

1

2

3

4

5

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

6

7

8

**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)**

9

10

11

12

Mission permanente VLEP

Saisine « n° 2013-SA-0105 »

13

14

15

**RAPPORT
d'expertise collective**

16

17

18

Comité d'experts spécialisé « valeurs sanitaires de référence »

Groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition »

19

20

21

Mai 2019

22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 **Mots clés**

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

43

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

46

47

48

49

50

51 Présentation des intervenants

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

55 GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION (2017-2020)

56 Président

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

59

60 Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

81

82 RAPPORTEURS

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

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

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

88 Président

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

91

92 Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

109

110 COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

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

113 Président

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

116 Vice-président

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

120 Membres

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

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

- 125 Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue,
126 toxicologie générale
- 127 Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie
- 128 Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO) Centre
129 International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse
130 et génotoxicité
- 131 Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France – Compétences :
132 biochimie, toxicologie
- 133 M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences :
134 Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens
- 135 M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie
136 Humaine Appliquée – Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du
137 développement, évaluation des risques humains
- 138 M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences :
139 Toxicologie médicale, médecine du travail
- 140 Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences :
141 médecine, toxicologie industrielle et environnementale
- 142 Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences :
143 épidémiologie des risques professionnels
- 144 Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences :
145 Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques
- 146 Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme,
147 perturbateurs endocriniens
- 148 M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à
149 l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie
150 analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité
- 151 Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de
152 Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe
153 « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble
154 Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle
- 155 Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine
156 du travail, toxicologie, IBE
- 157 Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et
158 Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences :
159 Toxicologie, Génotoxicité, QSAR
- 160 M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de
161 l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste -
162 Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement
163 cérébral, exposition périnatale
- 164 M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur
165 es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie
- 166 M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science,
167 physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

168 M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de
169 santé environnemental et santé au travail, Ecole de santé publique à l'université de Montréal –
170 Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie
171 des polluants

172

173 **PARTICIPATION ANSES**

174 **Coordination scientifique**

175 Mme Dominique Brunet

176 Mme Farida LAMKARKACH

177 Mme Fatoumata SISSOKO

178

179 **Contribution scientifique**

180 Mme Marie-Laure COINTOT

181 Mme Fatoumata SISSOKO

182

183 **Secrétariat administratif**

184 Mme BOIX-PÉTRÉ– Anses

185

186

Document pour consultation - ne pas citer/ne pas référencer

187	SOMMAIRE	
188	Présentation des intervenants	3
189	Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	9
190	Rapport d'expertise collective	33
191	Sigles et abréviations	34
192	Liste des tableaux	35
193	Liste des figures	36
194	Préambule	37
195	1 Résumé du profil toxicologique	39
196	2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance	
197	chimique en cause	41
198	2.1 Absorption	41
199	2.1.1 Pulmonaire.....	41
200	2.1.2 Cutanée.....	42
201	2.1.3 Digestive	42
202	2.2 Distribution	43
203	2.3 Métabolisation	44
204	2.4 Excrétion	45
205	2.4.1 Cinétique d'élimination du trichloroéthylène sanguin (TCEs)	45
206	2.4.2 Cinétique d'excrétion du trichloroéthylène dans l'air exhalé (TCEa)	46
207	2.4.3 Cinétique d'excrétion du trichloroéthylène urinaire (TCEu)	47
208	2.4.4 Cinétique d'élimination du TCA sanguin.....	47
209	2.4.5 Cinétique d'excrétion du TCA urinaire	48
210	2.4.6 Cinétique d'élimination du TCOH sanguin.....	49
211	2.4.7 Cinétique d'excrétion du TCOH urinaire	50
212	2.4.8 Cinétique d'excrétion TCOH + TCA urinaire.....	52
213	2.4.9 Cinétique d'excrétion de la N-acétyl-DCVC urinaire.....	52
214	3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et	
215	indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique	57
216	3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	57
217	3.1.1 Informations générales	58
218	3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition	70
219	3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique	
220	des expositions professionnelles	73
221	3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles	73
222	3.2.1 Choix des indicateurs biologiques d'effets identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des	
223	expositions en milieu professionnel	74

224	4	Informations concernant les indicateurs biologiques identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés ...	75
225			
226	4.1	Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié	75
227			
228	4.2	Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques pour chaque IBE identifié	79
229			
230	4.2.1	Etude des corrélations	79
231	4.2.2	Modélisation toxicocinétique	82
232	4.3	Facteurs pouvant influencer les résultats	90
233	4.4	Modalités de prélèvements	94
234	5	Biométrie	95
235	6	Construction des valeurs limites biologiques et choix de valeurs biologiques de référence	97
236			
237	6.1	Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues	97
238	6.1.1	TCE urinaire	97
239	6.1.2	TCA urinaire	98
240	6.1.3	TCOH urinaire	99
241	6.1	Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu	99
242			
243	6.2	Données pouvant affecter l'interprétation des résultats	99
244	7	Conclusions	100
245	8	Bibliographie	101
246	ANNEXES		107
247		Annexe 1 : Différences hommes/femmes au niveau de l'excrétion des IBE du TCE	108
248		Annexe 2 : Recherche bibliographique complémentaire sur la période 2010 → 2018 – mots clés	112
249			
250		Annexe 3 : Suivi des actualisations du rapport	113
251			
252			
253			

254 Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

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

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

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

263

264 Présentation de la question posée

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

268 La France dispose d'une valeur moyenne d'exposition au TCE sur 8 heures indicative de 405 mg.m⁻³
269 (75 ppm) et d'une valeur limite d'exposition court terme indicative de 1080 mg.m⁻³ (200 ppm)
270 (circulaire¹ de 1983).

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

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

- 276 - de fixer une VLEP-8h pragmatique² de 40 mg.m⁻³ (soit 7 ppm);
- 277 - de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-
278 8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 200 mg.m⁻³ (soit 35 ppm);
- 279 - d'attribuer la mention « peau ».

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

284 A noter que le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites
285 d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL³) recommandait en avril 2009 une
286 VLEP sur 8 heures de 10 ppm (54,7 mg.m⁻³), une valeur sur 15 minutes de 30 ppm (164,1 mg.m⁻³).
287 Le SCOEL proposait également d'attribuer une mention « peau » et recommandait une valeur limite
288 biologique de 20 mg.L⁻¹ d'acide trichloroacétique sanguin.

289

¹ 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

² 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.

³ Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

290 Contexte scientifique

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

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

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

304

305 Définitions du CES

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

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

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

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

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

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

333

334

335

336 Organisation de l'expertise

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

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

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

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

348

349 Prévention des risques de conflits d'intérêts

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

353 Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses
354 (www.anses.fr).

355

356 Description de la méthode

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

360 Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au TCE est issu d'éléments
361 bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en
362 2018. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline,
363 Scopus et la Banque de données en santé publique. Les rapporteurs ont réévalué les articles
364 sources ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'ils l'ont estimé nécessaire ou que le CES
365 leur en a fait la demande.

