
TCOH	Air expiré	Prélèvements non invasifs	<p>Non spécifique</p> <p>Peu d'information sur la cinétique d'élimination (1 étude)</p> <p>Difficultés pratiques de standardisation du prélèvement de l'air alvéolaire</p> <p>Pas d'information sur la corrélation avec l'exposition</p> <p>Relation avec l'effet décrit non étudiée</p>
Somme TCA+TCOH	Urine	Prélèvements non invasifs	<p>Non spécifique</p> <p>Comportements cinétiques différents de ces 2 métabolites</p>
N-acétyl-DCVC (isomères 1,2- et 2,2-)	Urine	Etude de la relation avec la dose critique (DC) pour la néphrotoxicité par modélisation PBPK	Pas d'information sur la corrélation avec l'exposition

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

Les trois IBE qui consistent à doser le TCE dans l'air exhalé, le sang ou l'urine présentent comme avantage leur spécificité.

Il a été démontré que la méthode analytique pour déterminer la concentration de TCE dans les urines est une méthode simple qui n'implique pas de prélèvement invasif (Imbriani, 2001).

Le dosage du TCE dans l'air exhalé présente des inconvénients liés aux difficultés de prélèvements. De plus, une diminution rapide des taux dans les premières minutes après l'arrêt de l'exposition impose un respect strict du moment de prélèvement en fin d'exposition ce qui n'est pas nécessairement facile à réaliser sur le terrain.

Le TCE sanguin semble être un IBE intéressant pour le suivi biologique des expositions au TCE. Toutefois, outre le caractère invasif des prélèvements, aucune étude de terrain ou sur volontaires portant sur la corrélation entre concentrations sanguines et concentrations atmosphériques n'a été identifiée dans la littérature. Il existe néanmoins des modèles PBPK validés permettant de prédire les concentrations sanguines après une exposition par inhalation.

Deux métabolites (l'acide trichloroacétique, TCA et le trichloroéthanol, TCOH) ont également été rapportés dans la littérature mais ne sont pas spécifiques d'une exposition au TCE. Pour ces deux métabolites cependant, des recommandations concernant leur suivi peuvent être envisagées. Les mesures à partir d'échantillons sanguins ne seront *a priori* pas retenues pour le suivi biologique des expositions professionnelles car, outre leur caractère invasif, ils n'apportent pas d'avantages par rapport aux dosages urinaires. Les mesures de TCOH et de TCA dans les urines pourront en revanche être proposées comme IBE. Il est à noter que certains pays proposent des valeurs biologiques pour le TCOH dans le sang, applicables aux professionnels exposés mais pas pour le TCOH dans l'urine.

Le TCOH dans l'air exhalé a également été proposé dans la littérature, mais comme pour le TCE dans ce même milieu, les inconvénients liés aux difficultés de prélèvement sont également présents ici.

Le dosage urinaire de la somme de TCOH et TCA, comme il est parfois rapporté dans certaines études sur volontaires ne présente pas plus d'avantages que le dosage de chacun des deux IBE (pas moins de variabilité). Par ailleurs, bien qu'ils soient issus de la même voie métabolique, ces deux métabolites présentent des comportements cinétiques différents (le TCA se lie aux protéines plasmatiques et il possède une demi-vie bien plus longue que le TCOH). Par conséquent, la somme du TCOH et du TCA donc pas été retenue comme IBE pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles au TCE.

Enfin, bien que la N-acétyl DCVC présente l'avantage de suivre la même voie d'élimination que le métabolite responsable de la néphrotoxicité et que les concentrations urinaires pourraient donc être bien corrélées à l'effet, les éléments actuellement disponibles dans la littérature sont très limités.

Par conséquent, seuls le TCE urinaire, le TCA urinaire et le TCOH urinaire sont retenus comme IBE pertinents pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle au TCE.

### 3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Marqueurs d'altération rénale ( $\beta$ 2M, RBP, NAG, alpha-GST, Pi-GST, VEGF ; $\alpha$ -1-microglobuline)	Urine
Marqueurs d'altération neuronale (S100 B et NSE)	Sang (sérum)
Marqueurs de stress oxydatif (8-OH-dG)	Urine
Marqueurs de dommage à l'ADN (test CBMN : fréquence des micronoyaux de lymphocytes de sang périphérique)	Sang

*$\beta$ 2M : beta-2-microglobuline ; RBP : concentration urinaire de protéine transporteuse de rétinol (retinol binding protein en anglais) ; NAG : N-acétyl glucosaminidase, alpha-GST : alpha glutathion transférase, VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular endothelial growth factor en anglais); S100B : peptide de liaison au calcium produit par des astrocytes ; NSE : Enolase spécifique du neurone ; 8-OH-dG : 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*

### 3.2.1 Choix des indicateurs biologiques d'effets identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions en milieu professionnel

Concernant les effets néphrotoxiques, plusieurs études montrent des modifications de marqueurs non spécifiques de la néphrotoxicité. Une augmentation des concentrations urinaires de certains marqueurs biologiques d'atteintes tubulaires est notamment rapportée dans la littérature. Brüning *et al.*, 1999 ont mis en évidence une augmentation de l'excrétion de l' $\alpha$ -1-microglobuline et de la GST- $\alpha$  chez des travailleurs exposés au TCE par rapport aux témoins (Brüning *et al.*, 1999). Dans un rapport de 2003, la DFG<sup>32</sup> indique que l' $\alpha$ -1 microglobuline est l'indicateur biologique d'effet le plus pertinent pour le suivi biologique du TCE en raison de sa stabilité dans les urines contrairement à la  $\beta$ 2-microglobuline.

Ces indicateurs biologiques d'effet ne peuvent toutefois pas faire l'objet de recommandations quant à leur suivi dans la mesure où les études identifiées ne permettent pas de caractériser une relation dose-réponse.

---

<sup>32</sup> Deutsche Forschungsgemeinschaft

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

### 4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié

#### Néphrotoxicité

Rasmussen *et al.* (1993) ont étudié le potentiel néphrotoxique du TCE en mesurant les activités enzymatiques d'un marqueur très précoce de toxicité tubulaire, la N-acétyl glucosaminidase (NAG), mesurées dans les urines de 99 travailleurs (Allemagne) employés pour le dégraissage des métaux (étude transversale). Les auteurs ont évalué l'exposition à long terme à l'aide d'un indice d'exposition (nombre d'heures par semaine x nombre d'années d'emploi x 45 semaines par an ; le résultat est divisé par un nombre d'heures dans l'année dont la valeur n'est pas précisée dans l'article mais qualifié comme « full-time exposure »). Selon les auteurs, il n'y aurait pas de co-exposition au cadmium ou au nickel pour ces travailleurs.

Dans le cadre de l'évaluation de l'exposition à long terme, quatre groupes d'exposition ont été constitués en fonction de l'indice d'exposition (nombre d'années d'exposition à plein temps). Les résultats sont les suivants :

	n	Concentration urinaire moyenne NAG (U.g <sup>-1</sup> créat) <sup>33</sup>
groupe 1 : indice moyen 0,6 ans (0 à 0,99)	23	42,7
groupe 2 : indice moyen 1,9 ans (1 à 2,8)	25	51,4
groupe 3 : indice moyen 4,4 ans (2,9 à 6,7)	26	51,8
groupe 4 : indice moyen 14,4 ans (6,8 et 35,6)	26	65,1

L'exposition à court terme a été évaluée avec les concentrations sanguines et urinaires de TCA et TCOH. Les auteurs rapportent que la moyenne des concentrations urinaires de TCA dans le groupe le plus exposé est de 7,7 mg.L<sup>-1</sup> (maximum : 26,1 mg.L<sup>-1</sup>).

Les concentrations urinaires de NAG en fonction de l'exposition récente sont décrites dans le tableau ci-dessous :

<sup>33</sup> Activité enzymatique mesurée comme µmol de substrat (non spécifié) transformé par minute

**Tableau 9 : Concentrations urinaires de NAG en fonction de l'exposition récente**

Exposition	n	Concentration urinaire NAG (Moyenne) (U.g <sup>-1</sup> créat)
1-5 heures /semaine	10	43,4
6-29 heures /semaine	7	57,5
30-50 heures /semaine	8	64,8

Même si la première analyse des résultats montre une corrélation entre l'activité de la NAG et l'indice d'exposition (évaluation de l'exposition à long terme), l'analyse par régression multiple (âge et consommation d'alcool) ne montre pas d'association significative. Par ailleurs, selon les auteurs, l'analyse de la relation entre l'activité de la NAG et les concentrations urinaires et sanguines de TCA et TCOH ne montrent pas non plus d'association significative (les résultats ne sont pas rapportés dans la publication).

Selden *et al.* (1993) ont également étudié le potentiel néphrotoxique du TCE en mesurant l'activité de la NAG dans les urines de 29 travailleurs impliqués dans le dégraissage des métaux. La durée moyenne d'emploi était égale à 6,2 ans et l'âge moyen était égal à 41 ans. Les concentrations atmosphériques de TCE ont été mesurées individuellement pendant toute la durée du poste et des prélèvements urinaires ont été réalisés en début de poste le lendemain matin pour la mesure de la NAG, des concentrations urinaires de TCOH et de TCA. Dans cette étude, la moyenne des concentrations atmosphériques de TCE était de 27 mg.m<sup>-3</sup> et la médiane de 16 mg.m<sup>-3</sup>. Les concentrations des différents biomarqueurs urinaires (NAG, TCOH et TCA) ne sont pas rapportées dans cette étude. Les auteurs indiquent que l'activité enzymatique moyenne chez les travailleurs n'était pas significativement différente de la valeur de référence de leur laboratoire (0,17 U.mmol<sup>-1</sup> créatinine contre 0,19 U.mmol<sup>-1</sup> créatinine<sup>34</sup> respectivement). Une faible corrélation significative ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ) est observée entre l'activité enzymatique et les concentrations urinaires de TCA ajustées à la créatinine. Les auteurs indiquent cependant qu'une valeur extrême est largement responsable de cette corrélation et que la signification biologique de ce résultat n'est pas claire. Par ailleurs, les auteurs indiquent que la NAG n'était pas corrélée avec les concentrations atmosphériques de TCE, ni avec les concentrations urinaires totales TCOH+TCA.

Green *et al.* (2004) ont étudié le potentiel néphrotoxique du TCE chez 70 travailleurs exposés dans différentes usines (dégraissage des métaux). Les auteurs indiquent que le TCE était le seul solvant utilisé. Par ailleurs, 54 travailleurs non exposés au TCE ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen des travailleurs exposés était de 32,6 ans et la durée moyenne d'exposition de 4,1 ans et l'âge moyen des travailleurs non exposés était de 30,9 ans. Des prélèvements urinaires ont été réalisés en milieu de journée en fin de semaine pour l'analyse :

- d'indicateurs biologiques d'exposition au TCE : TCOH libre et conjugué, TCA et N-acétyl DCVC ;
- de marqueurs proposés par les auteurs pour décrire le mécanisme d'action de la néphrotoxicité : acide formique (marqueurs de la carence en acide folique) et acide méthylmalonique (marqueurs de la carence en vitamine B12) ;

<sup>34</sup> Activité enzymatique mesurée comme  $\mu\text{mol}$  de 4-méthylumbelliféron transformée par heure

- de marqueur de néphrotoxicité : activité de la NAG et concentrations des  $\beta$ -2-microglobuline ( $\beta$ 2M), protéine transporteuse de rétinol (RBP),  $\alpha$ -1-microglobuline ( $\alpha$ 1M), protéines totales, glutathion S-transférase  $\alpha$  et albumine.

Les auteurs ont estimé l'exposition à partir des concentrations urinaires en TCA, en supposant qu'une concentration de 100 mg. L<sup>-1</sup> de TCA urinaire était équivalente à une exposition au TCE de 50 ppm. Les résultats de cette étude sont relativement hétérogènes et peu cohérents. La concentration en acide formique était significativement augmentée chez les travailleurs exposés, sans que la concentration en acide méthylmalonique ne soit augmentée. Seuls deux marqueurs d'effet étudiés, l'activité de la NAG (toxicité tubulaire précoce) et la concentration de l'albumine (altération de la filtration glomérulaire), étaient significativement plus élevées chez les travailleurs exposés, sans qu'il y ait de corrélation avec l'ancienneté de l'exposition.

Les résultats significatifs ont ensuite été étudiés par groupe d'exposition (quartiles des concentrations urinaires de TCA). Il y avait une corrélation statistiquement significative entre les concentrations urinaires de TCA et les concentrations urinaires d'acide formique. En revanche, les corrélations entre les concentrations urinaires de TCA et de NAG ou d'albumine n'étaient pas statistiquement significatives.

Les auteurs indiquent que l'augmentation des concentrations de ces deux marqueurs de néphrotoxicité pourrait donc être due à un autre polluant.

D'autre part, en analysant les résultats concernant un marqueur de toxicité rénale, l' $\alpha$ -glutathion S-transférase, les auteurs ont identifié une corrélation statistiquement significative entre les concentrations de TCA dans les urines et les concentrations de ce marqueur d'effet.

Les auteurs ont identifié que les concentrations d'acide formique étaient statistiquement augmentées chez les travailleurs exposés et qu'il existait une corrélation statistiquement significative entre les concentrations de TCA et les concentrations d'acide formique. De plus, les concentrations d'acide formique étaient statistiquement corrélées aux concentrations d' $\alpha$ -GST.

Selon les auteurs, ces résultats supporteraient une action délétère des deux métabolites du TCE, le TCA et le TCOH, sur la production de vitamine B12 et de l'acide folique sans que des mécanismes ne soient avancés. Ainsi, l'inhibition de la production d'acide folique entraînerait une augmentation des concentrations urinaires d'acide formique et l'inhibition de la conversion du méthyle malonyl-CoA en succinyl-CoA entraînerait une augmentation de l'excrétion de l'acide méthyle malonique.

Les auteurs n'ont pas observé d'augmentation significative des concentrations urinaires d'acide méthylmalonique chez les travailleurs exposés mais rapportent une corrélation entre les concentrations de TCA et d'acide méthylmalonique. Selon les auteurs, l'augmentation de l'acide formique interviendrait avant l'augmentation de l'acide méthylmalonique, ce qui expliquerait que ce dernier ne soit pas significativement augmenté chez les travailleurs exposés par rapport aux travailleurs non-exposés. Enfin, ils n'expliquent pas l'absence de corrélation entre les concentrations urinaires d'acide méthylmalonique et les concentrations d' $\alpha$ -GST (malgré la corrélation statistiquement significative pour l'acide formique).