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

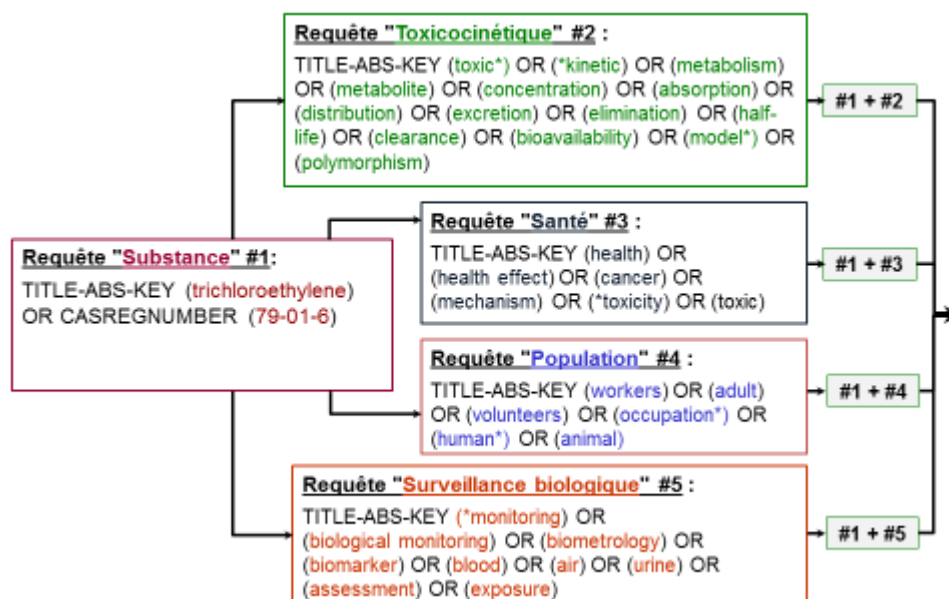


Figure 1 : Requêtes effectuées lors de la recherche bibliographique

371

372

373

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

376

377 Résultat de l'expertise collective

378

379 Données de toxicocinétique

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

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

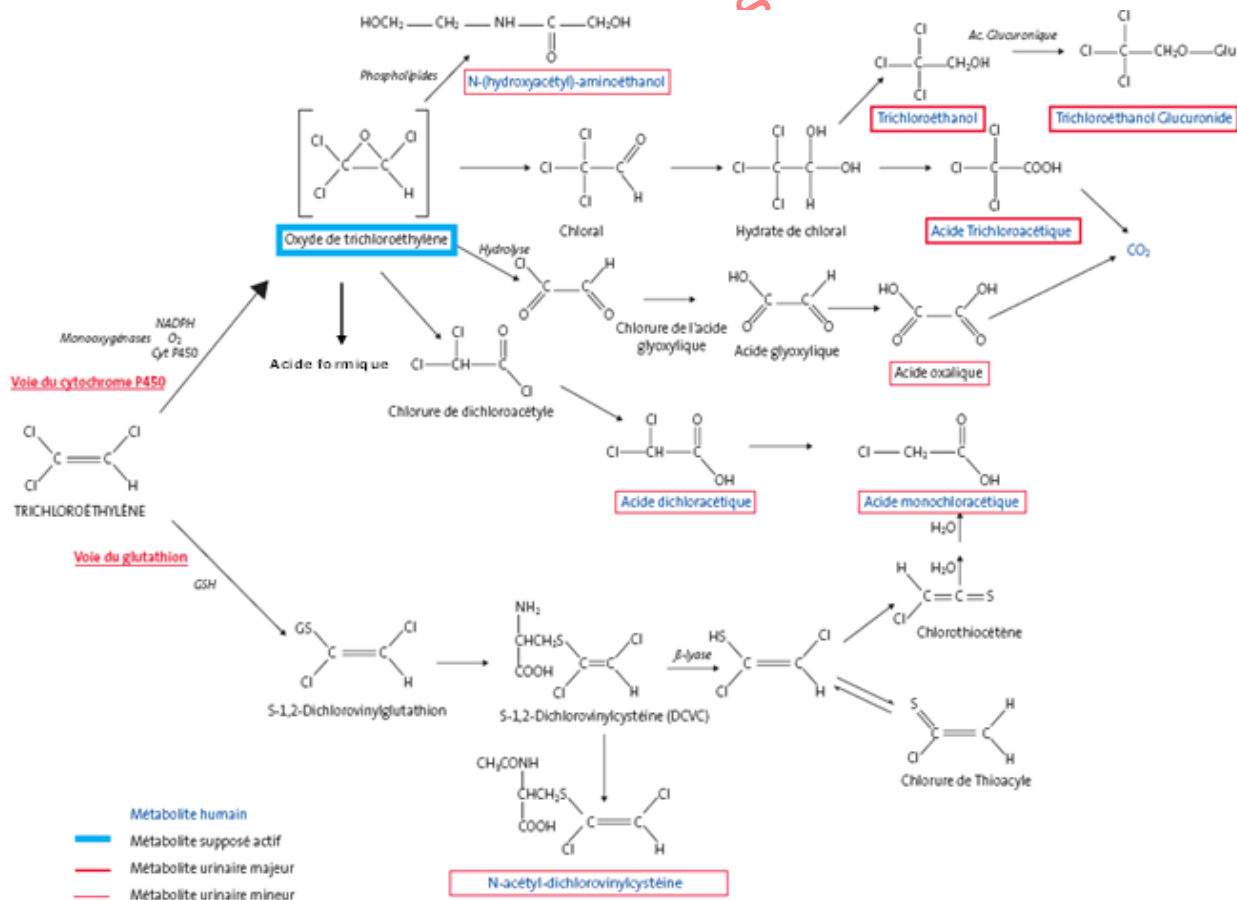
389 L'absorption cutanée du TCE sous forme de vapeurs ou sous forme liquide a été évaluée dans
390 plusieurs études sur volontaires (Sato et Nakajima, 1978 ; Tsuruta 1978, Kezic *et al.* 2000, Kezic et
391 al. 2001). Selon Kezic et al. (2000), la voie cutanée contribue très peu à l'absorption des vapeurs de
392 TCE. En 2001, Kezic et al. rapportent un flux de pénétration cutané de 430 nmol.cm⁻².min⁻¹ suite à
393 une exposition à une solution de TCE sur 3 cm² de peau pendant 1 min.

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

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

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

- 404 ■ via un métabolisme oxydatif, le TCE est rapidement transformé par le cytochrome P450 (en
 405 particulier le CYP450 2E1) en un époxyde instable, l'oxyde de trichloroéthylène (TCE-O) lequel
 406 se transforme majoritairement en trichloroacétaldéhyde ou chloral (CHL), rapidement hydrolysé
 407 en hydrate de chloral (CH). L'hydrate de chloral sert alors de substrat à l'alcool déshydrogénase
 408 et l'aldéhyde déshydrogénase, conduisant respectivement à la formation de trichloroéthanol libre
 409 (TCOH) et conjugué glucuronidé (TCOG) et d'acide trichloroacétique (TCA). Ces métabolites
 410 sont majoritaires et sont excrétés principalement dans l'urine. De manière minoritaire, l'époxyde
 411 instable peut également conduire à la formation d'acide dichloroacétique (DCA), d'acide
 412 monochloroacétique, d'acide formique, de monoxyde de carbone, d'acide oxalique et de N-
 413 (hydroxyacétyl)-aminoéthanol.
- 414 ■ par conjugaison au glutathion dans une moindre mesure, le TCE est également métabolisé via
 415 la glutathion-S-transférase en N-acétyl-S-(1,2-dichlorovinyl)glutathion ou N-acétyl-S-(2,2-
 416 dichlorovinyl)glutathion (N-acétyl-1,2-DCVG ou N-acétyl-2,2-DCVG), métabolites activés en S-
 417 (1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine ou S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cystéine (1,2-DCVC ou 2,2-DCVC). Ces
 418 métabolites peuvent alors être transformés selon différentes voies soit en N-acétyl-S-(1,2-
 419 dichlorovinyl)cystéine ou N-acétyl-S-(2,2-dichlorovinyl)cystéine (N-acétyl-1,2-DCVC ou N-
 420 acétyl-2,2-DCVC) par une N-acétyltransférase, soit en chlorure de thioacyle ou en
 421 chlorothiocétène via une β-lyase. Le chlorothiocétène peut ensuite être hydrolysé en acide
 422 monochloroacétique.



423
 424 **Figure 2 : Métabolisme du TCE (adapté de INRS 2011)**

425 Chez l'Homme, aucune saturation n'a pu être mise en évidence aux concentrations d'expositions
 426 expérimentales, jusqu'à 300 ppm (ATSDR, 2014). Selon l'ATSDR (2014), des auteurs ont calculé

427 par modélisation mathématique, que le métabolisme du TCE pourrait être saturé pour des
428 expositions (inhalation) supérieures à 2000 ppm.

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

435 L'éthanol peut moduler (en inhibant ou en augmentant) le métabolisme du TCE par la voie oxydative
436 dépendante du CYP450 (CYP2E1) selon plusieurs facteurs : le délai entre l'exposition à l'éthanol et
437 au TCE, les doses d'exposition ainsi que le caractère habituel de la consommation d'alcool (la prise
438 habituelle entraînant une induction du CYP2E1 alors que la prise concomitante peut causer une
439 inhibition compétitive de la biotransformation par l'alcool déshydrogénase). D'autres molécules sont
440 connues pour influencer le métabolisme du TCE : les molécules à courte chaîne carbonée avec une
441 fonction alcool (isopropanol), les molécules inhibant les enzymes de métabolisation de l'alcool
442 (ATSDR, 1997).

443 Les voies d'élimination du TCE sont qualitativement identiques chez l'animal et l'Homme sans
444 influence de la voie d'exposition. Le TCE inchangé (10-28% de la dose) et les métabolites volatils
445 (CO₂, CO, TCOH) sont éliminés dans l'air expiré (CE, 2004). Le TCE inchangé est éliminé dans l'air
446 expiré pendant 18h après une exposition unique. Très peu de données ont été retrouvées dans la
447 littérature scientifique concernant la cinétique d'élimination du TCE inchangé dans les urines. Les
448 métabolites principaux, le TCOH et le TCA, sont éliminés dans les urines (48-85%) et les fèces.
449 L'élimination du TCOH par les urines est totale 5 jours après l'arrêt de l'exposition, celle du TCA au
450 bout de 13 jours (INRS 2011, INERIS 2005).

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

452

453

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)
Substance mère				
TCE sanguin	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 2,4 min ; 24,5 min et 3,5 h
	70 ppm, 4h/j, 5j (Monster <i>et al.</i> 1979)			14 h
	54 ou 97 ppm pendant 8 h (Fernandez <i>et al.</i> 1975)			20 min (tissus richement vascularisés) puis 3h (muscles) puis 30 h (tissus adipeux)
Métabolites				
	100 ppm pendant 6 h (Muller <i>et al.</i> 1974)		24 h	

TCA sanguin	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)			70 – 100 h
TCA urinaire	1 042 mg.m ⁻³ 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 : 55 h
	170 ppm pendant 3 ou 7h (Ogata <i>et al.</i> 1971)		42 à 69 h après la fin de l'exposition	
	50 ppm, 6h/j pendant 5 j Muller <i>et al.</i> 1972			100 h
	70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)	18 à 24 %	22 à 46 h	
	27, 81 et 201 ppm pendant 4h (Nomiya et Nomiya 1977)		2 j après la fin de l'exposition	
	250 à 380 ppm pendant 2h40 min (Ikeda et Imamura, 1973 à partir des résultats de Nomiya et Nomiya ,1971)			38 h (hommes) et 36 h (femmes)
	Travailleurs exposés à 50 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : 51 h
TCOH sanguin	50 ppm ou 100 ppm 6h/j pendant 5 jours (Ertle <i>et al.</i> 1972)			12 h
	100 ppm pendant 6 h (Muller <i>et al.</i> 1974)		6 h	12 à 13 h
	70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)			10 à 12 h
	100 ppm pendant 4 h (Fisher <i>et al.</i> 1998)		TCOH libre : à la fin de l'exposition (4h)	
TCOH urinaire	1 042 mg.m ⁻³ soit 187 ppm pendant 5 h (Bartonicek <i>et al.</i> 1962)	45 %		
	Ikeda et Imamura 1973 à partir des résultats de Bartonicek <i>et al.</i> 1962			Monophasique : 30 h
	50 ppm, 6h/j pendant 5 j Muller <i>et al.</i> 1972			Monophasique : 12 h
	Inhalation 70 ou 140 ppm pendant	40 à 43 %		

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

454

455

456 **Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet**

457

458 **Indicateurs biologiques d'exposition (IBE)**

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

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

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

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

477 Le TCA et le TCOH ne sont pas spécifiques d'une exposition au TCE. Cependant, pour ces deux
478 métabolites, des recommandations concernant leur suivi peuvent être envisagées. Les mesures à
479 partir d'échantillons sanguins ne seront *a priori* pas retenues pour le suivi biologique des expositions
480 professionnelles car, outre leur caractère invasif, ils n'apportent pas plus d'avantages par rapport
481 aux dosages urinaires. Les mesures de TCOH et de TCA dans les urines pourront en revanche être
482 proposées comme IBE.

483 Le TCOH dans l'air exhalé a également été proposé dans la littérature, mais comme pour le TCE
484 mesuré dans ce même milieu, les inconvénients liés aux difficultés de prélèvement sont également
485 présents ici. Il est à noter que certains pays proposent des valeurs biologiques pour le TCOH dans
486 le sang, applicables aux professionnels exposés mais pas pour le TCOH dans l'urine.

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

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

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

499

500 **Indicateurs biologiques d'effet**

501 Concernant les effets néphrotoxiques, plusieurs études montrent des modifications de marqueurs
502 non spécifiques de la néphrotoxicité. Une augmentation des concentrations urinaires de certains
503 marqueurs biologiques d'atteintes tubulaires est notamment rapportée dans la littérature. Brüning *et*
504 *al.*, 1999 ont mis en évidence une augmentation de l'excrétion de l' α -1 microglobuline et de la GST-
505 α chez des travailleurs exposés au TCE par rapport aux témoins (Brüning *et al.*, 1999). Dans un
506 rapport de 2003, la DFG⁴ indique que l' α -1 microglobuline est l'indicateur biologique d'effet le plus
507 pertinent pour le suivi biologique du TCE en raison de sa stabilité dans les urines contrairement à la
508 β 2-microglobuline.

509

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

513

⁴ Deutsche Forschung Gemeinschaft

514 **Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés**
 515 **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"> • <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 [TCE]atmo LOQ = 20 ng.L⁻¹ et analyse de TCEu LOQ = 20 ng.L⁻¹ : - Machine 8 kg : [TCE]atmo moy = 1,56 mg.m⁻³ (écart type 0,68): *[TCEu] DP = 2,38 µg.L⁻¹ (écart-type 1,06) ; [TCEu] fin de poste (FP) = 4,46 µg.L⁻¹ (écart type 1,39) - Machine 12 kg : [TCE]atmo moy = 1,75 mg.m⁻³ (écart type 0,74): *[TCEu] DP = 5,53 µg.L⁻¹ (écart-type 2,25) ; [TCEu] FP = 11,31 µg.L⁻¹ (écart type 3,62) - Machine 18kg : [TCE]atmo moy = 2,40 mg.m⁻³ (écart type 0,63) : *[TCEu] DP = 8,18 µg.L⁻¹ (écart type 2,42) ; [TCEu] FP = 4,46⁵ µg.L⁻¹ (écart type 1,39) - <i>Imbriani et al. 2001</i> 49 professionnels (8 hommes, 41 femmes ; âge moyen 38 ans) Exposition TCEatmo (mg.m⁻³) : - Moyenne arithmétique (min – max) : 83,31 (2,7 -387,0) - Moyenne géométrique (écart-type) : 44,05 (3,37) [TCEu] (µg.L⁻¹) (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)
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 131.4 g.mol ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 131 µg.L ⁻¹ 1 mg.L ⁻¹ = 7,63 µmol.L ⁻¹
Concentrations dans la population générale	NR
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2018)	Aucune

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

516

517

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"> • <u>Etudes de terrain :</u> <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) : - (n = 9) 3 ppm – 12,7 mg.L⁻¹ (14,2 – 44,6) - (n = 5) 5 ppm – 20,2 mg.L⁻¹ (16,3 – 37,9) - (n = 6) 10 ppm – 17,6 mg.L⁻¹ (25,1 – 70,3) - (n = 4) 25 ppm - 77,2 mg.L⁻¹ (52,3 – 114,1) - (n = 4) 40 ppm – 90,6 mg.L⁻¹ (164,4 – 295,3) - (n = 5) 45 ppm – 138,4 mg.L⁻¹ (202,1 – 330,8) - (n = 5) 50 ppm – 146,6 mg.L⁻¹ (140 – 510,3) - (n = 5) 60 ppm – 155,49 mg.L⁻¹ (223 – 425,6) - (n = 4) 120 ppm – 230,1 mg.L⁻¹ (581, 4 -799,5) - (n = 4) 175 ppm – 235,8 mg.L⁻¹ (596,9 – 1586,4) <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⁻¹ creat soit 46,8 µg.g⁻¹ creat [TCAu] (médiane pour 10 employés de pressing ; mercredi fin de poste) 37,15 mmol.mol⁻¹ creat soit 53,6 µg.g⁻¹ creat <i>Imbriani et al. 2001</i> Exposition au TCEatmo (mg.m⁻³) : - Moyenne arithmétique (min – max) : 83,31 (2,7 -387,0) - Moyenne géométrique (écart-type) : 44,05 (3,37) [TCAu] (µg.L⁻¹) (milieu de journée): - Moyenne arithmétique (min – max) : 21,60 (0,4 -57,3) - Moyenne géométrique (écart-type) : 10,86 (4,48)

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes sur volontaires</u> : <p>Monster <i>et al.</i> 1979 Exposition [TCEatmo] : 70 ppm (4 h/j ; 5 j) [TCAu] (moyenne pour 5 volontaires ; fin exposition) augmentation des concentrations : <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} jour : 10 mg.24h⁻¹ - 5^{ème} jour : 82 mg.24h⁻¹ </p> <p>Kimmerle et Eben, 1973 Exposition [TCE]atmo 50 ppm (4 h/j ; 5 j) [TCAu] (moyenne pour 4 volontaires ; fin de l'exposition) augmentation des concentrations : <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} jour : 4,75 mg.24h⁻¹ - 5^{ème} jour : 70,4 mg.24h⁻¹ </p>		
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 163 g.mol⁻¹ 1 µmol.L⁻¹ = 163 µg.L⁻¹ 1 mg.L⁻¹ = 6 µmol.L⁻¹</p>		
<p>Concentrations dans la population générale</p>	<p>Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée = 0,07 mg.L⁻¹ fin d'exposition ou fin de poste (FP) après plusieurs postes (Valeur BAR⁶) (dernière modification 2010).</p> <p>Hajimiragha <i>et al.</i> 1986 [TCAu] : 95^{ème} percentile 177,6 µg.L⁻¹ chez des sujets adultes (N=43) de la population générale allemande</p> <p>Skender <i>et al.</i> 1993 [TCAu] : 95^{ème} percentile 123,6 µg/24h chez des sujets adultes (N=39) de la population générale (Croatie, Zagreb)</p> <p>Calafat <i>et al.</i> 2003 [TCAu]⁷ : 90^{ème} percentile 23 µg/L dans une population générale d'adultes (N=402) (détecté dans 76% des échantillons, LOD : 0,5 µg.L⁻¹)</p> <p>Bevan <i>et al.</i> 2013 [TCAu] : 8,7 µg.g⁻¹ de créatinine (8,1 µg.L⁻¹) (95^{ème} percentile) ; adultes de la population générale anglaise (Royaume-Uni ; n =436)) (50 % des prélèvements < LOD de 3 nM)</p>		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="584 1673 874 1724">SCOEL (2009)</td> <td data-bbox="879 1673 1453 1724">20 mg.L⁻¹ fin de semaine fin de poste</td> </tr> </table>	SCOEL (2009)	20 mg.L ⁻¹ fin de semaine fin de poste
SCOEL (2009)	20 mg.L ⁻¹ fin de semaine fin de poste		