		Critères d'évaluation de néphrotoxicité					IB expo	Données mécanistes	
		Filtration glomérulaire	Toxicité tubulaire						
Augmentation par rapport aux non exposés (p)		ALB	NAG	β2M	RBP	α-GST	TCA	Acide formique	Acide méthyle malonique
< 0,05	ALB	-	-	-	-	-	NS	-	-
< 0,01	NAG	-	-	-	-	-	NS	-	-
NS	β2M	-	-	-	-	-	-	-	-
NS	RBP	-	-	-	-	-	-	-	-
NS	α-GST	-	-	-	-	-	< 0,01	< 0,01	NS
-	TCA	-	-	-	-	-	-	< 0,01	< 0,05
<0,01	Acide formique	-	-	-	-	< 0,01	< 0,01	-	< 0,01
NS	Acide méthyl malonique	-	-	-	-	-	< 0,05	< 0,01	-

## Neurotoxicité

Nomiyama et Nomiyama (1977) ont mené une étude sur 12 volontaires exposés à 0, 27, 81 ou 201 ppm de TCE pendant 4 heures. Les symptômes ressentis par les volontaires ont été recueillis à l'aide d'un questionnaire et un examen clinique a permis la mesure de la pression artérielle, de la ventilation pulmonaire et la mise en évidence d'une éventuelle altération visuelle. En parallèle, une étude de terrain a été menée chez 39 travailleurs exposés au TCE (et 16 travailleurs non exposés) qui ont été examinés pendant leur journée de travail. Les concentrations urinaires de TCOH et de TCA ont été mesurées dans les urines prélevées le vendredi matin. Les concentrations atmosphériques ont été calculées à partir des concentrations urinaires (non rapportées dans la publication) telles que 100 mg de TCOH+TCA / urines de 4 heures = 100 ppm).

Les volontaires exposés à 27 ppm ont rapporté des sensations de dessèchement de la gorge et de somnolence également ressenties par les autres groupes d'exposition. Dans les groupes exposés à 81 et 201 ppm, en plus des sensations précédemment citées, les volontaires ont rapporté des maux de tête. Les volontaires n'ont pas présenté de troubles visuels ou de modification de la ventilation pulmonaire mais ont présenté une fréquence cardiaque et une pression artérielle inférieures à celles des témoins pour le groupe le plus exposé. Dans l'étude de terrain, Nomiyama et Nomiyama (1971) rapportent les mêmes symptômes que ceux signalés dans l'étude sur volontaires. Aucun symptôme lié à une neurotoxicité potentielle du TCE n'est statistiquement corrélé aux expositions dans cette étude.

Murata *et al.* (2010) ont mené une étude portant sur 57 travailleurs exposés au TCE (Japon) et 60 travailleurs non exposés au TCE. Selon les auteurs, les travailleurs n'ont jamais été exposés à des polluants neurotoxiques comme le plomb, le mercure ou le manganèse.

Des prélèvements urinaires ont été réalisés chez les travailleurs exposés à la fin du poste de travail, le vendredi (ou le jour des tests psychomoteurs) pour la mesure du TCOH et du TCA dans les urines pour l'évaluation de l'exposition à court terme et un indice d'exposition cumulée a été calculé pour l'évaluation de l'exposition à long terme (concentration de TCOH+TCA x nombre d'années d'emploi). Des tests de la fonction neurologique ont été réalisés et incluaient l'étude de l'équilibre (tests posturaux) et des tremblements (main).

	Concentration urinaire médiane (min – max)	
	mg.g <sup>-1</sup> créat	mg.L <sup>-1</sup>
TCOH	2,1 (0,1 à 143)	1,7 (0,1 à 104,6)
TCA	2,0 (0,4 à 412)	2,5 (0,1 à 88,0)
TCOH+TCA	4,3 (0,6 à 534)	4,2 (0,6 à 192,6)

Les auteurs indiquent qu'à partir de l'équation d'Ogata *et al.* (1971), ils ont calculé que la concentration atmosphérique moyenne était inférieure à 22 ppm ( $[TCE_{atm}](ppm) = 8,37 [TCOH+TCA]_u (mg.L^{-1}) + 17,12$ ). Les auteurs ont mis en évidence certains troubles de l'équilibre et des tremblements chez les travailleurs exposés mais les résultats étaient hétérogènes.

Aucun des paramètres n'était corrélé à l'exposition à long terme, à l'exception d'une relation dose-réponse entre l'intensité des tremblements (à 6-10 Hz) de la main non dominante et l'indice d'exposition cumulée. Parmi tous les paramètres étudiés, une seule corrélation était statistiquement significative, entre les concentrations d'IBE (TCOH dans l'urine uniquement) et la dispersion antéropostérieure à 1-2 et 2-4 Hz, yeux fermés. Selon les auteurs, l'ensemble de la symptomatologie décrite dans la littérature et des mesures objectives rapportées dans cette étude indiquent un potentiel neurotoxique du TCE pour des expositions inférieures à 25 ppm. Pour les auteurs, la seule corrélation entre un paramètre de l'équilibre postural et les concentrations urinaires de TCOH permettrait de conclure à une relation dose-réponse (sans prendre en compte l'absence de relation pour les autres paramètres). Etant donné les résultats des tests d'équilibre, il semble que le TCE ait une action privilégiée au niveau cérébello-vestibulaire.

## 4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques pour chaque IBE identifié

### 4.2.1 Etude des corrélations

Ikeda *et al.* (1972) ont mené une étude avec 51 travailleurs exposés 8h/j, 6 j/semaine au TCE au sein de 10 ateliers industriels. Des prélèvements urinaires ont été réalisés en fin de semaine et fin de poste. Des prélèvements atmosphériques<sup>35</sup> ont été réalisés avec des tubes de détecteur de gaz de type Kitawaga. Les concentrations atmosphériques et urinaires intégrées dans le calcul de

<sup>35</sup> Afin de prévenir la fluctuation des concentrations atmosphériques, seuls ont été considérés les ateliers utilisant des machines automatiques à fonctionnement en continu, où le poste des travailleurs était fixe et la répartition des vapeurs était uniforme en raison de la petite taille de la pièce.

corrélations représentent la moyenne des mesures réalisées par site, 10 points pour établir la corrélation, chaque point correspondant à la moyenne de 4 à 9 mesures atmosphériques et urinaires. Les auteurs montrent que pour les travailleurs exposés à plus de 50 ppm de TCE, les concentrations urinaires n'augmentaient pas de façon linéaire et que pour des travailleurs exposés à plus de 150 ppm, les concentrations urinaires de TCA atteignaient un plateau. Les auteurs rapportent les équations de régression suivantes (à partir des moyennes des concentrations des différents secteurs d'activité) :

- $[\text{TCOHu} + \text{TCAu}] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 7,25 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 5,5$
- $[\text{TCOHu} + \text{TCAu}] \text{ (mg.g}^{-1}\text{ cr)} = 5,5 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 6,2$
- $[\text{TCAu}] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 2,74 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 0,7$  (linéaire uniquement en dessous de 50 ppm)
- $[\text{TCOHu}] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 5,57 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 4,4$

Les auteurs rapportent les concentrations suivantes :

TCE atmo (ppm)	n	TCA + TCOH (mg.L <sup>-1</sup> )	TCA + TCOH (mg.g <sup>-1</sup> créat)	TCOH (mg.L <sup>-1</sup> )	TCA (mg.L <sup>-1</sup> )
Moyennes géométriques (SD range <sup>36</sup> )					
3	9	39,4 (26,5 – 58,7)	40,8 (30,3 – 55,0)	25,1 (14,2 – 44,6)	12,7 (8,8 – 18,2)
5	5	45,6 (26,4 – 78,9)	42,4 (23,4 – 76,7)	24,9 (16,3 – 37,9)	20,2 (10,0 – 40,8)
10	6	60,5 (37,6 – 97,5)	47,3 (24,5 – 91,5)	42,0 (25,1 – 70,3)	17,6 (10,3 – 30,0)
25	4	164,3 (136,8 – 197,3)	122,9 (87,4 – 172,9)	77,3 (52,3 – 114,1)	77,2 (51,6 – 115,6)
40	4	324,9 (232,1 – 454,8)	221,2 (155,5 – 314,5)	220,3 (164,4 – 295,3)	90,6 (50,2 – 163,8)
45	5	399,0 (287,6 – 553,5)	337,7 (267,8 – 425,7)	256,7 (202,1 – 330,8)	138,4 (83,2 – 216,5)
50	5	418,9 (228,4 – 768,2)	275,8 (195,0 – 390,3)	267,3 (140,0 – 510,3)	146,6 (76,3 – 281,7)
60	5	468,0 (347,9 – 629,6)	359,0 (223,7 – 576,1)	307,9 (223,0 – 425,6)	155,4 (104,3 – 231,4)

<sup>36</sup>Il s'agit des valeurs à moins et plus un écart-type géométrique de la moyenne géométrique

120	4	915,3 (775,7 – 1079,9)	518,9 (354,3 – 759,7)	681,8 (581,4 – 799,5)	230,1 (199,0 – 267,4)
175	4	1210,9 (790,7 – 1854,2)	1040,1 (711,3 – 1520,9)	973,1 (596,9 – 1586,4)	235,8 (187,2 – 296,9)

Imbriani *et al.* (2001) ont réalisé une étude chez 49 professionnels (8 hommes, 41 femmes ; âge moyen 38 ans; 8h de travail/jour) d'une imprimerie (impression sur du verre) dont les niveaux d'exposition au TCE étaient inférieurs à 300 mg.m<sup>-3</sup>. Les tâches (non précisées) réalisées par l'ensemble des professionnels étaient identiques. L'étude a été réalisée le premier jour de la semaine de travail. Les prélèvements atmosphériques ont été réalisés par échantillonnage passif individuel pendant les 4 premières heures de travail. Les urines ont été collectées au milieu de la journée de travail. Les auteurs rapportent les équations de régression suivantes :

- [TCEu] (µg.L<sup>-1</sup>) = 0,081 [TCEatm] (mg.m<sup>-3</sup>) + 4,27 (r = 0,84)
- [TCAu] (mg.g<sup>-1</sup> creat) = 0,59 [TCEatm] (mg.m<sup>-3</sup>) + 17,03 (r = 0,32)

Les auteurs attribuent les concentrations calculées comme ordonnées à l'origine à un stockage du TCE dans les tissus adipeux. Ils indiquent également que la correction des concentrations urinaires sur la créatininurie n'améliore pas la corrélation mais qu'une transformation logarithmique des concentrations urinaires et atmosphériques de TCE permet d'améliorer la corrélation (r = 0,9) entre ces deux paramètres (résultats non rapportés dans la publication).

Selon eux, la corrélation entre les concentrations atmosphériques de TCE et urinaires de TCA est faible dans la mesure où le TCA s'éliminant lentement de l'organisme (liaison aux protéines plasmatiques), des prélèvements en fin de semaine auraient été plus pertinents.

Les auteurs rapportent les concentrations suivantes :

	n	Moyenne arithmétique (± écart type)	Min - max	Moyenne géométrique	Déviati on standard géométrique
TCE atmo (mg.m <sup>-3</sup> )	49	83,31 ± 86,36	2,7 – 387,0	44,05	3,37
TCA (mg.g <sup>-1</sup> créat)	49	21,60 ± 8,29	0,4 – 57,3	10,86	4,48
TCE (µg.L <sup>-1</sup> )	49	11,03 ± 18,25	0,8 – 43,9	7,99	2,46

Ogata *et al.* (1971) ont réalisé une étude de terrain avec 10 travailleurs exposés au TCE (secteur non renseigné). Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés toutes les 20 minutes à hauteur du nez des travailleurs (avec des tubes de détecteur de gaz de type Kitawaga) et les concentrations atmosphériques ont été pondérées sur la durée de la journée de travail. Des prélèvements urinaires ont été réalisés en milieu de semaine et analysés de façon regroupée comme suit : urines prélevées avant la prise de poste (06h00 à 08h00), sur toute la matinée (08h00 à 12h00), l'après-midi (12h00 à 17h00) et après la journée de travail (17h00 à 21h00). Le mercredi a été choisi par les auteurs dans la mesure où ils indiquent que les concentrations de TCA et de TCOH auraient alors atteint l'équilibre. La relation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de TCA et de TCOH a été étudiée en utilisant les urines collectées entre 12h00 et 17h00. Les auteurs rapportent des équations de régression entre les concentrations atmosphériques (pondérées sur 8 heures) et les concentrations urinaires (prélevées sur 4 heures, l'après-midi) suivantes :

- $[\text{TCOHu}] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 5,19 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 12,28 \text{ (} r = 0,89\text{)}$
- $[\text{TCAu}] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 3,17 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 4,84 \text{ (} r = 0,94\text{)}$
- $[\text{TCOHu}+\text{TCAu}] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 8,37 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 17,12 \text{ (} r = 0,93\text{)}$

Ogata *et al.* ont réalisé une deuxième étude de terrain en 1987 avec 25 travailleurs (secteur non renseigné) exposés au TCE de 8 à 60 ppm et 16 travailleurs non-exposés au TCE. Des prélèvements urinaires ont été réalisés à la fin de chaque poste de travail en fin de semaine. Le moment des prélèvements atmosphériques n'est pas rapporté dans la publication. Les auteurs ont réalisé des régressions linéaires entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de TCA ou de TCOH ou de la somme des concentrations de ces deux métabolites. Les équations ne sont pas rapportées dans la publication mais il est possible de les déterminer par les graphiques telles que :

- $[\text{TCOHu}] \text{ (mg.g}^{-1}\text{ creat)} = 4,0 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)}$
- $[\text{TCAu}] \text{ (mg.g}^{-1}\text{ creat)} = 2,7 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)}$
- $[\text{TCOHu}+\text{TCAu}] \text{ (mg.g}^{-1}\text{ creat)} = 6,6 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 8,0$

#### 4.2.2 Modélisation toxicocinétique

Plusieurs modèles toxicocinétiques à base physiologique (PBPK) ont été publiés pour le TCE pour différentes espèces mais la dernière version validée chez l'humain qui permet de relier l'exposition par inhalation et différents IBE est celle de Fisher *et al.* (1998) ; les autres publications qui ont suivi sont essentiellement l'application de ce modèle afin d'étudier la variabilité interindividuelle dans les populations (Hack *et al.* 2006 ; Chiu *et al.* 2009).

Le modèle PBPK de Fisher *et al.* 1998 est une représentation mathématique décrivant les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion du TCE et de ses métabolites, le TCA et le TCOH. Le modèle du TCE est constitué de six compartiments tissulaires (poumon, foie, reins, tissu adipeux, tissus richement perfusés et tissus faiblement perfusés) où l'accumulation est décrite par des équations différentielles de bilan massique (Figure 4). Dans ce modèle, l'absorption par inhalation est décrite par un échange gazeux à l'état stationnaire selon la méthode originalement décrite par Ramsey et Andersen (1984). De plus, une description d'une conversion aux métabolites TCA et TCOH par biotransformation est décrite dans le compartiment hépatique (TCE →TCOH : métabolisme saturable ; TCE →TCA : métabolisme saturable ; et TCOH →TCA : métabolisme de 1<sup>er</sup> ordre). Ces métabolites, une fois formés, se distribuent dans le foie, les poumons, les reins et le reste du corps. Le TCA est éliminé par excrétion urinaire dans les reins ; elle est décrite par un processus de 1<sup>er</sup> ordre. Le TCOH est conjugué dans le foie et est présumé être excrété en totalité dans l'urine.

Le modèle codé pour Simbiology de Mathwork est disponible en ligne<sup>37</sup> et les valeurs des paramètres du modèle sont les mêmes que dans la publication de Fisher *et al.* (1998) pour un homme de 70 kg.

---

<sup>37</sup>[https://www.mathworks.com/products/demos/simbiology/physiologically-pharmacokinetic/physiologically-pharmacokinetic.html?s\\_tid=srchtitle](https://www.mathworks.com/products/demos/simbiology/physiologically-pharmacokinetic/physiologically-pharmacokinetic.html?s_tid=srchtitle)

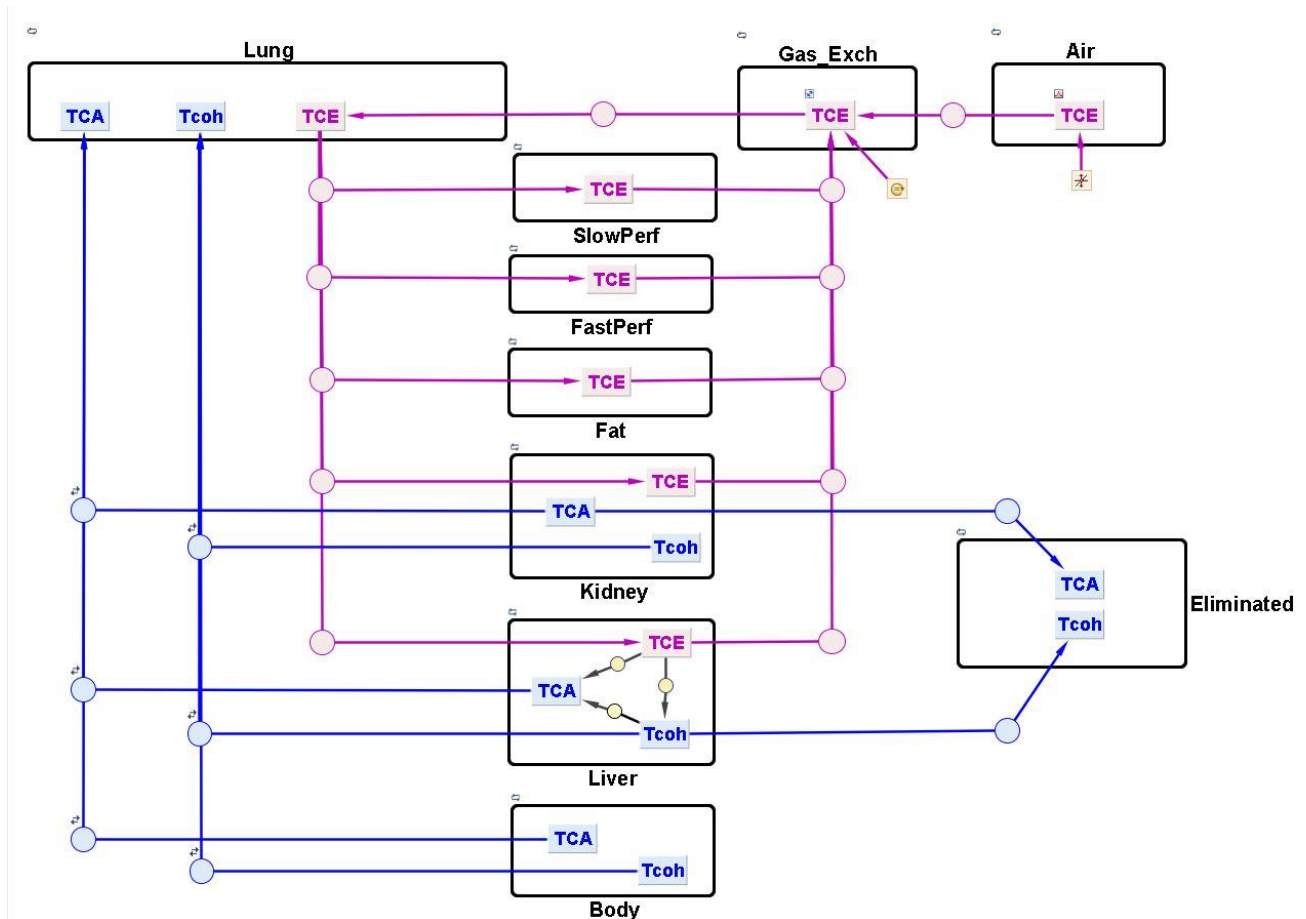


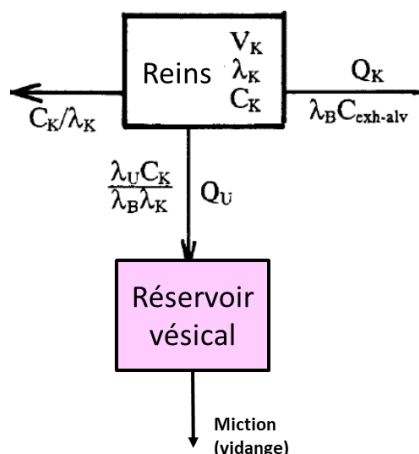
Figure 4 : Représentation conceptuelle du modèle PBPK du TCE chez l'humain selon Fisher *et al.* 1998<sup>38</sup>

Les flèches roses représentent les flux de TCE entre les compartiments du modèle. Dans le foie, le TCE est métabolisé en TCOH et TCA et le TCOH y est glucuronidé ou converti en TCA. Les flèches bleues représentent les flux de TCOH et TCA entre les compartiments du modèle. Dans les reins, le TCA est excrété dans l'urine.

Tel que publié, le modèle permet de prédire les variations de tous les IBE identifiés sauf la concentration urinaire du TCE inchangé. Ceci a pu facilement être ajouté au modèle et validé en comparant aux données d'Imbriani *et al.* (2001), en admettant que le TCE est excrété seulement par filtration sans mécanismes de transport actif ; le partage entre le tissu rénal et l'urine serait suffisant pour décrire les concentrations urinaires en fonction des concentrations dans le rein. Un tel mécanisme a précédemment été décrit dans le modèle PBPK de l'acétone par Kumagai *et al.* (1998) (figure 5). De plus, en ajoutant cette description dans le modèle du TCE et en appliquant les valeurs des coefficients de partage spécifiques au TCE, il est possible de prédire la concentration urinaire du TCE. Franks *et al.* (2006) ont ajouté un réservoir vésical à ce modèle afin de simuler l'impact du temps écoulé entre chaque miction (figure 5). La valeur du coefficient de partage urine:air est présumée être équivalente à la constante de Henry ( $H_{cc}$ ) à 37°C. Cette valeur (0.695) est estimée

38 (tiré de [https://www.mathworks.com/products/demos/simbiology/physiologically-pharmacokinetic/physiologically-pharmacokinetic.html?s\\_tid=srchtitle](https://www.mathworks.com/products/demos/simbiology/physiologically-pharmacokinetic/physiologically-pharmacokinetic.html?s_tid=srchtitle)).

avec la méthode de Owsen sur le site de l'US EPA (<https://www3.epa.gov/ceampubl/learn2model/part-two/onsite/esthenry.html>).

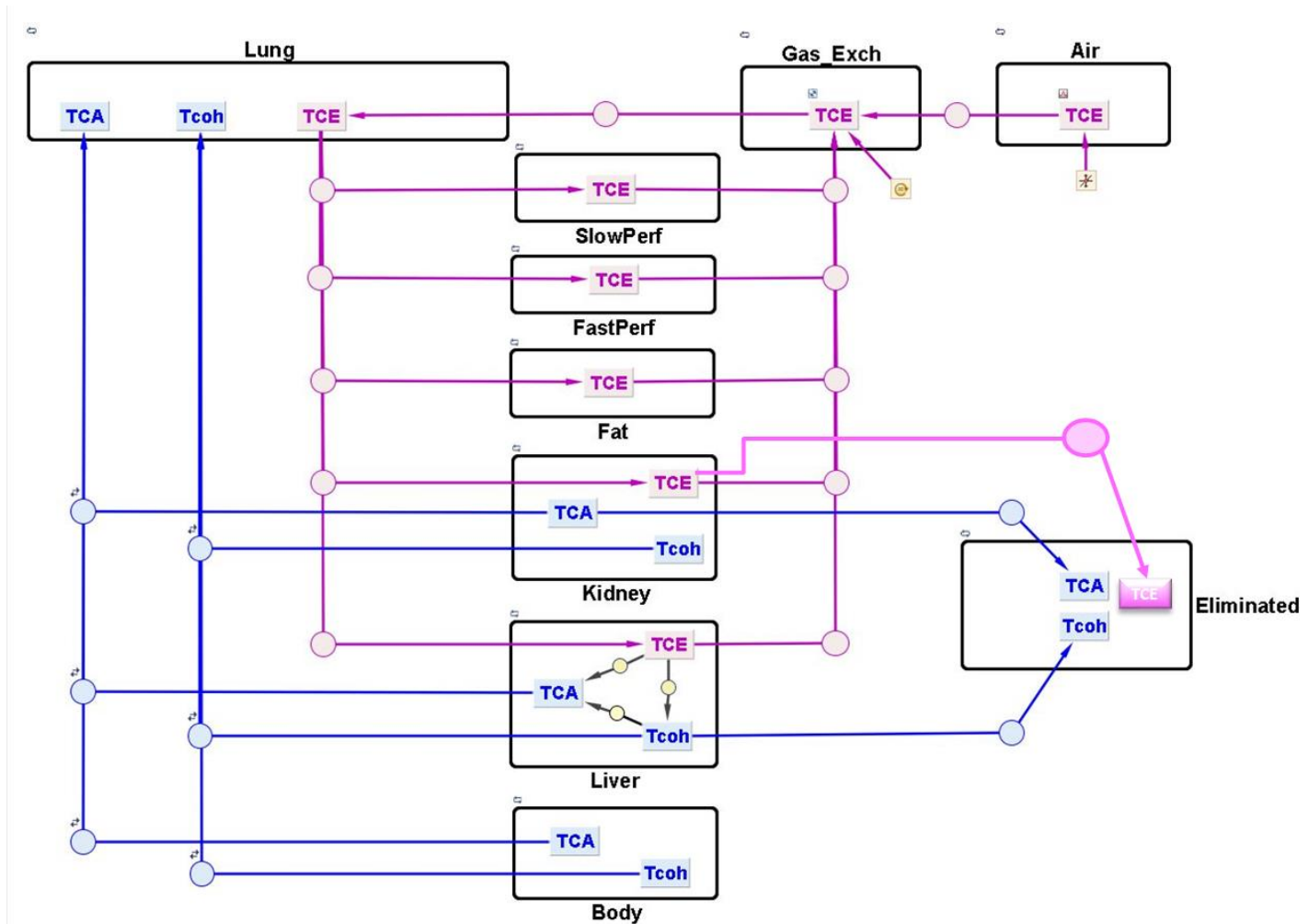


**Figure 5 : Représentation conceptuelle et mathématique de l'excrétion urinaire de l'acétone.**

Le modèle de Fisher diffère de celui de Kumagai *et al.* (1998) par l'ajout d'un réservoir vésical qui se vide lors des mictions tel que proposé par Franks *et al.* (2006) pour l'acide butoxyacétique. Les paramètres indiqués sont la concentration rénale ( $C_K$ ), le coefficient de partage urine:air ( $\lambda_U$ ), le coefficient de partage sang:air ( $\lambda_B$ ), le coefficient de partage rein:sang ( $\lambda_K$ ), le débit urinaire ( $Q_U$ ) et le volume rénal ( $V_K$ ).

Le modèle de Fisher a donc été modifié pour prédire les concentrations urinaires avec et sans réservoir vésical (figure 6). Il a ensuite été utilisé pour simuler les concentrations urinaires de travailleurs ( $n=49$ ) exposés pendant 4 h au TCE (Imbriani *et al.* 2001). Les sujets de l'étude travaillent dans une imprimerie sur verre et leurs activités au poste de travail sont menées de 8h00 à 17h00. Les urines ont été collectées à 12h00 (4 h près le début de l'exposition) et les concentrations urinaires mesurées par GC-MSD<sup>39</sup>. Les concentrations atmosphériques dans l'air ambiant ont aussi été mesurées par échantillonnage passif individuel. En utilisant l'information sur le temps d'exposition (4 h), la durée entre la miction du matin et celle du midi (4 h) et les concentrations dans l'air, les concentrations urinaires ont été simulées et comparées à celles mesurées dans l'étude (figure 7). Les simulations du modèle avec réservoir vésical se rapprochaient nettement plus des valeurs expérimentales que celles sans ce réservoir.