⁶ Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte

⁷ TCA : sous-produit de la désinfection de l'eau potable

Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	15 mg.L ⁻¹ FP FS (2008) (correspondant à une TLV-TWA de 10 ppm)	
	Allemagne - DFG (BAT) (2011)	Pour une exposition au TCE : concentration atmosphérique. (mg.m ⁻³)	EKA ⁸ [TCAu] (mg.L ⁻¹)
		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	
Québec - IRSST (IBE)	FSFP : 100 mg.g ⁻¹ cr (correspondant à une valeur d'exposition moyenne pondérée de 50 ppm soit 269 mg.m ⁻³) (2012)		
Finlande - FIOH (BAL)	FSFP : 120 µmol.L ⁻¹ (19,5 mg. L ⁻¹) (correspondant à une TWA de 10 ppm) (2012)		

518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532

⁸ Exposition äquivalente für Krebserzeugende Arbeitstoffe ; Equivalents à des expositions pour les substances cancérogènes

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)	<p>• <u>Etudes de terrain</u> :</p> <p><i>Ikeda et al.</i> 1972</p> <p>Exposition [TCEatmo] (moyennes) 8h/j, 6j/semaine – [TCOH]u (moyennes géométriques et (SD range))⁹ (en fin de semaine fin de poste) dans 10 ateliers :</p> <ul style="list-style-type: none"> - (n = 9) 3 ppm – 25,1 mg.L⁻¹ (14,2 – 44,6) - (n = 5) 5 ppm – 24,9 mg.L⁻¹ (16,3 – 37,9) - (n = 6) 10 ppm – 42,0 mg.L⁻¹ (25,1 – 70,3) - (n = 4) 25 ppm – 77,3 mg.L⁻¹ (52,3 – 114,1) - (n = 4) 40 ppm – 220,3 mg.L⁻¹ (164,4 – 295,3) - (n = 5) 45 ppm – 256,7 mg.L⁻¹ (202,1 – 330,8) - (n = 5) 50 ppm – 267,3 mg.L⁻¹ (140 – 510,3) - (n = 5) 60 ppm – 307,9 mg.L⁻¹ (223 – 425,6) - (n = 4) 120 ppm – 681,8 mg.L⁻¹ (581, 4 -799,5) - (n = 4) 175 ppm – 973,1 mg.L⁻¹ (596,9 – 1586,4) <p><i>Skender et al.</i> 1991</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⁻¹ creat soit 12,7 µg.g⁻¹ creat</p> <p>[TCOHu] (médiane pour 10 employé de pressing ; mercredi fin de poste) 54,89 mmol.mol⁻¹ creat soit 72 µg.g⁻¹ creat</p> <p>-</p>

⁹ 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"> • <u>Etudes sur volontaires :</u> <p>Monster <i>et al.</i>, 1979</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"> - 1^{er} jour : 142 mg.24h⁻¹ - 5^{ème} jour : 217 mg.24h⁻¹ <p>Kimmerle et Eben, 1973</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"> - 1^{er} jour : 78,5 mg.24h⁻¹ - 5^{ème} jour : 103 mg.24h⁻¹ ()
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 149 g.mol⁻¹</p> <p>1 µmol.L⁻¹ = 149 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6,7 µmol.L⁻¹</p>
<p>Concentrations dans la population générale</p>	<p>NR</p>
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2018)</p>	<p>Aucune</p>

533

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

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

538

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

540

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

544

545

546

547

548 **TCE urinaire**549 **Tableau 2 : Synthèse des concentrations de trichloroéthylène urinaire, calculées à partir de**
550 **corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques**

551

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 ⁻³ (ou 7 ppm)	Référence
Moyenne Arithmétique (MA) : 83,3 mg.m ⁻³ Moyenne géométrique (MG) : 44,0 mg.m ⁻³ (2,7 à 387,0) Prélèvements sur 4 h	MA : 11,0 mg.L ⁻¹ MG : 8 mg.L ⁻¹ (0,8 à 43,9) Premier jour de semaine Milieu de journée	[TCEu] (µg.L ⁻¹) = 0,081 [TCEatm] (mg.m ⁻³) + 4,27 (n = 49 ; r = 0,84)	7,51 µg.L ⁻¹	Imbriani <i>et al.</i> (2001)

552

553 **TCA urinaire**554 **Tableau 3 : Synthèse des concentrations d'acide trichloroacétique urinaire, calculées à partir de**
555 **corrélations permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques**

556

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 ⁻³ (ou 7 ppm)	Référence
MA : 83,3 mg.m ⁻³ (14 ppm) MG : 44,0 mg.m ⁻³ (7 ppm) (2,7 à 387,0) Prélèvements sur 4 h	MA : 21,6 mg.L ⁻¹ MG : 10,9 mg.L ⁻¹ (0,4 à 57,3) Premier jour de semaine Milieu de journée	[TCAu] (mg.g ⁻¹ cr) = 0,06 [TCEatm] (mg.m ⁻³) + 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 ⁻³ Selon les auteurs, le moment de prélèvement n'était pas adapté	19,4 mg.g⁻¹ cr	Imbriani <i>et al.</i> (2001)
8 à 60 ppm	NR	[TCAu] (mg.L ⁻¹) = 2,7 [TCEatm] (ppm)	18,9 mg.g⁻¹ cr (26,5 mg.L ⁻¹)*	Ogata <i>et al.</i> (1987)

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

557 * valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L⁻¹ (Anses, 2017a)

558

559 **TCOH urinaire**

560 **Tableau 4 : Synthèse des concentrations de trichloroéthanol, calculées à partir de corrélations**
561 **permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques**
562

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

563

564

565

566

567 **Modélisation toxicocinétique**

568 Plusieurs modèles toxicocinétiques à base physiologique (PBPK) ont été publiés pour le TCE pour
569 différentes espèces. La dernière version validée chez l'humain qui permet de relier l'exposition par
570 inhalation et différents IBE est celle de Fisher et al. (1998). Tel que publié, le modèle ne permet pas
571 de prédire la concentration urinaire du TCE inchangé. Le modèle de Fisher a donc été modifié par
572 un expert en modélisation toxicocinétique du GT IBE pour prédire les concentrations urinaires avec
573 et sans réservoir vésical (qui se vide lors des mictions).

574 Le modèle a permis de simuler les concentrations urinaires de TCE à la fin du poste de travail après
575 5 jours consécutifs et pour une exposition à 40 mg.m⁻³. Ces simulations ont été effectuées en
576 simulant une vidange vésicale (c.-à-d., miction complète) toutes les 8 heures, 4 heures et 2 heures
577 et en fonction de l'effort physique (0, 50 W et 100 W) (tableau 5).

578 **Tableau 5 : Concentrations urinaires de TCE simulées à la fin du poste de travail durant 5 journées**
579 **de travail consécutives pour une exposition à 40 mg.m⁻³**

Temps	[TCEu](µg/L)				
	Vidange 8h	Vidange 4 h	Vidange 2h	Vidange 4h@50W	Vidange 4h@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

580

581 Les concentrations urinaires obtenues varient entre 10,01 µg.L⁻¹ (repos et vidange toutes les 8
582 heures) et 20,16 µg.L⁻¹ (effort de 100W et vidange toutes les 4 heures).

583

584 **Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence**

585 Dans le rapport d'expertise collective VLEP du TCE, le CES a estimé que le TCE devait être
586 considérée comme un cancérigène sans seuil. En l'absence de données suffisamment robustes et
587 adéquates, le CES VLEP a recommandé en 2013 une VLEP-8h pragmatique de 40 mg.m⁻³ (soit 7
588 ppm) sur un autre effet que le cancer, à savoir la néphrotoxicité¹⁰.

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

595

596 **TCE urinaire**

597 Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

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

¹⁰ Effet critique retenu : caryocytomégalie des cellules tubulaires

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

604 Par ailleurs, le modèle de Fisher et al. de 1998 (dernière version validée chez l'humain) qui permet
605 de relier les concentrations atmosphériques de TCE et les concentrations de plusieurs IBE a été
606 retenu pour la construction d'une VLB. Le modèle, tel que publié, ne permet pas de prédire les
607 variations de TCEu. Il a donc été modifié par un expert en modélisation toxicocinétique du GT IBE
608 pour prédire les concentrations urinaires avec et sans réservoir vésical chez l'homme. L'adaptation
609 du modèle à une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m⁻³ (7 ppm) pendant 8h avec un exercice
610 physique de 50 ou 100 W et différents temps entre les vidanges vésicales conduit à des
611 concentrations urinaires de TCE en fin de poste variant entre 10 µg.L⁻¹ (repos et vidange toutes les
612 8 heures) et 20 µg.L⁻¹ (effort de 100W et vidange toutes les 4 heures). Les résultats issus de la
613 modélisation concordent avec ceux issus de l'étude de terrain disponible et décrite précédemment.