<sup>39</sup> Gas Chromatography/Mass Selective Detector soit chromatographie en Phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse en français



**Figure 6 : Représentation conceptuelle du modèle PBPK du TCE modifiée par l'ajout de l'excrétion urinaire du TCE inchangé.**

En outre, des simulations ont été effectuées pour tenir compte d'un effort de 50 W et 100 W. Pour ce faire, les paramètres du modèle PBPK liés aux débits sanguins et à la ventilation alvéolaire ont été modifiés tels que décrits dans le tableau 10. Ces simulations sont comparées aux simulations au repos ainsi qu'aux valeurs de concentrations urinaires mesurées chez les travailleurs (Imbriani *et al.* 2001) à différentes concentrations d'exposition. La majorité des valeurs expérimentales se situent entre les simulations dans les conditions de repos et à 50 W d'effort (Figure 7). Les auteurs de l'étude n'ont pas indiqué le niveau d'effort des travailleurs.



Tableau 10. Paramètres utilisés pour considérer la charge de travail.

Paramètre	Au repos <sup>a</sup>	50 W <sup>b</sup>	100 W <sup>b</sup>
Ventilation alvéolaire (L/h)	455,17	1340,2	1770,1
Débit cardiaque (L/h)	388,57	1079,4	1273,6
Débit sanguin hépatique (L/h)	93,25	137,3	139,5
Débit sanguin aux tissus adipeux (L/h)	18,65	18,9	24,2
Débit sanguin aux tissus richement perfusés (L/h)	125,51	152,3	140,7
Débit sanguin aux reins (L/h)	76,55	245,9 <sup>c</sup>	157 <sup>c</sup>
Débit sanguin aux tissus faiblement perfusés (L/h)	74,6	525,0 <sup>d</sup>	812,2 <sup>d</sup>
Débit sanguin au reste du corps (L/h)	218,77	696,2 <sup>e</sup>	977,1 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Fisher *et al.* 1998.

<sup>b</sup> Estimée selon les valeurs publiées par le National Research Council (2010). Le facteur de changement entre 50 W (ou 100 W) et le repos cités ont été utilisés pour estimer les valeurs des paramètres à l'effort à partir des valeurs au repos de Fisher *et al.* (1998).

<sup>c</sup> Le facteur de changement est présumé être le même que celui des tissus richement perfusés.

<sup>d</sup> Estimé comme étant égal au débit cardiaque moins la somme des débits aux autres tissus (hépatique, adipeux, richement perfusés et reins).

<sup>e</sup> Estimé comme étant égal au débit cardiaque moins les débits sanguins rénal et hépatique.

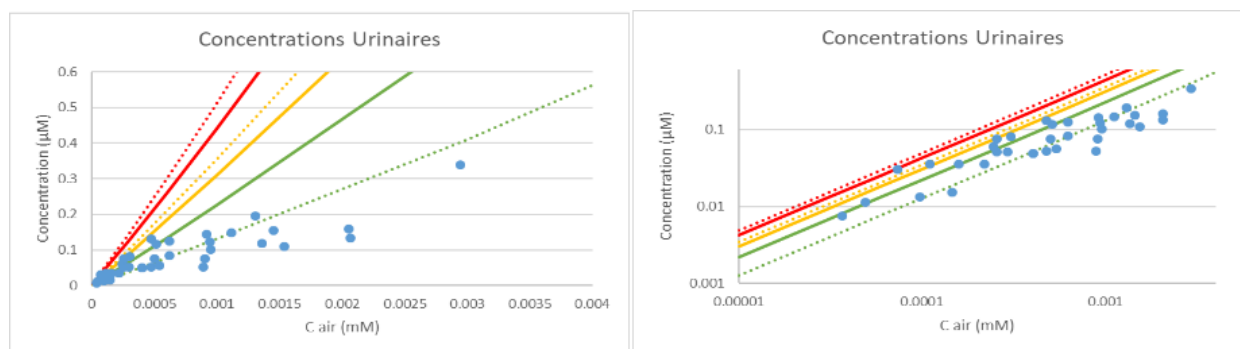


Figure 7 : Comparisons des simulations PBPK des concentrations urinaires de TCE

Au repos (lignes vertes), à 50 W d'effort physique (lignes orangées) et 100 W (lignes rouges) avec les données mesurées (points bleus) chez des travailleurs exposés à diverses concentrations atmosphériques ( $C_{\text{air}}$ ). Les lignes pointillées sont les simulations effectuées avec le modèle sans réservoir vésical et les pleines sont celles obtenues avec le réservoir vésical. Le graphique à droite est le même qu'à gauche mais avec des échelles logarithmiques.

Puisque la VLEP-8h est de 7 ppm pour une exposition journalière de 8 heures, le modèle PBPK a été utilisé pour simuler cette exposition pendant une semaine de travail. Les valeurs simulées sont présentées dans le tableau 11. Selon les temps entre les vidanges vésicales et l'effort, les concentrations urinaires varient entre  $10,01 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (repos et vidange toutes les 8 heures) et  $20,16 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (effort de 100W et vidange toutes les 4 heures). Selon les informations disponibles, l'incertitude autour de la valeur de  $H_{\text{cc}}$  est relativement faible avec un coefficient de variation d'environ 10% de sa valeur entre 25 et 50°C (Heron *et al.* 1998).

Des simulations ont été effectuées en simulant une vidange vésicale (c.-à-d., miction complète) toutes les 8 heures, 4 heures et 2 heures. Des efforts physiques de 50 W et 100 W ont aussi été simulés en présumant une miction complète toutes les 4 heures.

**Tableau 11. Concentrations urinaires de TCE simulées à la fin du poste de travail durant 5 journées de travail consécutives pour une exposition à 40 mg.m<sup>-3</sup>.**

Temps	[TCEu] (µg.L <sup>-1</sup> )				
	Vidange 8h	Vidange 4 h	Vidange 2h	Vidange 4h à 50W	Vidange 4h à 100W
Fin Jour 1	10,01	11,28	11,52	13,72	19,68
Fin Jour 2	10,31	11,57	11,81	13,85	19,95
Fin Jour 3	10,48	11,74	11,98	13,91	20,07
Fin Jour 4	10,59	11,83	12,07	13,95	20,13
Fin Jour 5	10,65	11,89	12,12	13,97	20,16

**Concentrations urinaires de trichloroéthylène, calculées à partir de corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques**

Etudes de terrain

Exposition	[TCEu] mesuré	Equation reliant l'exposition aux concentrations de l'IBE	[TCEu] calculé pour une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m <sup>-3</sup> (ou 7 ppm)	Référence
M Arithmétique (MA) : 83,3 mg.m <sup>-3</sup> Moyenne géométrique (MG) : 44,0 mg.m <sup>-3</sup> (2,7 à 387,0) Prélèvements sur 4 h	MA : 11,0 mg.L <sup>-1</sup> MG : 8 mg.L <sup>-1</sup> (0,8 à 43,9) Premier jour de semaine <b>Milieu de journée</b>	[TCEu] (µg.L <sup>-1</sup> ) = 0,081 [TCEatm] (mg.m <sup>-3</sup> ) + 4,27 (n =49 ; r = 0,84)	7,51 µg.L <sup>-1</sup>	Imbriani <i>et al.</i> (2001)

Modélisation PBPK

Les concentrations urinaires simulées avec le modèle PBPK sont comprises entre 10,01 µg.L<sup>-1</sup> (repos et vidange toutes les 8 heures) et 20,16 µg.L<sup>-1</sup> (effort de 100W et vidange toutes les 4 heures) pour une exposition à la VLEP-8h de 7 ppm (8h/j ; 5j/semaine).

### Concentrations urinaires d'acide trichlorocétique, calculées à partir de corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques

#### Etudes de terrain

Exposition	[TCAu] mesuré	Equation reliant l'exposition aux concentrations de l'IBE	[TCAu] pour une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m <sup>-3</sup> (ou 7 ppm)	Référence
MA : 83,3 mg.m <sup>-3</sup> (14 ppm) MG : 44,0 mg.m <sup>-3</sup> (7 ppm) (2,7 à 387,0) Prélèvements sur 4 h	MA : 21,6 mg.L <sup>-1</sup> MG : 10,9 mg.L <sup>-1</sup> (0,4 à 57,3) Premier jour de semaine Milieu de journée	[TCAu] (mg.g <sup>-1</sup> creat) = 0,06 [TCEatm] (mg.m <sup>-3</sup> ) + 17,03 (n = 49 ; r = 0,32) Problème de l'imprégnation sans exposition : valeur 8 fois plus importante que si calcul fait uniquement avec 0,06 x 40 mg.m <sup>-3</sup> Selon les auteurs le moment de prélèvement n'était pas adapté	<b>19,4 mg.g<sup>-1</sup>.creat</b>	Imbriani <i>et al.</i> (2001)
8 à 60 ppm	NR	[TCAu] (mg.g <sup>-1</sup> cr) = 2,7 [TCEatm] (ppm) (n = 25 ; r = NR) <b>Fin de poste ; fin de semaine</b>	<b>18,9 mg.g<sup>-1</sup> creat</b> (26,5 mg.L <sup>-1</sup> )*	Ogata <i>et al.</i> (1987)
MA : 5 ppm (n = 5) Prélèvements sur 8 h	MA : 20,2 mg.L <sup>-1</sup> Fin de semaine Fin de poste	[TCAu] (mg.L <sup>-1</sup> ) = 2,74 [TCEatm] (ppm) + 0,7 (linéaire uniquement en dessous de 50 ppm) (n = 51 ; régression réalisée à partir des moyennes des concentrations pour chaque « classe » d'exposition) <b>Fin de poste ; fin de semaine</b>	<b>19,88 mg.L<sup>-1</sup></b> (14,2 mg.g <sup>-1</sup> creat)*	Ikeda <i>et al.</i> (1972)
MA : 10 ppm (n = 6) Prélèvements sur 8 h	MA : 17,6 mg.L <sup>-1</sup> Fin de semaine Fin de poste			

\* valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L<sup>-1</sup> (Anses, 2017a)

### Concentrations urinaires de trichloroéthanol, calculées à partir de corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques

Exposition	[TCOHu] mesuré	Equation reliant l'exposition aux concentrations de l'IBE	Concentrations de <b>TCOHu</b> pour une exposition à la VLEP-8h de	Référence

			40 mg.m <sup>-3</sup> (ou 7 ppm)	
Etudes de terrain				
8 à 60 ppm	NR	[TCOHu] (mg.g <sup>-1</sup> creat) = 4,0 [TCEatm] (ppm)  (n = 25 ; r= NR) <b>Fin de poste ; fin de semaine</b>	<b>28 mg.g<sup>-1</sup> creat</b>  (39 mg.L <sup>-1</sup> )  (total : libre + conjugué)	Ogata <i>et al.</i> (1987)
MA : 5 ppm (n = 5)  Prélèvements sur 8 h	MA : 24,9 mg.L <sup>-1</sup>  Fin de semaine  Fin de poste	[TCOHu] (mg.L <sup>-1</sup> ) = 5,57 [TCEatm] (ppm) + 4,4  (n = 51 ; régression réalisée à partir des moyennes des concentrations pour chaque « classe » d'exposition) <b>Fin de poste ; fin de semaine</b>	<b>43,39 mg.L<sup>-1</sup></b>  (31 mg.g <sup>-1</sup> creat)  (total : libre + conjugué)	Ikeda <i>et al.</i> (1972)
MA : 10 ppm (n = 6)  Prélèvements sur 8 h	MA : 42,0 mg.L <sup>-1</sup>  Fin de semaine  Fin de poste			

### 4.3 Facteurs pouvant influencer les résultats

Plusieurs organismes (ACGIH 2008 ; ATSDR 2014 ; SCOEL 2009 ; ECB 2004) évoquent des différences au niveau de l'excrétion des métabolites du TCE (TCA et TCOH) selon le sexe. Les publications citées en référence sont les suivantes : Nomiyama et Nomiyama (1971) ; Nomiyama et Nomiyama (1974 a et b) ; Inoue *et al.* (1989) ; Fisher (1998).

Dans une première étude sur volontaires, l'équipe de Nomiyama montre, en 1971, des différences liées au sexe. Une excrétion plus importante de TCA est observée chez les femmes pendant les premières 24h qui suivent l'exposition. Concernant l'excrétion de TCOH, elle est plus importante chez les hommes 12h après l'exposition puis cette prédominance s'inverse 4-5 jours après selon les auteurs. Le ratio TCOH/TCA varie selon le sexe lors des premières 24 h suivant l'exposition, le ratio étant plus élevé chez les hommes. Deux publications de la même équipe (Nomiyama *et al.* 1974 a et b) montrent que les hommes excréteraient plus de TCE inchangé dans l'air expiré que les femmes (pour une même exposition atmosphérique). Enfin, selon les résultats de l'étude de terrain d'Inoue *et al.*, les concentrations de TCOH sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes. En revanche, selon ces auteurs, pour le TCA, les différences observées ne sont pas statistiquement significatives. Ces études sont décrites plus en détails dans l'annexe 1.

La question de l'influence du sexe sur les niveaux d'IBE a également été investiguée sous l'angle de la modélisation PBPK. Le modèle PBPK du TCE modifié pour l'excrétion urinaire du TCE inchangé a également été paramétré pour une femme. Les valeurs des paramètres pour la femme étaient disponibles dans la publication de Fisher et al. 1998. Les valeurs utilisées sont présentées dans les tableaux 12-13.

**Tableau 12. Valeurs des paramètres physiologiques de l'homme et de la femme<sup>1</sup> pour la modélisation toxicocinétique à base physiologique du TCE et de ces métabolites.**

Compartiments Tissulaires	Homme				Femme			
	Volume		Débits		Volume		Débit	
	% PC <sup>2</sup>	L	% Qc <sup>3</sup>	L/h	% PC <sup>2</sup>	L	% Qc <sup>3</sup>	L/h
Faiblement perfusés	63,0	44,8	19,2	74,6	56,0	36,4	17,3	70,2
Fortement perfusés	4,6	3,3	32,3	125,5	4,7	3,1	39,8	161,5
Gras	18,0	12,8	4,8	18,7	25,0	16,3	6,7	27,2
Reins	0,4	0,3	19,7	76,6	0,5	0,3	17,5	71,0
Foie	2,6	1,8	18,7	93,3	2,4	1,6	18,7	75,9
Corps <sup>4</sup>	92,0	65,4	56,3	218,8	92,0	59,8	68,3	277,2
Lung	1,4	1,0	100,	388,6	1,4	0,9	100	405,9
Ventilation				455,2				414,1

1. Valeurs estimées à partir de Fisher et al. 1998.

2. PC signifie poids corporel; 70 kg chez l'homme et 65 kg chez la femme.

3. Qc signifie débit cardiaque.

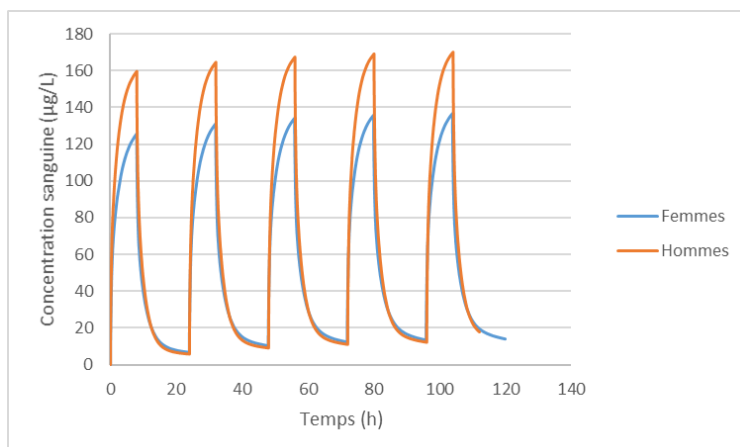
4. Compartiment

**Tableau 13 Valeurs des coefficients de partage du TCE et de ces métabolites chez les l'homme et la femme<sup>1</sup>**

Coefficients de Partage	TCE		TCOH		TCA	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
Sang :air	11,15	9,13				
Faiblement perfusés :sang	2	2,44				
Fortement perfusés :sang	6	7,33				
Gras :sang	52,34	63,88				
Reins :sang	1,08	1,32	2,15	2,15	0,66	0,66
Foie :sang	4,85	5,92	0,59	0,59	0,66	0,66
Corps :sang			0,91	0,91	0,52	0,52
Poumon :sang	0,39	0,48	0,66	0,66	0,47	0,47

1. Valeurs estimées à partir de Fisher et al. 1998.

Une simulation d'une semaine d'exposition au travail (8h/j) à 7 ppm de TCE (scénario sans effort physique) a été effectuée pour chaque sexe. Les résultats suggèrent que, pour une même exposition, l'homme aura des concentrations sanguines en fin de poste d'environ 25% plus élevées que la femme, alors qu'en début de poste les femmes n'auraient que 10% de TCE sanguin de plus que l'homme (figure 8).



**Figure 8 : Simulation des concentrations sanguines de TCE selon le sexe**

Dans ce même scénario, les concentrations urinaires de TCE inchangé, TCA et TCOH ont aussi été simulées chez l'homme et la femme. Les concentrations urinaires simulées de TCE inchangé étaient pratiquement identiques pour les deux sexes (tableau 14). À la figure 9, on observe que le modèle prédit environ 10% de moins de quantité excrétée de TCOH chez la femme que chez l'homme et 25% de plus de TCA chez la femme. Pour comparer les concentrations urinaires entre l'homme et la femme, on peut ajuster par le taux d'excrétion de créatinine. Sachant que le taux d'excrétion de créatinine est en moyenne 8,4  $\mu\text{mol}/\text{min}$  chez l'homme et de 5,6  $\mu\text{mol}/\text{min}$  chez la femme (Connell *et al.* 1993), les ratios de concentration (corrigés par la créatinine) estimée entre la femme et l'homme sont de 1,33 pour le TCOH et 1,89 pour le TCA. Les rapports TCOH/TCA chez l'homme et la femme sont de 1,92 et 2,73, respectivement.

Étant donné que pour une même concentration d'exposition, les concentrations urinaires de TCE inchangé sont les mêmes entre les sexes et que la femme aurait des concentrations sanguines moindres d'environ 25%, une VLB de 10  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  de TCE dans l'urine serait protectrice à la fois pour la femme et l'homme.

**Tableau 14 : Concentrations urinaires en TCE inchangé simulées suite à une exposition par inhalation à 7 ppm pendant 8h par jour pendant 5 jours chez les deux sexes (modèle avec réservoir vésical et mictions après 8 h).**

Temps	[TCEu] ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	
	Homme	Femme
Fin Jour 1	10,01	9,58
Fin Jour 2	10,31	9,99
Fin Jour 3	10,48	10,21
Fin Jour 4	10,59	10,34
Fin Jour 5	10,65	10,40

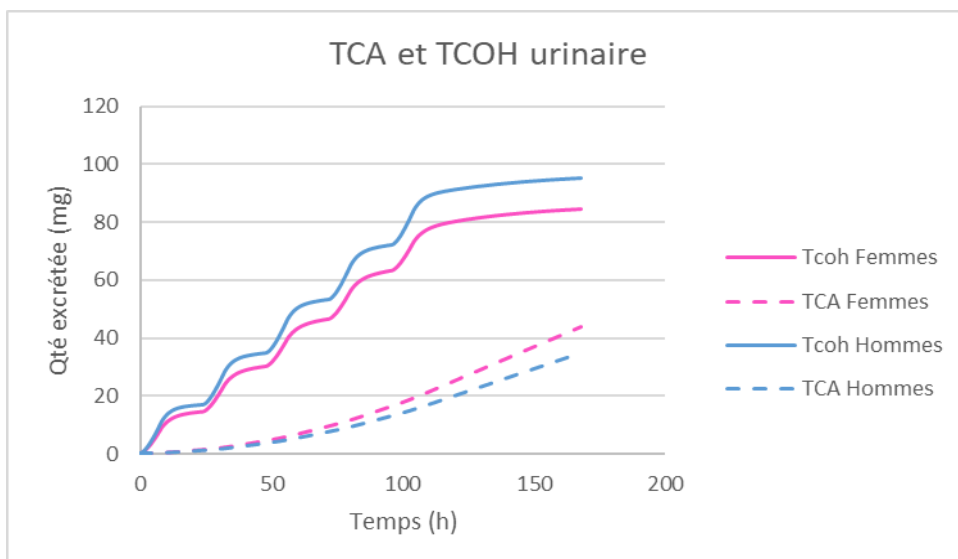


Figure 9 : Quantité cumulée de TCA et TCOH excrété par l'urine chez l'homme et la femme obtenues par simulation lors d'une exposition au TCE à 7ppm 8h/j pendant 5 jours consécutifs.

Le tableau 15 synthétise les facteurs susceptibles d'affecter l'interprétation des résultats.

Tableau 15 : Synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

TCE (air, sang, urine), TCA (urine) et TCOH (urine)	
Traitement médicamenteux	Toutes substances capables de moduler (inhiber ou induire) le métabolisme par les systèmes enzymatiques suivants : monooxygénases à cytochrome P450 (en particulier CYP2E1), alcool-déshydrogénases et aldéhyde-déshydrogénases (exemple : les barbituriques augmentent la formation de TCA et les concentrations dans le sang et les urines en agissant sur l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Le disulfirame, préconisé dans les traitements de dépendance à l'alcool, inhibe cette même enzyme, ce qui entraîne une diminution des concentrations attendues de TCA dans le sang et les urines.
Prise alimentaire	L'exposition à l'éthanol peut inhiber ou augmenter le métabolisme du TCE selon deux facteurs : la durée écoulée entre l'exposition à l'éthanol et au TCE et les doses d'exposition.  Lorsque l'exposition aux deux agents chimiques est concomitante, il y a une diminution des concentrations attendues de TCA et TCOH due à un mécanisme de compétition.  L'exposition chronique à l'éthanol peut entraîner une induction de l'activité du CYP2E1 impliquée dans la biotransformation du TCE et ainsi augmenter la production des concentrations attendues de TCA et de TCOH
Tabac	NR
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Les concentrations de TCA sont plus importantes chez les femmes que chez les hommes pour une même exposition au TCE. Le ratio TCOH/TCA dans les urines est plus élevé chez les hommes que chez

	<p>les femmes. Ces différences sont significatives essentiellement après le premier jour d'exposition (Nomiya et Nomiya, 1971).</p> <p>Le diabète non contrôlé ou l'obésité induit le CYP2E1 et augmente le métabolisme du TCE (augmentation des concentrations attendues de TCOH et TCA)</p>
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	<p>Les co-expositions au toluène et au tétrachloroéthylène ont les mêmes conséquences que les expositions à l'éthanol (activation ou inhibition du métabolisme en fonction du caractère chronique de l'exposition)</p> <p>Le méthylchloroforme (trichloroéthane), l'hydrate de chloral, le tétrachloroéthane et le tétrachloroéthylène produisent également du TCOH</p>
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Le contact cutané avec le TCE sous forme liquide peut en revanche participer de façon non négligeable à l'absorption du TCE
Activité physique, effort...	Les concentrations de TCE dans le sang et dans l'air exhalé peuvent augmenter dans le cas d'une activité physique
Fréquence et durée de l'exposition	<p>Le TCE ne semble pas s'accumuler dans l'organisme, il est éliminé rapidement.</p> <p>Sa mesure reflète l'exposition récente (journée)</p> <p>La liaison aux protéines plasmatiques entrainerait une accumulation du TCA dans l'organisme au cours de la semaine de travail</p>

#### 4.4 Modalités de prélèvements

IBE	TCE urinaire	TCA urinaire	TCOH urinaire
<b>Moment du prélèvement</b>	FP (jour indifférent)	FS FP	FS FP
<b>Matrice de prélèvement</b>	Urines	Urines	Urines
<b>Méthode de prélèvement</b>	Prélèvement dans flacon en polypropylène Remplir les flacons de prélèvement au maximum afin de minimiser les pertes du solvant par évaporation.	Prélèvement dans flacon en polypropylène Remplir les flacons de prélèvement au maximum afin de minimiser les pertes du métabolite par évaporation.	Prélèvement dans flacon en polypropylène Remplir les flacons de prélèvement au maximum afin de minimiser les pertes du métabolite par évaporation.
<b>Précautions, conservation, transport des prélèvements</b>	Effectué dans une atmosphère propre. Prévenir les risques de contamination biologique	Conservation de l'échantillon au minimum au réfrigérateur (4°C), idéalement à -20°C	Conservation de l'échantillon au minimum au réfrigérateur (4°C), idéalement à -20°C



---

externe de l'échantillon lors du prélèvement par lavage des mains, douche et changement de vêtements avant la collecte.

Conservation de l'échantillon au réfrigérateur (4°C)

Transport à température réfrigérée 4°C impératif, idéalement -20°C tube plein.

---

Transport à température réfrigérée (4°C impératif, idéalement -20°C), tube plein.

Transport à température réfrigérée (4°C impératif, idéalement -20°C), tube plein.

## 5 Biométrie

TCE URINAIRE	
Méthode analytique	
Technique d'analyse	<b>Chromatographie en phase gazeuse avec injection de l'espace de tête et détection par spectrométrie de masse (HS-GC-MS)</b>
Références bibliographiques	Imbriani <i>et al.</i> 2001 Poli D <i>et al.</i> (2005)
Sensibilité	Limite de quantification (LOQ) : 0,1 µg.L <sup>-1</sup> (Imbriani <i>et al.</i> , 2001) LOD : 0,005 µg.L <sup>-1</sup> (Poli D <i>et al.</i> , 2005)
Fidélité	Coefficient de variation (CV) : 7,9 % à [C] = 15 µg.L <sup>-1</sup>
Justesse	97,9 – 102,5 %
Etalon de référence	Solution standard de TCE (dissolution 1 ml soit 1,4649 g de TCE dans 100 mL d'acétone puis dilution de 1 mL de cette solution dans 1L d'eau)
Programme d'Evaluation Externe de la Qualité	Non

TCA URINAIRE			
Méthodes analytiques			
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 4
Technique d'analyse	<b>Chromatographie en phase gazeuse avec injection de l'espace de tête et détection par spectrométrie de masse (HS-GC-MSD)</b>	<b>Chromatographie en phase gazeuse et détection par capture d'électron (GC-ECD)</b>	<b>Chromatographie liquide à haute performance avec détection par spectrométrie de masse en tandem (EI-HPLC-MS/MS)</b>
Références bibliographiques	Imbriani <i>et al.</i> (2001) d'après Ziglio <i>et al.</i> (1984)	Breimer <i>et al.</i> (1974), Singthong <i>et al.</i> (2015) d'après Christensen <i>et al.</i> (1988), UCL (2018)	Bevan <i>et al.</i> (2013)

Sensibilité		LOD : 0,1 µg.L <sup>-1</sup> (Breimer <i>et al.</i> 1974) . LOD : 0,139 mg.L <sup>-1</sup> (Singthong <i>et al.</i> 2015) LOQ : 5 mg.L <sup>-1</sup> (UCL, 2018)	LOD : 0,5 mg.L <sup>-1</sup>
Fidélité		CV < 10 % (UCL, 2018)	CV : 15%
Justesse			
Etalon de référence			
Programme d'Evaluation Externe de la Qualité	G-EQUAS (German External Quality Assessment Scheme) for analyses in biological materials, University Erlangen-Nuremberg (Allemagne)		

<b>TCOH URINAIRE</b>	
<b>Méthode analytique</b>	
Technique d'analyse	<b>Chromatographie en phase gazeuse et détection par capture d'électron (GC-ECD)</b>
Références bibliographiques	
	Ertle <i>et al.</i> 1972, Breimer <i>et al.</i> 1974 UCL, 2018
Sensibilité	0,5 µg.L <sup>-1</sup> (LOD) (Breimer <i>et al.</i> 1974) 5 mg.L <sup>-1</sup> (LQ) (UCL, 2018)
Fidélité	CV < 10 %
Justesse	CV < 10 % (UCL, 2018)
Programme d'Evaluation Externe de la Qualité	Non

## 6 Construction des valeurs limites biologiques et choix de valeurs biologiques de référence

Dans le rapport d'expertise collective VLEP du TCE, le CES VLEP a estimé que cette substance devait être considérée comme un cancérigène sans seuil. En l'absence de données suffisamment robustes et adéquates, le CES VLEP a établi une VLEP-8h pragmatique de  $40 \text{ mg.m}^{-3}$  (soit 7 ppm) sur un autre effet que le cancer (la néphrotoxicité<sup>40</sup>). Le CES a également considéré que de courtes expositions à des pics de forte intensité pouvaient entraîner des effets sur le système nerveux central. Par conséquent, en l'absence de données quantifiées, il a recommandé de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h sur une durée de 15 minutes. Enfin, la mention « peau » a été attribuée afin de prévenir d'éventuels effets systémiques. En effet, il existe des données quantitatives indiquant la possibilité d'une contribution substantielle à l'exposition professionnelle de la voie cutanée par rapport à l'inhalation.