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

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

624 Proposition de valeurs biologiques de référence

625 Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de TCE sur de grands effectifs
626 en population générale. Ainsi, par défaut, l'étude de Poli et al. 2005 réalisée chez 120 sujets adultes
627 de la population générale italienne (de la ville de Parme) peut être retenue pour la proposition d'une
628 VBR. Dans cette étude, 72% des échantillons urinaires étaient associés à une concentration
629 quantifiable de TCE et la moyenne des concentrations de TCE était de 0,22 µg.L⁻¹ (gamme de
630 concentration : 0,02 – 3,64 µg.L⁻¹). A partir de la médiane et de la gamme de concentration, il est
631 possible d'estimer par calcul le 95^{ème} percentile (P95) sous hypothèse d'une distribution lognormale.
632 Le calcul conduit à un 95^{ème} percentile de **2,3 µg.L⁻¹** qui est arrondi à **2,5 µg.L⁻¹**. Cette concentration
633 est retenue comme VBR.

634 Il est à noter cependant que cette valeur représente 23% de la VLB présentée plus haut. Or, compte
635 tenu que les concentrations atmosphériques de TCE dans l'environnement général¹¹ sont
636 habituellement inférieures à de plusieurs ordres de grandeur la VLEP de 40 mg.m⁻³ qui a servi de
637 base à l'élaboration de la VLB, il est possible que cette VBR ne soit pas vraiment représentative de
638 la population générale française. Il s'agit toutefois de la seule valeur disponible en population non
639 professionnellement exposée au moment de la rédaction de ce rapport.

640

641

642

¹¹ Le 95^{ème} percentile des concentrations en trichloroéthylène est de 7,3 µg.m⁻³ selon les résultats de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI 2006)

643 **TCA urinaire**644 Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

645 Bien que les études de terrain d'Ogata *et al.* 1987 et d'Ikeda *et al.* 1972 présentent des limites
646 (notamment au niveau de l'estimation des concentrations atmosphériques), elles donnent des
647 résultats proches et permettent d'estimer la concentration de TCAu résultant d'une exposition à la
648 VLEP-8h de 40 mg.m⁻³ à 16,5 mg.g⁻¹ de créatinine ou 23,2 mg.L⁻¹ en calculant la moyenne des
649 concentrations issues de chaque étude¹². L'étude d'Imbriani *et al.* (2001) n'est pas retenue en raison
650 d'une très mauvaise corrélation entre les niveaux atmosphériques et urinaires, d'une ordonnée à
651 l'origine très élevée dans l'équation de la droite de régression et du moment de prélèvement qui
652 n'est pas adapté (début de semaine milieu de poste).

653 **La VLB pragmatique recommandée pour le TCAu sur un prélèvement en fin de semaine fin**
654 **de poste est arrondie à 15 mg.g⁻¹ de créatinine ou 21 mg.L⁻¹.**

655

656 Proposition de valeur biologique de référence

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

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

664

665 **TCOH urinaire**666 Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

667 Bien que ces études présentent des limites (notamment au niveau de l'estimation des concentrations
668 atmosphériques), les études de terrain d'Ogata *et al.* 1987 et d'Ikeda *et al.* 1972 donnent des
669 résultats proches et permettent d'estimer la concentration de TCOHu résultant d'une exposition à la
670 VLEP-8h de 40 mg.m⁻³ à 41 mg.L⁻¹ ou 29,5 mg.g⁻¹ de créatinine en calculant la moyenne des
671 concentrations issues de chaque étude¹². **La VLB pragmatique recommandée pour le TCOHu**
672 **sur un prélèvement en fin de semaine fin de poste est arrondie à 30 mg.g⁻¹ de créatinine soit**
673 **40 mg.L⁻¹.**

674

675 Proposition de valeur biologique de référence (VBR)

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

678

¹² Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L⁻¹ (Anses, 2017a)

679 **Conclusions de l'expertise collective**

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

681 **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 ⁻³ ou 7 ppm)	10 µg.L ⁻¹
Valeur biologique de référence	2,5 µg.L ⁻¹

682

683

684 **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 ⁻³ ou 7 ppm)	15 mg.g ⁻¹ de creat ou 21 mg.L ⁻¹ (valeur calculée) ¹³
Valeur biologique de référence	9 µg.g ⁻¹ de créatinine ou 8 µg.L ⁻¹ (valeur mesurée)

685

686 **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 ⁻³ ou 7 ppm)	30 mg.g ⁻¹ de créatinine ou 40 mg.L ⁻¹ (valeur calculée) ¹³
Valeur biologique de référence	Aucune

687

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

690

691

692 **Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des**
693 **résultats**694 Les prélèvements doivent être réalisés en dehors du lieu de travail, dans un local non pollué, après
695 lavage des mains, douche et changement de vêtement pour éviter la contamination externe des
696 échantillons par du trichloroéthylène.697 Quel que soit l'IBE analysé, les échantillons seront prélevés dans des flacons en verre
698 « headspace » (espace de tête) qui seront immédiatement scellés afin de limiter l'évaporation¹⁴. Les
699 échantillons doivent être conservés au réfrigérateur (+4°C), température à laquelle ils ont une
700 stabilité ≥ 7 jours pour le TCA et ≥ 15 jours pour le TCOH (UCL, 2018).701 Le transport des échantillons doit être réalisé à une température ne dépassant pas +4°C et
702 idéalement à -20°C.¹³ Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L⁻¹ (Anses, 2017a)¹⁴ Concerne essentiellement le TCE

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

708

709 **Biométrie**

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

714

TCE URINAIRE	
Méthode analytique	
Technique d'analyse	Chromatographie en phase gazeuse avec injection de l'espace de tête et détection par spectrométrie de masse (HS-GC-MS)
Références bibliographiques	Imbriani <i>et al.</i> 2001 Poli D <i>et al.</i> (2005)
Sensibilité	Limite de quantification (LQ) : 0,1 µg.L ⁻¹ (Imbriani <i>et al.</i> , 2001) LQ : 0,005 µg.L ⁻¹ (Poli D <i>et al.</i> , 2005)
Fidélité	Coefficient de variation (CV) : 7,9 % à [C] = 15 µg.L ⁻¹
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

715

716

717

718

719

720

721

722

723

724

TCA URINAIRE			
Méthodes analytiques			
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse	Chromatographie en phase gazeuse avec injection de l'espace de tête et détection par spectrométrie de masse (HS-GC-MSD)	Chromatographie en phase gazeuse et détection par capture d'électron (GC-ECD)	Chromatographie liquide à haute performance avec détection par spectrométrie de masse en tandem (EI-HPLC-MS/MS)
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		LQ : 0,1 mg.L ⁻¹ (Breimer <i>et al.</i> 1974) . LQ : 0,139 mg.L ⁻¹ (Singthong <i>et al.</i> 2015) LQ : 5 mg.L ⁻¹ (UCL, 2018)	LD : 0,5 mg.L ⁻¹
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)		

725

726

727

728

729

730

731

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

732

733

734

735

736

737

738

739

740

741

742

743

744

745

746

747

748

749

750

751

752

753

754

755

756

757

758

759

760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777

778

Rapport d'expertise collective

779

780

781

782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793

Document pour consultation - ne pas citer/ne pas référencer

794 **Sigles et abréviations**

795	1,2-DCVC	S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine
796	2,2-DCVC	(2,2-dichlorovinyl)-L-cystéine (1,2-DCVC ou 2,2-DCVC)
797	ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
798	Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
799		
800	BAL	Biological Action Level
801	BAR	Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte
802	BAT	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert
803	CES	Comité d'experts spécialisé
804	CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
805	CLP	Classification, labelling and packaging ; désigne le règlement (CE) n° 1272/2008
806		relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des
807		mélanges
808	CYP	cytochromes P
809	DER	Direction de l'Evaluation des Risques
810	DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
811	DP	début de poste
812	DS	début de semaine
813	ECD	electron capture detector (détecteur à capture d'électron)
814	EKA	Expositionsäquivalente für Krebserzeugende Arbeitsstoffe
815	EPI	équipements de protection individuelle
816	ERI	excès de risque individuel
817	FP	fin de poste
818	FIOH	Finnish Institute of Occupational Health
819	FS	fin de semaine
820	GST	glutathion S-transférase
821	GT	groupe de travail
822	INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
823	IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail
824	LOD	limite of detection (limite de détection)
825	LOQ	limite of quantification (limite de quantification)
826	OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
827	NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey

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

840 Liste des tableaux

841		
842	Tableau 1- Synthèse des paramètres de toxicocinétique du TCE et de ses métabolites	14
843	Tableau 2 : Synthèse des concentrations de trichloroéthylène urinaire, calculées à partir de corrélations	
844	permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques	24
845	Tableau 3 : Synthèse des concentrations d'acide trichloroacétique urinaire, calculées à partir de corrélations	
846	permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques	24
847	Tableau 4 : Synthèse des concentrations de trichloroéthanol, calculées à partir de corrélations permettant de	
848	relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques	25
849	Tableau 5 : Concentrations urinaires de TCE simulées à la fin du poste de travail durant 5 journées de travail	
850	consécutives pour une exposition à 40 mg.m ⁻³	26
851	Tableau 6 : Données relatives à l'absorption du TCE	43
852	Tableau 7 : valeurs du coefficient c	52
853	Tableau 8 : synthèse des paramètres de toxicocinétique du TCE et de ses métabolites	53
854	Tableau 9 : Concentrations urinaires de NAG en fonction de l'exposition récente	76
855	Tableau 10. Paramètres utilisés pour considérer la charge de travail.	85
856	Tableau 11. Concentrations urinaires de TCE simulées à la fin du poste de travail durant 5 journées de travail	
857	consécutives pour une exposition à 40 mg.m ⁻³ .	87
858	Tableau 12. Valeurs des paramètres physiologiques de l'homme et la femme ¹ pour la modélisation	
859	toxicocinétique à base physiologique du TCE et de ces métabolites.	90
860	Tableau 13 Valeurs des coefficients de partage du TCE et de ces métabolites chez les l'homme et la femme ¹	
861		91
862	Tableau 14 : Concentrations urinaires en TCE inchangé simulées suite à une exposition par inhalation à 7	
863	ppm pendant 8h par jour pendant 5 jours chez les deux sexes (modèle avec réservoir vésical et mictions	
864	après 8 h).	92

865 Tableau 15 : Synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats _____ 92

866

867 Liste des figures

868

869 Figure 1 : Requêtes effectuées lors de la recherche bibliographique _____ 12

870 Figure 2 : Métabolisme du TCE (adapté de INRS 2011) _____ 13

871 Figure 3 : Métabolisme du TCE (d'après INRS, 2011) _____ 45

872 Figure 4 : Représentation conceptuelle du modèle PBPK du TCE chez l'humain selon Fisher *et al.* 1998 _ 83

873 Figure 5 : Représentation conceptuelle et mathématique de l'excrétion urinaire de l'acétone. _____ 84

874 Figure 6 : Représentation conceptuelle du modèle PBPK du TCE modifiée par l'ajout de l'excrétion urinaire du
875 TCE inchangé. _____ 85

876 Figure 7 : Comparaisons des simulations PBPK des concentrations urinaires de TCE _____ 86

877 Figure 8 : Simulation des concentrations sanguines de TCE selon le sexe _____ 91

878 Figure 9 : Quantité cumulée de TCA et TCOH excrété par l'urine chez l'homme et la femme obtenues par
879 simulation lors d'une exposition au TCE à 7ppm 8h/j pendant 5 jours consécutifs. _____ 92

880

881

882

883 Préambule

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

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

892 L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites
893 d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail
894 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

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

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

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

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

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

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

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

932

933

934

935

Document pour consultation - ne pas citer/ne pas référencer

936

1 Résumé du profil toxicologique

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

940 Toxicité aiguë

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

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

951

952 Irritation

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

955

956 Toxicité subchronique et chronique

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

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

964

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

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

975

976 Reprotoxicité et effets sur le développement

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

982

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

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

- 987 - entraîne des lésions histopathologiques au niveau des testicules et de l'épididyme ;
988 - diminue la capacité de fertilisation des spermatozoïdes (tests de fécondation *in vitro* avec
989 spermatozoïdes de mâles exposés) ;
990 - diminue la capacité des ovocytes à être fécondés chez la femelle (tests de fertilisation *in vitro*
991 avec ovocytes de femelles exposées).
992

993 Concernant les effets sur le développement, certaines études chez l'Homme et des données
994 animales évoquent la possibilité d'une augmentation de l'incidence de malformations cardiaques
995 sans aboutir à des preuves suffisantes d'un lien entre l'exposition au TCE et ces malformations.
996

997 **Génotoxicité**

998 Sur la base des résultats des tests de génotoxicité, le TCE possède un faible pouvoir mutagène *in*
999 *vitro* et *in vivo*, le TCE semble être faiblement génotoxique pour les cellules somatiques.
1000

1001 **Cancérogénicité**

1002 De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre l'exposition au TCE et
1003 la survenue de divers cancers. Le TCE serait principalement associé à la survenue de cancers
1004 rénaux, hépato-biliaires et de lymphomes non-Hodgkinien (LNH) (CE, 2004 ; NRC, 2006 ; IRSST,
1005 2010 ; US EPA, 2011 ; ATSDR, 2014 ; CIRC, 2014 ; NTP, 2015). Des excès de risques de cancer
1006 des poumons, du col de l'utérus, des seins, de la prostate et de l'œsophage ont également été
1007 observés dans quelques études. Cependant, selon le CIRC, ces études ne sont pas suffisantes pour
1008 réaliser une évaluation de ces cancers (CIRC, 2014).
1009

1010 En 2012, le CIRC a classé le TCE dans le groupe 1 (cancérogène pour l'Homme) grâce à des
1011 preuves épidémiologiques soutenues par des données mécanistiques (CIRC, 2014). Les études
1012 cas-témoins fournissent des preuves concluantes d'une association entre l'exposition au TCE et le
1013 risque d'adénocarcinome rénal (Charbotel *et al.* 2006 ; Moore *et al.* 2010). Les études de cohorte,
1014 ainsi qu'une méta-analyse, ont rapporté une modeste augmentation du risque relatif de cancer rénal
1015 (Boice *et al.* 2006 ; Zhao *et al.* 2005 ; Raaschou-Nielsen *et al.* 2001, Scott et Jinot, 2011). Chez
1016 l'Homme, le niveau de preuve est limité pour l'association entre les lymphomes non-Hodgkiniens, le
1017 cancer hépatique et l'exposition au TCE. Le TCE est un cancérogène multi-sites chez le rat et la
1018 souris exposés par voie orale et respiratoire : une augmentation des tumeurs hépatiques, rénales,
1019 pulmonaires, des testicules et du système hématopoïétique ont été observées dans plusieurs
1020 études.

1021 En 2001, la Commission européenne a classé le TCE dans le groupe 2, devenu 1B selon le
1022 règlement n°1272/2008, dit CLP, pour les cancers du rein et les lymphomes non-Hodgkiniens en se
1023 basant sur des études mettant en évidence des cancers du rein chez le rat, également observés
1024 dans des études épidémiologiques montrant une association entre exposition au TCE et cancer du
1025 rein (Henschler *et al.* 1995 ; Vamvakas *et al.*, 1998 ; Blair *et al.*, 1998) et les lymphomes non-
1026 Hodgkiniens (Axelson *et al.*, 1994 ; Anttila *et al.*, 1995 ; Blair *et al.*, 1998 ; Boice *et al.*, 1999).
1027

1028 Chez l'animal, seules les études de Henschler *et al.* (1980), de Fukuda *et al.* (1983) et de Maltoni *et*
1029 *al.* (1986, 1988), disponibles dans la littérature, ont étudié la cancérogénicité pour la voie respiratoire.
1030 Elles mettent en évidence des tumeurs pulmonaires, hépatiques et des lymphomes chez la souris
1031 et des tumeurs rénales et des cellules de Leydig chez le rat Sprague-Dawley.
1032

1033 Dans le rapport d'expertise collective VLEP du TCE adopté en avril 2013, le CES VLEP a établi une
1034 VLEP-8h pragmatique de 40 mg.m⁻³ soit 7 ppm sur un autre effet que le cancer (la néphrotoxicité)
1035 (pour plus de détails, cf. chapitre 6) (Anses, 2017b).

1036 **2 Données de cinétique et de toxicodynamie**

1037 **relatives à la substance chimique en cause**

1038 Les données indiquées ici sont essentiellement des données humaines ; toutefois dans certains cas,
1039 des données expérimentales chez l'animal sont également rapportées.

1040 **2.1 Absorption**

1041 Le TCE est rapidement absorbé quelle que soit la voie d'exposition (orale, cutanée ou inhalatoire)
1042 (ATSDR, 2014).

1043 **2.1.1 Pulmonaire**

1044 Durant l'inhalation, l'absorption du TCE à travers l'épithélium alvéolaire est relativement rapide et
1045 importante (coefficient de partage sang/air compris entre 8 et 12 chez l'Homme) (Lash *et al.* 2000 et
1046 CIRC, 2014). Sur la base d'études sur volontaires, l'ATSDR (2014) rapporte que 37 à 64 % du TCE
1047 inhalé sont absorbés au niveau des poumons au repos (cf. tableau 6). L'absorption est rapide
1048 pendant les premières minutes et l'état d'équilibre sanguin est atteint quelques heures après
1049 l'exposition (OMS, 2010). La dose absorbée est proportionnelle à la concentration inhalée, à la durée
1050 d'exposition et au taux de ventilation alvéolaire (US EPA, 2011). L'absorption pulmonaire totale
1051 semble plus influencée par la masse corporelle maigre que par la quantité de tissus adipeux
1052 (Monster *et al.* 1979).