### 6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

Les études de terrain n'ont pas permis d'établir une relation dose-réponse entre les concentrations de TCEu, TCAu et TCOHu et les effets sanitaires (néphrotoxicité ou neurotoxicité). Par conséquent, il a donc été décidé de prendre en compte les études mettant en relation les concentrations atmosphériques de TCE et les concentrations urinaires des IBE retenus et de construire des VLB pragmatiques basées sur une exposition à la VLEP-8h.

#### 6.1.1 TCE urinaire

##### Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

Le TCEu est un indicateur spécifique qui présente l'avantage de ne pas nécessiter de prélèvement invasif.

Une seule étude de terrain (Imbriani *et al.* 2001) a permis d'établir une bonne corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de TCE. Sur la base des résultats de cette étude, la concentration urinaire de TCE en milieu de poste début de semaine pour une exposition à la VLEP-8h ( $40 \text{ mg.m}^{-3}$ ) est de  $7,5 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ .

Par ailleurs, le modèle de Fisher *et al.* de 1998 (dernière version validée chez l'humain) qui permet de relier les concentrations atmosphériques de TCE et les concentrations de plusieurs IBE a été retenu pour la construction d'une VLB. Le modèle, tel que publié, ne permet pas de prédire les variations de TCEu. Il a donc été modifié pour prédire les concentrations urinaires avec et sans réservoir vésical chez l'homme. L'adaptation du modèle à une exposition à la VLEP-8h de  $40 \text{ mg.m}^{-3}$  (7 ppm) pendant 8h avec un exercice physique de 50 ou 100 W et différents temps entre les vidanges vésicales conduit à des concentrations urinaires de TCE en fin de poste variant entre  $10 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$  (repos et vidange toutes les 8 heures) et  $20 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$  (effort de 100W et vidange toutes les 4 heures). Les résultats issus de la modélisation concordent avec ceux issus de l'étude de terrain disponible.

---

<sup>40</sup> Effet critique retenu : caryocytomégalie des cellules tubulaires

En raison des différences sur les concentrations de TCE ou de ces métabolites selon le sexe rapportées dans la littérature, le modèle PBPK du TCE modifié a également été paramétré pour une femme. Une simulation d'une semaine d'exposition au travail (8h/j) à 7 ppm de TCE (scénario sans effort physique) a été effectuée pour chaque sexe. Les résultats suggèrent que, pour une même exposition, un homme présentera des concentrations sanguines en fin de poste d'environ 25% plus élevées qu'une femme. En revanche, les concentrations urinaires simulées de TCE inchangé étaient pratiquement identiques pour les deux sexes.

Ainsi, une concentration urinaire de TCE de **10 µg.L<sup>-1</sup>** dans des échantillons en fin de poste quelle que soit la journée de travail de la semaine est retenue pour la construction d'une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h. Cette valeur est protectrice à la fois pour la femme et l'homme.

#### Proposition de valeur biologique de référence (VBR)

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de TCE sur de grands effectifs en population générale. Ainsi, par défaut, l'étude de Poli et al. 2005 réalisée chez 120 sujets adultes de la population générale italienne (de la ville de Parme) peut être retenue pour la proposition d'une VBR. Dans cette étude, 72% des échantillons urinaires étaient associés à une concentration quantifiable de TCE et la médiane des concentrations de TCE était de 0,22 µg.L<sup>-1</sup> (gamme de concentration : 0,02 – 3,64 µg.L<sup>-1</sup>). A partir de la médiane et de la gamme de concentration, il est possible d'estimer par calcul le 95<sup>ème</sup> percentile (P95) sous hypothèse d'une distribution log-normale. Le calcul conduit à un 95<sup>ème</sup> percentile de 1,3 µg.L<sup>-1</sup> arrondi à **1,5 µg.L<sup>-1</sup>**. Cette concentration est retenue comme VBR.

Il est à noter cependant que cette valeur représente 13% de la VLB présentée plus haut. Or, compte tenu du fait que les concentrations atmosphériques de TCE dans l'environnement général<sup>41</sup> sont habituellement inférieures de plusieurs ordres de grandeur à la VLEP de 40 mg.m<sup>-3</sup> qui a servi de base à l'élaboration de la VLB, il est possible que cette VBR ne soit pas vraiment représentative de la population générale française. Il s'agit toutefois de la seule valeur disponible en population non professionnellement exposée au moment de la rédaction de ce rapport.

### 6.1.2 TCA urinaire

#### Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

Bien que les études de terrain d'Ogata *et al.* 1987 et d'lkeda *et al.* 1972 présentent des limites (notamment au niveau de l'estimation des concentrations atmosphériques), elles donnent des résultats proches et permettent d'estimer la concentration de TCAu résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m<sup>-3</sup> à 16,5 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 23,2 mg.L<sup>-1</sup> en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude<sup>42</sup>. L'étude d'Imbriani *et al.* (2001) n'est pas retenue en raison d'une très mauvaise corrélation entre les niveaux atmosphériques et urinaires, d'une ordonnée à l'origine très élevée dans l'équation de la droite de régression et du moment de prélèvement qui n'est pas adapté (début de semaine milieu de poste).

---

<sup>41</sup> Le 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations en trichloroéthylène est de 7,3 µg.m<sup>-3</sup> selon les résultats de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI 2006)

<sup>42</sup> Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L<sup>-1</sup> (Anses, 2017a)

La VLB pragmatique recommandée pour le TCAu sur un prélèvement en fin de semaine fin de poste est arrondie à **15 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 21 mg.L<sup>-1</sup>**.

#### Proposition de valeur biologique de référence (VBR)

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de TCA sur de grands effectifs en population générale. Ainsi, par défaut, l'étude de Bevan *et al.* 2013 réalisée chez 436 sujets adultes de la population générale anglaise (Royaume-Uni) est retenue pour la proposition d'une VBR.

Le 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution des concentrations urinaires mesurées de TCA des sujets de cette étude est de **8,7 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 8,1 µg.L<sup>-1</sup>** (50 % des prélèvements < LOD de 3 nM). Cette concentration arrondie à **9 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 8 µg.L<sup>-1</sup>** est retenue comme VBR. Il est à noter cependant que cette valeur représente 23% de la VLB présentée plus haut. Or, compte tenu que les concentrations atmosphériques de TCE dans l'environnement général<sup>43</sup> sont habituellement de plusieurs ordres de grandeur inférieures à la VLEP de 40 mg.m<sup>-3</sup> qui a servi de base à l'élaboration de la VLB, il est possible que cette VBR ne soit pas vraiment représentative de la population générale française. Il s'agit toutefois de la seule valeur disponible en population non professionnellement exposée au moment de la rédaction de ce rapport.

### **6.1.3 TCOH urinaire**

#### Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

Bien que les études de terrain d'Ogata *et al.* 1987 et d'Ikeda *et al.* 1972 présentent des limites (notamment au niveau de l'estimation des concentrations atmosphériques), elles donnent des résultats proches et permettent d'estimer la concentration de TCOHu résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m<sup>-3</sup> à 41 mg.L<sup>-1</sup> ou 29,5 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude<sup>44</sup>. La VLB pragmatique recommandée pour le TCOHu sur un prélèvement en fin de semaine fin de poste est arrondie à **30 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 40 mg.L<sup>-1</sup>**.

#### Proposition de valeur biologique de référence (VBR)

En l'absence de données dans la population générale, il n'a pas été possible de recommander de valeurs biologiques de référence pour le TCOH urinaire.

## **6.1 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu**

Les prélèvements doivent être réalisés en dehors du lieu de travail, dans un local non pollué, après lavage des mains, douche et changement de vêtement pour éviter la contamination externe des échantillons par du trichloroéthylène.

Les échantillons de TCE urinaire seront prélevés dans des flacons en verre « headspace » (espace de tête) qui seront immédiatement scellés afin de limiter l'évaporation<sup>45</sup>. Quel que soit l'IBE, es

---

<sup>43</sup> Le 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations en trichloroéthylène est de 7,3 µg.m<sup>-3</sup> selon les résultats de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI 2006)

<sup>44</sup> Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L<sup>-1</sup> (Anses, 2017a)

<sup>45</sup> Concerne essentiellement le TCE

échantillons doivent être conservés au réfrigérateur (+4°C), température à laquelle ils ont une stabilité  $\geq 7$  jours pour le TCA et  $\geq 15$  jours pour le TCOH (UCL, 2018).

Le transport des échantillons doit être réalisé au minimum à +4°C et idéalement à -20°C.

## **6.2 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats**

L'absorption de TCE est influencée par la charge physique. La consommation d'alcool, la prise de certains médicaments ou la co-exposition à certaines substances peuvent moduler le métabolisme du TCE et ainsi être une source d'interférence dans l'interprétation des résultats de la mesure. Des différences en fonction du sexe ont également été rapportées en ce qui concerne l'excrétion urinaire des métabolites de TCE.

## 7 Conclusions

Les valeurs limites biologiques (VLB) proposées pour le suivi de l'exposition professionnelle au trichloroéthylène sont :

### Trichloroéthylène urinaire (fin de poste)

VLB basée sur un effet sanitaire : Non

VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m<sup>-3</sup> ou 7 ppm) : **10 µg.L<sup>-1</sup>**

Valeur Biologique de Référence (VBR) : **1,5 µg.L<sup>-1</sup>**

### Acide trichloroacétique urinaire (fin de semaine fin de poste)

VLB basée sur un effet sanitaire : Non

VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m<sup>-3</sup> ou 7 ppm) : **15 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 21 mg.L<sup>-1</sup>** (valeur calculée)<sup>46</sup>

Valeur Biologique de Référence (VBR) : **9 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 8 µg.L<sup>-1</sup>** (valeur mesurée)

### Trichloroéthanol urinaire (fin de semaine fin de poste)

VLB basée sur un effet sanitaire : Non

VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m<sup>-3</sup> ou 7 ppm) : **30 mg.g<sup>-1</sup> de créatinine ou 40 mg.L<sup>-1</sup>** (valeur calculée)<sup>46</sup>

Valeur Biologique de Référence (VBR) : /

Ces valeurs biologiques ne permettent pas de prévenir les effets cancérogènes du TCE en milieu professionnel.

---

<sup>46</sup> Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L<sup>-1</sup> (Anses, 2017a)



## 8 Bibliographie

- ACGIH. (2008). Trichloroethylene in 'Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices'. 7th ed. (American Conference of Industrial Hygienists: Cincinnati, United States). 17 p.
- Anttila A, Pukkala E, Sallmén M, Hernberg S, Hemminki K. (1995). Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Environ Med.* 1995 Jul;37(7):797-806.
- Anses. (2017a). Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 142 p.
- Anses. (2017b). Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le trichloroéthylène. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 156 p.
- Anses. (2018). Proposition de VTR par voie respiratoire pour le trichloroéthylène. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 196 p.
- Astrand, I. and P. Ovrum, Exposure to trichloroethylene I. Uptake and distribution in man. *Scand J Work Environ Health*, 1976. 2(4): p. 199-211.
- ATSDR. (2014). Draft. Toxicological Profile for Trichloroethylene. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 472 p.
- Axelsson O, Seldén A, Andersson K, Hogstedt C. (1994). Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *J Occup Med.* 1994 May;36(5):556-62.
- Bartonicek, V., Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects. *Br J Ind Med*, 1962. 19: p. 134-41.
- Barton HA, Clewell HJ 3rd. Evaluating noncancer effects of trichloroethylene: dosimetry, mode of action, and risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2000 May;108 Suppl 2:323-34.
- Bernauer, U., et al., Biotransformation of trichloroethene: dose-dependent excretion of 2,2,2-trichloro-metabolites and mercapturic acids in rats and humans after inhalation. *Arch Toxicol*, 1996. 70(6): p. 338-46.
- Bevan, R., Jones, K., Cocker, J., Assem, F.L., Levy, L.S. Reference ranges for key biomarkers of chemical exposure within the UK population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216 (2013) 170– 174.
- Birner, G., et al., Nephrotoxic and genotoxic N-acetyl-S-dichlorovinyl-L-cysteine is a urinary metabolite after occupational 1,1,2-trichloroethene exposure in humans: implications for the risk of trichloroethene exposure. *Environ Health Perspect.* 1993. 99: p. 281-4.
- Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. (1998). Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med.* 1998 Mar;55(3):161-71.
- Boice J.D., Jr., Marano D.E., Fryzek J.P., Sadler C.J. and McLaughlin J.K. (1999) - Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occup Environ Med*, 56, 9, 581-597.

Boice JD Jr, Marano DE, Cohen SS, Mumma MT, Blot WJ, Brill AB, Fryzek JP, Henderson BE, McLaughlin JK. (2006). Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. *J Occup Environ Med.* 2006 Oct;48(10):1070-92.

Bolt , H.M. (2012). Trichloroethene, Addendum [BAT Value Documentation, 2005]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 132–137.

Breimer, D., HCJ. Ketalaars, JM. van Rossum, Gas chromatographic determination of chloral hydrate, trichloroethanol and trichloroacetic acid in blood and in urine employing head-space analysis. *J Chromatog*, 1974. 88: p. 55-63.

Brüning T, Sundberg AG, Birner G, Lammert M, Bolt HM, Appelkvist EL, Nilsson R, Dallner G. (1999). Glutathione transferase alpha as a marker for tubular damage after trichloroethylene exposure. *Arch Toxicol.* 1999 Jun-Jul;73(4-5):246-54.

Calafat AM, Kuklennyik Z, Caudill SP, Asley DA (2003). Urinary levels of trichloroacetic acid, a disinfection by-product in chlorinated drinking water, in a human reference population. *Environ Health Perspect* 111:151–154.

CDC. 2018. "Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, March 2018, Volume One". US. Department of Health and Human Services. p 656

CIRC. (2014). Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. Volume 106. IARC Monographs of carcinogenic risks to humans. (Centre International de Recherche sur le Cancer, France). 525 p.

Charbotel B, Fevotte J, Hours M, Martin JL, Bergeret A. (2006). Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. *Ann Occup Hyg.* 2006 Nov;50(8):777-87.

Chiu WA, Okino MS, Evans MV. 2009. Characterizing uncertainty and population variability in the toxicokinetics of trichloroethylene and metabolites in mice, rats, and humans using an updated database, physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, and Bayesian approach. *Toxicol Appl Pharmacol* 241(1):36-60.

Christensen JM, Rasmussen K, Koppen B. 1988. Automatic headspace gas chromatographic method for the simultaneous determination of trichloroethylene and metabolites in blood and urine. *J Chromatogr* 442:317-323

Clewell, H.J., 3rd, et al., Development of a physiologically based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites for use in risk assessment. *Environ Health Perspect*, 2000. 108 Suppl 2: 283-305.

Clewell, H.J., T.R. Covington, J.W. Fisher, W.A. Chiu, J.C. Lipscomb, Development of a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model of Trichloroethylene and Its Metabolites for Use in Risk Assessment. 2004: p. Report prepared for U.S. Air Force. U.S. Air Force / U.S. Environmental Protection Agency.

Commission européenne (CE) European Union (2004) Risk Assessment Report for trichloroethylene, CAS No: 79-01-6, EINECS No: 201-167-4, European Union, European Chemicals Bureau, Existing Chemicals. Joint Research Center. EUR 21057EN. 1st Priority List. Volume 31. Final Report. United Kingdom. Consultable sur le site : <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>

Connell SJ, Hollis S, Tieszen KL, McMurray JR, Dornan TL. Gender and the clinical usefulness of the albumin: creatinine ratio. *Diabet Med.* 1994.11(1):32-6.

Delinsky, A.D., J.V. Bruckner, and M.G. Bartlett, A review of analytical methods for the determination of trichloroethylene and its major metabolites chloral hydrate, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid. *Biomed Chromatogr*, 2005. 19(8): p. 617-39.

Deutsche Forschungsgemeinschaft. (2011). Addendum to trichloroethylene [BAT Value documentation 2011] . Wiley-VCH: Weinheim, Ge.

Domino, M.M., B. V. Pepich, D. J. Munch, P. S. Fair, Y. Xie, EPA Method 552.3: Determination of Haloacetic Acids and Dalapon in Drinking Water by Liquid-Liquid Microextraction, Derivatization and Gas Chromatography with Electron Capture Detection, Revision 1.0. 2003: p. US Environmental Protection Agency: Cincinnati, OH.

Ertle, T., et al., Metabolism of trichloroethylene in man. I. The significance of trichloroethanol in long-term exposure conditions. *Arch Toxikol*, 1972. 29(3): 171-88.

Fernandez, J.G, Humbert, B.E, Droz P.O. et J.R. Caperos. Exposition au trichloroéthylène, bilan de l'absorption, de l'excrétion et du métabolisme sur des sujets humains. *Archives des maladies professionnelles, de médecine du travail et de la sécurité sociale (Paris)* 1975, 36 N° 7-8 juillet-aout p 397-407.

Fernandez, J.G., et al., Trichloroethylene exposure. Simulation of uptake, excretion, and metabolism using a mathematical model. *Br J Ind Med*, 1977. 34(1): p. 43-55.

FIOH. (2012). Biomonitoring of exposure to chemicals – Guideline for specimen collection 2011-2012. (Finnish Institute of Occupational Health: Helsinki, Finland). 62 p.

Fisher J.W., Mahle D., Abbas R. 1998. A human physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and free trichloroethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 152(2):339-359.

Franks SJ, Spendiff MK, Cocker J, Loizou GD. Physiologically based pharmacokinetic modelling of human exposure to 2-butoxyethanol. *Toxicol Lett*. 2006 Apr 10;162(2-3):164-73.

Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H. (1983). Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Ind Health*. 1983;21(4):243-54.

Green, T., et al., Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to trichloroethylene. *Occup Environ Med*, 2004. 61(4): p. 312-7.

Hack CE, Chiu WA, Jay Zhao Q, et al. 2006. Bayesian population analysis of a harmonized physiologically based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites. *Regul Toxicol Pharmacol* 46(1):63-83.

Hajimiragha, H., Ewers, U., Jansen-Rosseck, R., and A Brockhaus. Human exposure to volatile halogenated hydrocarbons from the general environment. *Int Arch Occup Environ Health* (1 986) 58:141-150.

Henschler D, Romen W, Elsässer HM, Reichert D, Eder E, Radwan Z. (1980). Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species. *Arch Toxicol*. 1980 Feb;43(4):237-48.

Henschler D, Vamvakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, Thomas B, Ulm K. (1995). Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. *Arch Toxicol*. 1995;69(5):291-9.

Heron, G., Christensen, T. H., and Enfield, C. G.: Henry's law constant for trichloroethylene between 10 and 95 °C, *Environ. Sci. Technol.*, 32, 1433–1437, 1998

IFA. (2013). trichloroethylene. In 'GESTIS – International limit values for chemical agents'. (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung: Sankt Augustin, Germany). Available on website [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/limit\\_values/index.jsp](http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/limit_values/index.jsp) consulted sept 04th 2013.

Ikedo, M., et al., Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med*, 1972. 29(3): p. 328-33.

Ikedo M. et Imamura T. (1973). Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Int. Arch. Arbeitmed.* 31, 209-224.

Imbriani, M., et al., Trichloroethylene in urine as biological exposure index. *Ind Health*, 2001. 39(3): p. 225-30.

Inoue O, Seiji K, Kawai T, et al. 1989. Relationship between vapor exposure and urinary metabolite excretion among workers exposed to trichloroethylene. *Am J Ind Med* 15:103-110.

INERIS (2005) Fiche de données toxicologiques et environnementales – Trichloroéthylène (INERIS–DRC-01-25590-00DR039.doc Version 3.2). Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques.

INRS (2011) Fiche toxicologique Trichloroéthylène FT22. Disponible en ligne : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_22](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_22)

INRS. (2018). Trichloroethylene. Base Biotox. (Institut National de Recherche et de Sécurité: Paris, France). <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html> Consulté en octobre 2018.

IRSST. (2010). Revue sélective de la littérature (1995 à 2009) sur la cancérogénicité du trichloroéthylène. Rapport R 654. 81 p.

IRSST. (2012). Guide de surveillance biologique de l'exposition. 7th ed. (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé: Montréal, Québec). 107 p.

Kaneko, T., Wang, P.Y., Sato, A. Metabolism of trichloroethylene in man. III Interactions of trichloroethylene and Ethanol. *Arch. Toxicol.* 33, 173-189 (1975).

Kezic, S., et al., Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000. 73(6): p. 415-22.

Kezic, S., et al., Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers. *Aihaj*, 2001. 62(1): p. 12-8.

Kimmerle, G. and A. Eben, Metabolism, excretion and toxicology of trichloroethylene after inhalation. 2. Experimental human exposure. *Arch Toxikol*, 1973. 30(2): p. 127-38.

Kumagai S, Matsunaga I, Tabuchi T (1998). 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.* 59(4):242-51.

Lapare, S., R. Tardif, and J. Brodeur, 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): p. 375-94.

Lash, L.H., Chiu, W.A., Guyton, K.Z. and I. Rusyn. Trichloroethylene biotransformation and its role in mutagenicity, carcinogenicity and target organ toxicity. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2014 Oct-Dec;762:22-36. Review.

- Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, Perino G. (1988). Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;534:316-42.
- Monster, A.C., G. Boersma, and W.C. Duba, Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteers, influence of workload and exposure concentration. *Int Arch Occup Environ Health*, 1976. 38(2): p. 87-102.
- Monster, A.C. and G. Boersma, Simultaneous determination of trichloroethylene and metabolites in blood and exhaled air by gas chromatography. *Int Arch Occup Environ Health*, 1975. 35(2): p. 155-63.
- Monster, A.C., G. Boersma, and W.C. Duba, Kinetics of trichloroethylene in repeated exposure of volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*, 1979. 42(3-4): p. 283-92.
- Moore LE, Boffetta P, Karami S, Brennan P, Stewart PS, Hung R, Zaridze D, Matveev V, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Gromiec J, Holcatova I, Merino M, Chanock S, Chow WH, Rothman N. (2010) Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res.* 2010 Aug 15;70(16):6527-36.
- Muller, G., M. Spassovski, and D. Henschler, Trichloroethylene exposure and trichloroethylene metabolites in urine and blood. *Arch Toxicol*, 1972. 29(4): p. 335-40.
- Muller, G., M. Spassovski, and D. Henschler, Metabolism of trichloroethylene in man. II. Pharmacokinetics of metabolites. *Arch Toxicol*, 1974. 32(4): p. 283-95.
- Muller, G., M. Spassowski, and D. Henschler, Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Arch Toxicol*, 1975. 33(3): p. 173-89.
- Munch, J.W., USEPA Method 524.2: Measurement of Purgable Organic Compounds in Water by Capillary Column Gas Chromatography / Mass Spectrometry, Revision 4.1. 1995: p. US Environmental Protection Agency: Cincinnati, OH.
- Murata K., Inoue O., Akutsu M., et Iwata T. (2010). Neuromotor effects of short-term and long-term exposures to trichloroethylene in workers. *Am J Ind Med.* 53: 915-921
- Nakai, J.S., et al., Penetration of chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene through human skin. *J Toxicol Environ Health A*, 1999. 58(3): p. 157-70.
- Nomiyama K. Estimation of trichloroethylene exposure by biological materials. *Int Arch Arbeitsmed*, 1971. 27: p. 281-292.
- Nomiyama, K. and H. Nomiyama, Metabolism of trichloroethylene in human. Sex difference in urinary excretion of trichloroacetic acid and trichloroethanol. *Int Arch Arbeitsmed*, 1971. 28(1): p. 37-48.
- Nomiyama, K. and H. Nomiyama, Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed*, 1974. 32(1): p. 85-91.
- Nomiyama, K. and H. Nomiyama, Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Int Arch Arbeitsmed*, 1974. 32(1): p. 75-83.
- Nomiyama K. et Nomiyama H. (1977). Dose-response relationship for trichloroethylene in man. *Int Arch Occup Environ Health.* 39: 237-248.
- NRC. (2006). *Assessing the Human Health Risks of Trichloroethylene: Key Scientific Issues.* Washington, D.C. : National Research Council of the National Academies Press, 426 p.

- National research Council (2010) Appendix A. PBPK modeling-based derivation of AEGL values for toluene. In: Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals, Volume 9. Washington, DC : National Academies Press. Pp: 406-438
- NTP. (2015). Report on carcinogens. Monograph on trichloroethylene. US : National Toxicology Program, 406 p.
- Ogata M, Shimada Y, Taguchi T (1987). A new microdetermination method used in an analysis of the excretion of trichloro-compounds in the urine of workers exposed to trichloroethylene vapour. *Industrial health*, 1987, 25, 103-112.
- Ogata M, Takatsuka Y, Tomokuni K. Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med*. 1971 Oct;28(4):386-91.
- Poet, T.S., et al., Assessment of the percutaneous absorption of trichloroethylene in rats and humans using MS/MS real-time breath analysis and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Toxicol Sci*, 2000. 56(1): p. 61-72.
- Poli D, Manini P, Andreoli R, Franchini I, Mutti A. 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
- Raaschou-Nielsen O, Hansen J, McLaughlin JK, Kolstad H, Christensen JM, Tarone RE, Olsen JH. (2003). Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2003 Dec 15;158(12):1182-92.
- Ramsey JC, Andersen ME. 1984. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 73:159-175.
- Rasmussen, K., C.H. Brogren, and S. Sabroe. (1993). Subclinical affection of liver and kidney function and solvent exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 64(6): p. 445-8.
- Rastkari, N., Yunesian, M., & Ahmadkhaniha, R. (2011). Exposure assessment to trichloroethylene and perchloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 86(4), 363-367.
- Santé Canada. 2017. 4ème rapport sur la biosurveillance humaine de substances chimique de l'environnement au Canada. (Santé Canada, Ottawa). 239 p.
- Sato, A., et al., A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after an inhalation exposure. *Br J Ind Med*, 1977. 34(1): p. 56-63.
- Sato, A. and T. Nakajima, Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *Br J Ind Med*, 1978. 35(1): p. 43-9.
- Scott CS, Jinot J. (2011). Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Nov;8(11):4238-72.
- Selden, A., et al. (1993). Trichloroethylene exposure in vapour degreasing and the urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Arch Toxicol*. 67(3): p. 224-6.
- Singthong, S., Pakkong, P., Choosang, K., et S. Wongsanit (2015). Occupational Health Risks Among Trichloroethylene-Exposed Workers in a Clock Manufacturing Factory. *Global Journal of Health Science*; Vol. 7, No. 1;

Skender, L., Karacic, V., Bosner, B and D. Prpic-Majic. Assessment of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene in the population of Zagreb, Croatia. *Int Arch Occup Environ Health* (1993). 65: S163-165.

Song, J.Z. and J.W. Ho, Simultaneous detection of trichloroethylene alcohol and acetate in rat urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003. 789(2): p. 303-9.

Tanaka, S. and M. Ikeda, A method for determination of trichloroethanol and trichloroacetic acid in urine. *Br J Ind Med*, 1968. 25(3): p. 214-9.

Tsuruta (1978) Percutaneous absorption of trichloroethylene in mice. *Ind Health* 16; 145-148

UCL. (2018). Biomarqueur : Acide trichloroacétique: urine. Exposition : 1,1,1-Trichloroéthane (méthylchloroforme), Trichloroéthylène. (UCL, Institut de recherche expérimentale et clinique. LTAP: Brussels, Belgium). Available on website [http://www.toxi.ucl.ac.be/biological\\_monitoring/biomarqueur/1083](http://www.toxi.ucl.ac.be/biological_monitoring/biomarqueur/1083)

UCL. (2018). Biomarqueur Trichloroethanol: urine. Exposition : Trichloroéthylène, 1,1,1-Trichloroéthane (méthylchloroforme). (UCL, Institut de recherche expérimentale et clinique. LTAP: Brussels, Belgium). Available on website [http://www.toxi.ucl.ac.be/biological\\_monitoring/biomarqueur/623](http://www.toxi.ucl.ac.be/biological_monitoring/biomarqueur/623)

US EPA. (2011). Toxicological review of Trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS) - EPA/635/R-09/011A. Washington, USA : US Environmental Protection Agency, 1200 p.