1053 Monster *et al.* (1976) et Astrand et Ovrum (1976) ont montré que l'absorption pulmonaire était
1054 proportionnelle à l'augmentation de la ventilation pulmonaire liée à l'activité physique.

1055 Dans l'étude de Monster *et al.* (1976), 4 volontaires ont inhalé du TCE dans différentes conditions :

- 1056 • 70 ppm, 4 h, au repos ;
- 1057 • 70 ppm, pendant 4 h dont 2 fois 30 minutes avec un exercice équivalent à 100 Watts;
- 1058 • 140 ppm, 4 h, au repos ;
- 1059 • 140 ppm, pendant 4 h dont 2 fois 30 minutes avec un exercice équivalent à 100 Watts.

1060 L'intervalle entre les différentes conditions d'exposition pour un même sujet était de 3 heures. Les
1061 paramètres cinétiques ont été calculés à partir des concentrations de TCE dans l'air exhalé
1062 (mesurées 30 minutes puis 2, 20, 44 et 68 heures après la fin de l'exposition), des concentrations
1063 sanguines d'acide trichloroacétique (TCA) et de trichloroéthanol (TCOH) (mesurées 20 minutes
1064 avant la fin de l'exposition puis 2, 20, 44, 68, 140 et 212 heures après l'exposition) et des
1065 concentrations urinaires de TCA et de TCOH (mesurées dans toutes les mictions pendant 66
1066 heures). La dose absorbée par minute était 2,5 fois plus importante pendant un exercice physique
1067 de 100 Watt qu'au repos. Cependant, lors d'un second exercice physique, cette dose était 15% plus
1068 basse que celle obtenue à la suite du premier exercice physique. Astrand et Ovrum (1976)
1069 rapportent que l'absorption pulmonaire du TCE serait comprise entre 55 et 60% du TCE inhalé
1070 (exposition au repos) ou 25 et 40% (lors d'une activité physique). Cette étude a été menée avec 15
1071 volontaires exposés par inhalation à 100 ou 200 ppm de TCE (inhalateur) pendant 2 heures au total
1072 (4 périodes de 30 min), avec ou sans activité physique¹⁵. L'absorption pulmonaire du TCE a été

¹⁵ Intensité de l'exercice physique : 50, 100 ou 150 W

1073 évaluée en mesurant les concentrations de TCE dans le sang et l'air exhalé pendant les 2 heures
1074 suivant l'exposition.

1075 2.1.2 Cutanée

1076 L'absorption cutanée semble également importante mais sa mesure est rendue difficile par la nature
1077 chimique du TCE (solvant lipophile) qui lèse le stratum corneum (couche cornée), ce qui entraîne
1078 une absorption plus importante (INRS, 2011).

1079 Le CES VLEP a attribué la mention peau¹⁶ pour le TCE dans son rapport d'expertise collective
1080 (Anses, 2017b).

1081 L'absorption cutanée du TCE sous forme de vapeurs ou sous forme liquide a été évaluée dans
1082 plusieurs études sur volontaires (Sato et Nakajima, 1978 ; Tsuruta 1978, Kezic *et al.* 2000, Kezic et
1083 *al.* 2001).

1084 Kezic *et al.* (2000) ont étudié l'absorption cutanée des vapeurs de TCE chez des volontaires en
1085 mesurant le TCE exhalé. Les mains et avant-bras (1000 cm²) de cinq volontaires sains ont été
1086 exposés à du TCE sous forme vapeur pendant 30 min. Afin de pouvoir comparer l'absorption
1087 cutanée et l'absorption pulmonaire, les sujets ont également inhalé le TCE à travers un sac Tedlar
1088 muni d'une valve pendant 10 minutes (concentration non renseignée). Le ratio d'absorption de
1089 vapeurs de TCE par la voie cutanée rapporté à la voie inhalatoire est de 0,3% (coefficient de
1090 perméabilité $K_p = 0,049 \text{ cm}\cdot\text{h}^{-1}$). Les auteurs concluent que la voie cutanée contribue donc très peu
1091 à l'absorption des vapeurs de TCE.

1092 Dans l'étude de Sato *et al.* (1978), quatre volontaires sains ont immergé une main dans du TCE
1093 liquide pendant 30 minutes. Les concentrations sanguines de TCE et les concentrations urinaires
1094 de TCA et de TCOH lors de cette expérience ont été suivies pendant 4 heures et ont été comparées
1095 aux concentrations obtenues lors d'une autre expérience (Sato *et al.* 1977) portant sur 4 volontaires
1096 exposés en chambre d'inhalation à 100 ppm de TCE. Suite à l'exposition cutanée, les concentrations
1097 de TCE mesurées dans le sang étaient de $2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ immédiatement après l'exposition, $0,34 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$
1098 après 30 min et $0,22 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ après 1h. Les concentrations sanguines mesurées après une exposition
1099 par inhalation (4h, 100 ppm) et une exposition cutanée (30 min, TCE liquide) sont plus ou moins
1100 comparables (Sato et Nakajima, 1978).

1101 Kezic *et al.* (2001) ont exposé des volontaires (n=6) pendant 1 minute à du TCE liquide sur 3 cm²
1102 de peau. Les auteurs ont calculé un flux de pénétration cutanée de $430 \text{ nmol}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$.

1103 Nakai *et al.* (1999) ont réalisé des expérimentations *in vitro* sur peau humaine et ont calculé un
1104 coefficient de perméation cutanée pour le TCE (dilué dans une solution aqueuse) de $0,12 \text{ cm}\cdot\text{h}^{-1}$ (à
1105 26°C).

1106 Poet *et al.* (2000) ont calculé à partir de mesures effectuées chez des volontaires exposés au TCE
1107 liquide par voie cutanée, un coefficient de perméation cutanée de $0,015 \text{ cm}\cdot\text{h}^{-1}$.

1108

1109 2.1.3 Digestive

1110 Des études rapportant des cas d'intoxication aiguë permettent d'attester que l'absorption orale est
1111 importante et rapide (ATSDR, 2014). Le passage de la barrière intestinale a également été mis en

¹⁶ 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 cm²) 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).

1112 évidence dans des études sur l'absorption d'aliments ou d'eau contaminée (Wiesel, 1996). Ces
1113 études ne permettent pas de quantifier précisément l'absorption digestive chez l'Homme.

1114 Les résultats d'études expérimentales chez l'animal (rats, souris et lapin) indiquent que suite à
1115 l'ingestion de TCE radiomarké (doses allant de 20 à 2000 mg/kg) entre 80 et 98 % de la
1116 radioactivité étaient retrouvés dans l'air expiré ou les urines. Le taux d'absorption dépend du
1117 véhicule utilisé (huileux ou aqueux) (CE, 2004).

1118

1119

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 ¹⁷	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)

1120

1121 2.2 Distribution

1122 Chez l'Homme et l'animal et quelle que soit la voie d'absorption, le TCE est largement distribué dans
1123 tout l'organisme via la circulation sanguine. Compte tenu de son caractère lipophile, il est
1124 majoritairement retrouvé dans le tissu adipeux mais également dans le foie, les reins, le système
1125 nerveux et le système cardiovasculaire.

1126 Chez l'Homme, le coefficient de partage graisse : sang (52-64) est le plus élevé comparativement
1127 aux autres tissus (variant de 0,5 à 6) (CIRC 2014).

1128 Le TCE est capable de passer la barrière placentaire comme le prouvent les niveaux de TCE
1129 détectés dans le sang de nouveau-nés de mères exposées au TCE utilisé comme anesthésiant
1130 (ATSDR 2014). Des niveaux détectables de TCE (concentrations précises non rapportées) ont été

¹⁷ Les auteurs ne mentionnent pas l'activité des volontaires (au repos ou activité physique)

1131 retrouvés dans le lait maternel de femmes résidant en milieu urbain (Pellizzari *et al.* 1982 cité dans
1132 ATSDR, 2014). Il peut également franchir la barrière hémato-encéphalique.

1133 2.3 Métabolisation

1134 Chez l'Homme, 40 à 75% du TCE inhalé sont métabolisés. Les voies métaboliques sont
1135 qualitativement similaires entre les espèces. La plupart des effets adverses induits par le
1136 trichloroéthylène seraient attribuables à ses métabolites (CIRC, 2014).