Vamvakas S, Brüning T, Thomasson B, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM, Dekant W, Birner G, Henschler D, Ulm K. (1998). Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124(7):374-82.

Wu, F., W. Gabryelski, and K. Froese, Improved gas chromatography methods for micro-volume analysis of haloacetic acids in water and biological matrices. *Analyst*, 2002. 127(10): p. 1318-23.

Yan, Z., et al., Determination of chloral hydrate metabolites in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 1999. 19(3-4): p. 309-18.

Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H, Ritz B. (2005). Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med*. 2005 Oct;48(4):249-58.

Ziglio G, Beltramelli G, Pregliasco F. A procedure for determining plasmatic trichloroacetic acid in human subjects exposed to chlorinated solvents at environmental levels. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1984 Mar;13(2):129-34.

---

## **ANNEXES**

---



## Annexe 1 : Différences hommes/femmes au niveau de l'excrétion des IBE du TCE

Plusieurs organismes (ACGIH 2008 ; ATSDR 2014 ; SCOEL 2009 ; ECB 2004) évoquent des différences au niveau de l'excrétion des métabolites du TCE (TCA et TCOH) selon le sexe. Les publications citées en référence sont les suivantes : Nomiyama et Nomiyama (1971) ; Nomiyama et Nomiyama (1974 a et b) ; Inoue et al. (1989) ; Fisher (1998).

### **Nomiyama et Nomiyama (1971)**

Cette étude porte sur les différences du métabolisme du TCE selon le sexe. Cette étude a été menée chez 10 volontaires, 5 hommes et 5 femmes âgés de 18-25 ans. Les sujets ont été exposés par inhalation au TCE à des concentrations comprises entre 250 et 380 ppm pendant 160 min. Les concentrations de TCE ont été mesurées dans l'atmosphère et dans l'air expiré par chromatographie liquide-gaz avec l'utilisation de sac Saran® pour le prélèvement de l'air expiré. Les urines ont été recueillies toutes les 6h pendant 6 jours et les métabolites ont été analysés en utilisant un test colorimétrique (réaction de Fujiwara). Les concentrations de TCOH ont été calculées en faisant la différence des concentrations de composés trichlorés totaux moins celles de TCA.

### **Résultats :**

Absorption pulmonaire : 57,3 % chez les hommes et 54,8% chez les femmes.

Excrétion urinaires des métabolites :

- Avant l'exposition au TCE : quantité de TCE mesurées dans les urines
  - TCA : 0-0,29 mg/12 h
  - TCOH : 0-0,38 mg/12h
- Excrétion urinaire aux composés trichlorés totaux (TTC) : maximale dans les 12h après l'exposition puis diminution exponentielle pendant 6 jours.
- Excrétion urinaire de TCA significativement plus importante chez les femmes pendant les 24 premières heures suivant l'exposition ( $p < 0,05$ ) mais pas différence observée par la suite.
- Lors des 12 h suivant l'exposition, l'excrétion de TCOH chez les hommes était deux fois plus importante que celle des femmes. En revanche, après 4 jours et demi, les femmes excrétaient plus de TCOH dans les urines que les hommes.
- Le ratio TCOH/TCA variait fortement selon le sexe lors des 1<sup>ères</sup> 24 h suivant l'exposition, le ratio étant plus élevé chez les hommes.

Dans la discussion, les auteurs précisent bien que des différences au niveau de l'excrétion urinaire de TCA sont observées selon le sexe au cours des 24 heures qui suivent l'exposition (excrétion plus importante chez les femmes comparativement aux hommes). Une fluctuation du rapport TCOH/TCA après l'exposition est également rapportée.

Limites de l'étude :

- Faible nombre de sujets (5 individus/sexe)
- Exposition variant de 250 à 380 ppm

- Variabilité importante des quantités de TCA et de TTC mesurées (et donc de TCOH) au sein d'un même groupe sachant que les concentrations atmosphériques varient de 250 à 380 ppm sans plus de précision.
- Les ratios TCOH/TCA varient plus que les concentrations de chacun de ces métabolites ou même que leur somme.
- Les différences observées selon le sexe le sont essentiellement lors des premières 24h qui suivent l'exposition

**Nomiyama et Nomiyama (1974a)** *Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man*

Cette étude a été réalisée chez 10 volontaires (étudiants japonais) âgés de 18-25 ans exposés par inhalation à des concentrations comprises entre 252 et 380 ppm pendant 2,7h.

**Résultats :**

Aucune différence liée au sexe n'a été observée au niveau de l'absorption.

Les hommes excréteraient plus de **TCE dans l'air expiré** que les femmes mais les auteurs n'ont pas d'explication. Cette étude ne comporte pas de **mesure des métabolites dans les urines**.

**Nomiyama et Nomiyama (1974b)** *Respiratory elimination of organic solvents in man*

*Il s'agit certainement de la même étude que celle précédemment décrite (Nomiyama et Nomiyama 1974 a). Le protocole expérimental est décrit dans la publication ci-dessus.*

Bien que les hommes et les femmes soient exposés à la même concentration de TCE et pendant la même durée, les femmes semblent éliminer moins de TCE dans l'air que les hommes. Les auteurs indiquent que les concentrations sanguines de TCE chez les femmes semblent être plus faibles que chez les hommes après la fin de l'exposition.

**Inoue et al. (1989)**

Etude conduite lors de la seconde moitié de la semaine de travail (niveaux des métabolites urinaires sont au maximum).

- Population : employés dans 2 usines en Chine
  - 140 travailleurs exposés ; 3 cycles de travail (de 08h-16h ; de 16h-00h et de 00-8h)
  - 114 témoins ; 1 cycle de travail : 08h-16h.

Les concentrations atmosphériques de TCE ont été mesurées à l'aide d'un échantillonneur passif individuel et l'analyse a été réalisée par GC-FID.

Les travailleurs urinaient généralement 2 h avant la fin du poste de travail ; les échantillons urinaires étaient recueillis à la fin du poste de travail.

**Résultats :**

Les concentrations urinaires de TCOH et de TTC étaient significativement plus élevées chez les hommes que chez les femmes (les auteurs ne précisent pas si ces observations le sont pour une même concentration d'exposition). En revanche, selon les auteurs, pour le TCA, les différences observées ne sont pas statistiquement significatives (sans plus de précision).

Les auteurs ne rapportent pas les concentrations précises auxquelles les travailleurs sont exposés mais ils précisent qu'elles sont généralement inférieures à 50 ppm.

Malgré ce point, ils rapportent les équations de régression suivantes :

$$[\text{TCOH}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 1,03 [\text{TCEatm}] (\text{ppm}) + 5,9 \quad (n = 201 ; r = 0,64) \text{ (hommes)}$$

$$[\text{TCOH}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,81 [\text{TCEatm}] (\text{ppm}) + 2,74 \quad (n = 53 ; r = 0,565) \text{ (femmes)}$$

$$[\text{TCOH}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,99 [\text{TCEatm}] (\text{ppm}) + 5,19 \quad (n = 254 ; r = 0,63) \text{ (hommes + femmes)}$$

$$[\text{TCA}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,31 [\text{TCEatm}] (\text{ppm}) + 2,82 \quad (n = 201 ; r = 0,44) \text{ (hommes)}$$

$$[\text{TCA}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,61 [\text{TCEatm}] (\text{ppm}) + 3,06 \quad (n = 53 ; r = 0,55) \text{ (femmes)}$$

$$[\text{TCA}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,36 [\text{TCEatm}] (\text{ppm}) + 2,97 \quad (n = 254 ; r = 0,46) \text{ (hommes + femmes)}$$

A noter qu'en utilisant ces équations de régression, on aboutit à des valeurs très inférieures à celles obtenues à partir des équations de régression des études retenues pour la construction des VLB pour le TCA et le TCOH.

	Concentrations de <b>TCAu</b> en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ creat) pour une exposition à la VLEP-8h de 7 ppm	Concentrations de <b>TCOHu</b> en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ creat) pour une exposition à la VLEP-8h de 7 ppm
Hommes	5 (4,35)	13 (10,69)
Femmes	7,3 (6,25)	8,4 (6,35)
Hommes + Femmes	5,5 (4,75)	12 (9,7)

Les auteurs évoquent également la possibilité de différences ethniques.

#### Fisher et al 1998

Cette dernière publication porte sur le modèle PBPK utilisé pour simuler la concentration de TCEu. Pour plus de détails cf chapitre 4.3.

#### Synthèse

Dans une première étude, l'équipe de Nomiyama montre en 1971 des différences liées au sexe. Une excrétion plus importante de TCA est observée chez les femmes pendant les premières 24h qui suivent l'exposition. Concernant l'excrétion de TCOH, elle est plus importante chez les hommes 12h après l'exposition puis l'excrétion devient majoritaire chez les femmes 4,5 jours après selon les auteurs. Le ratio TCOH/TCA varie selon le sexe lors des premières 24 h suivant l'exposition, le ratio étant plus élevé chez les hommes. Deux publications de la même équipe (Nomiyama et al.) montrent que les hommes excréteraient plus de TCE inchangé dans l'air expiré que les femmes (pour une même exposition atmosphérique). Enfin, selon les résultats de l'étude de terrain d'Inoue et al., les concentrations de TCOH sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes. En revanche, selon ces auteurs, pour le TCA, les différences observées ne sont pas statistiquement significatives.

## Références

Fisher JW, Mahle D and Abbas R (1998). A human physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid, and free trichloroethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 152; 339-359.

Inoue O, Seiji K, Kawai T, et al. (1989). Relationship between vapor exposure and urinary metabolite excretion among workers exposed to trichloroethylene. *Am J Ind Med* 15:103-110.

Nomiyama K, Nomiyama H. (1971). Metabolism of trichloroethylene in humans: Sex difference in urinary excretion of trichloroacetic acid and trichloroethanol. *Int Arch Arbeitsmed* 28:37-48.

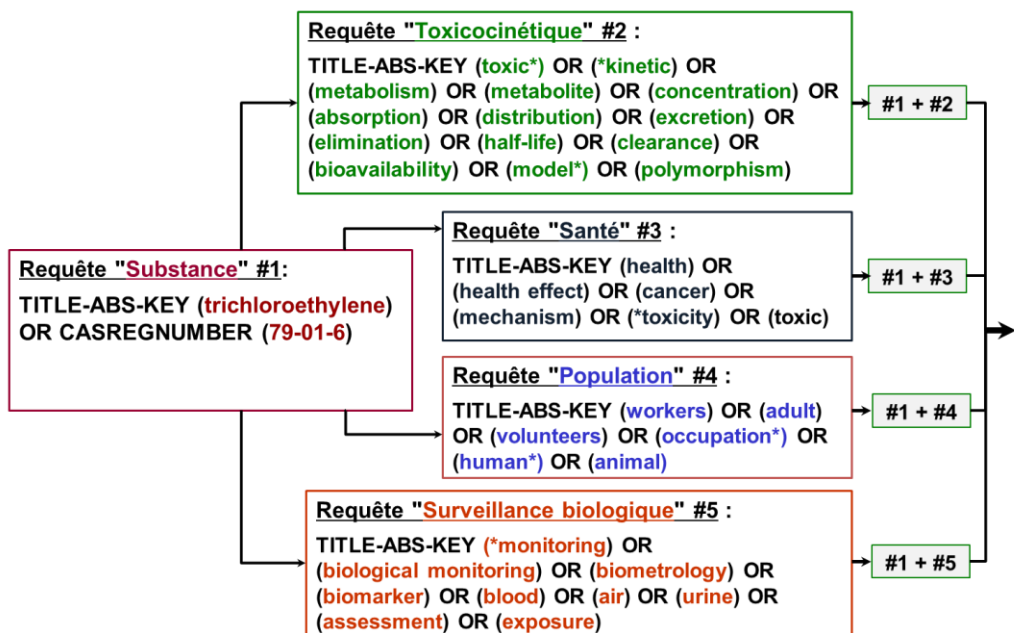
Nomiyama K and Nomiyama H (1974a). Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Int Arch Arbeitsmed* 32; 75-83.

Nomiyama K and Nomiyama H (1974b). Respiratory elimination of organic solvents in man. *Int Arch Arbeitsmed* 32; 85-91.

## Annexe 2 : Recherche bibliographique complémentaire sur la période 2010 → 2018 – mots clés

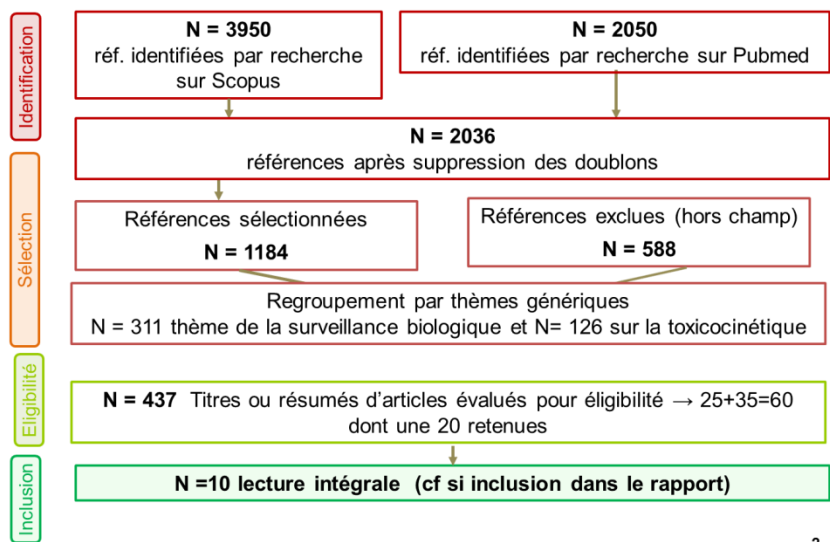
Date de la recherche bibliographique : Janvier 2018

### Revue de la littérature : Définition des requêtes



### Revue de la littérature (2010-2018)

- 1) Données de toxicocinétique du TCE (études de terrain / sur volontaires / modèle PBPK)
- 2) Identification d'IBE potentiels (population générale, professionnels exposés, exposition contrôlées)



### Annexe 3 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
09/05/2019	01	Version pour consultation publique
14/05/2020	02	Version finale Ajout pour signaler la procédure de consultation. Modification de la VBR pour le TCE urinaire





**anses**

**CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER**

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex  
Tél : 01 42 76 40 40  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) — [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)