1137 Le TCE est rapidement métabolisé par deux voies, principalement au niveau du foie:

- 1138 ▪ via un métabolisme oxydatif (d'après US-EPA, 2011) : le TCE est rapidement transformé par le
1139 cytochrome P450 (en particulier le CYP450 2E1) en un époxyde instable, l'oxyde de
1140 trichloroéthylène (TCE-O) lequel se transforme majoritairement en trichloroacétaldéhyde ou
1141 chloral (CHL), rapidement hydrolysé en hydrate de chloral (CH). L'hydrate de chloral sert alors
1142 de substrat à l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase, conduisant
1143 respectivement à la formation de trichloroéthanol libre (TCOH) et conjugué glucuronidé (TCOG)
1144 et d'acide trichloroacétique (TCA). Ces métabolites sont majoritaires et sont excrétés
1145 principalement dans l'urine. De manière minoritaire, l'époxyde instable peut également conduire
1146 à la formation d'acide dichloroacétique (DCA), d'acide monochloroacétique, d'acide formique,
1147 de monoxyde de carbone, d'acide oxalique et de N-(hydroxyacétyl)-aminoéthanol.
- 1148 ▪ Dans une moindre mesure par conjugaison au glutathion (d'après US-EPA, 2011) : le TCE est
1149 également métabolisé via la glutathion-S-transférase en N-acétyl-S-(1,2-dichlorovinyl)glutathion
1150 ou N-acétyl-S-(2,2-dichlorovinyl)glutathion (N-acétyl-1,2-DCVG ou N-acétyl-2,2-DCVG),
1151 métabolites activés en S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine ou S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cystéine (1,2-
1152 DCVC ou 2,2-DCVC). Ces métabolites peuvent alors être transformés selon différentes voies
1153 soit en N-acétyl-S-(1,2-dichlorovinyl)cystéine ou N-acétyl-S-(2,2-dichlorovinyl)cystéine (N-
1154 acétyl-1,2-DCVC ou N-acétyl-2,2-DCVC) par une N-acétyltransférase, soit en chlorure de
1155 thioacyle ou en chlorothiocétène via une β -lyase. Le chlorothiocétène peut ensuite être hydrolysé
1156 en acide monochloroacétique.

1157 Chez l'Homme, aucune saturation n'a pu être mise en évidence aux concentrations d'exposition
1158 expérimentales, jusqu'à 300 ppm (ATSDR, 2014). Le rapport de l'ATSDR (2014) indique que, par
1159 modélisation mathématique, des auteurs ont calculé que le métabolisme du TCE pourrait être saturé
1160 pour des expositions (inhalation) supérieures à 2000 ppm.

1161 Des polymorphismes génétiques de plusieurs enzymes intervenant dans la métabolisation du TCE
1162 (notamment les CYP450 et GST) contribuent à la variabilité inter-individuelle (au niveau de la
1163 production de métabolites utiles comme indicateurs biologiques d'exposition (IBE) mais aussi au
1164 niveau de la susceptibilité individuelle aux effets du TCE). Par ailleurs, l'exposition à d'autres
1165 substances qui agissent en inhibant ou en induisant les CYP450 peut également influencer le
1166 métabolisme du TCE.

1167 L'éthanol peut moduler le métabolisme du TCE par la voie oxydative dépendante du CYP450
1168 (CYP2E1) selon plusieurs facteurs : le délai entre l'exposition à l'éthanol et au TCE, les doses
1169 d'exposition ainsi que le caractère habituel de la consommation d'alcool (la prise habituelle
1170 entraînant une induction du CYP2E1). A forte dose, l'éthanol inhibe compétitivement le métabolisme
1171 du TCE entraînant une accumulation du TCE inchangé quelle que soit l'intensité de l'exposition au
1172 TCE. Aux fortes concentrations, le TCE sature ses propres voies de métabolisation entraînant une
1173 augmentation des concentrations de TCE inchangé, relativement plus forte que celle des
1174 métabolites ; la co-exposition à l'alcool exagérerait ce phénomène.

1175 Par ailleurs, l'exposition répétée à l'éthanol induit le CYP2E1 ce qui entraîne une augmentation de
1176 la métabolisation oxydative du TCE (Kaneko et al. 1994).

1177 D'autres molécules sont connues pour influencer le métabolisme du TCE : les molécules à courte
1178 chaîne carbonée avec une fonction alcool (isopropanol), les molécules inhibant les enzymes de
1179 métabolisation de l'alcool (ATSDR, 1997). Des inhibitions compétitives du métabolisme du TCE ont
1180 été observées notamment pour le 1,1,1-trichloroéthane, le tétrachloroéthylène, l'isopropanol, le
1181 pyrazole et le disulfure de tétraéthylthiurame (CE, 2004).

1182

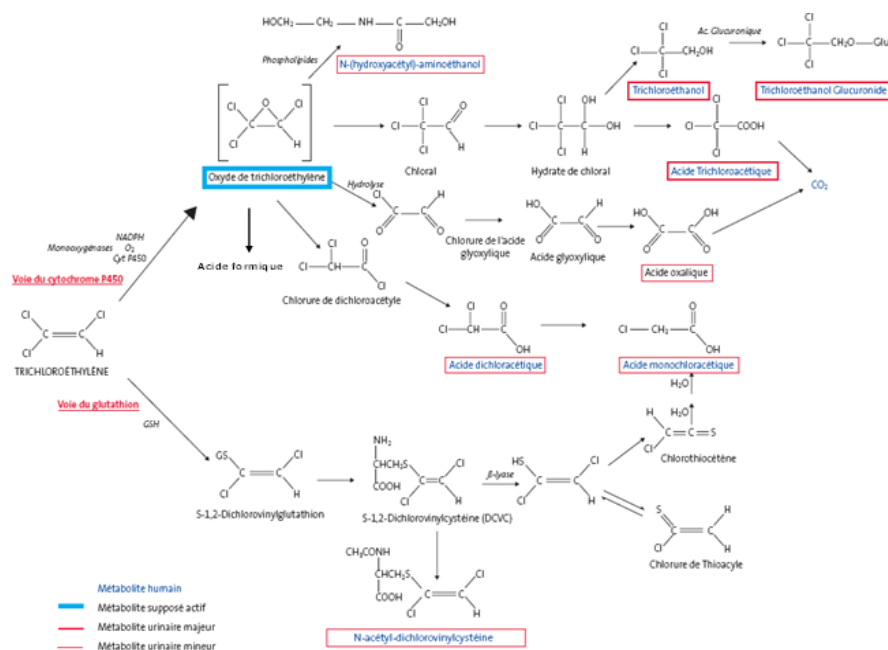


Figure 3 : Métabolisme du TCE (d'après INRS, 2011)

1185 2.4 Excrétion

1186 Les voies d'élimination du TCE sont qualitativement identiques chez l'animal et l'Homme sans
1187 influence de la voie d'exposition. Le TCE inchangé (10-28% de la dose) et les métabolites volatils
1188 (CO₂, CO, TCOH) sont éliminés dans l'air expiré (CE, 2004). Le TCE inchangé est éliminé dans l'air
1189 expiré pendant 18h après une exposition unique. Les métabolites principaux, le TCOH et le TCA,
1190 sont éliminés dans les urines (48-85%) et les fèces. L'élimination du TCOH par les urines est totale
1191 5 jours après l'arrêt de l'exposition, celle du TCA au bout de 13 jours (INRS 2011, INERIS 2005).

1192 Les métabolites mineurs (acides dichloroacétique et monochloroacétique,
1193 N(hydroxyacetyl)aminoéthanol, N-acétyl-dichlorovinylcystéine) sont éliminés dans l'urine, le plus
1194 important étant l'acide monochloroacétique (4% de la dose).

1195 2.4.1 Cinétique d'élimination du trichloroéthylène sanguin (TCEs)

1196 Dans l'étude de Sato et Nakajima (1978) précédemment citée, le TCE était détectable dans le sang
1197 15 minutes après le début d'une exposition que ce soit par inhalation ou par voie cutanée.

1198 Muller *et al.* (1974) ont rapporté que la concentration sanguine de TCE était maximale 2 heures
1199 après le début de l'exposition. Dans cette étude, 5 volontaires ont été exposés à 100 ppm de TCE
1200 pendant 6 heures par inhalation. Les concentrations sanguines de TCE ont été mesurées dans des
1201 prélèvements réalisés toutes les heures pendant l'exposition, tout de suite après la fin de

1202 l'exposition, puis régulièrement pendant 60 heures environ. Les concentrations sanguines de TCE
1203 ont rapidement diminué dès l'arrêt de l'exposition.

1204 Sato *et al.* (1977) ont développé un modèle toxicocinétique afin d'étudier l'élimination du TCE suite
1205 à une exposition par inhalation. L'élimination sanguine est décrite par un modèle à 3 compartiments.
1206 Les 3 phases d'élimination identifiées dans cette étude sont calculées à partir des données
1207 sanguines mesurées dans les 10 premières heures qui suivent la cessation de l'exposition (100 ppm
1208 pendant 4 heures). Les 3 demi-vies estimées à partir de ce modèle sont : 2,4 minutes, 24,5 minutes
1209 et 3,5 heures ; l'équation suivante est rapportée :

1210 $[TCEs] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 1,005 \times e^{-16,71 \times t \text{ (h)}} + 0,449 \times e^{-1,71 \times t} + 0,2250 \times e^{-0,2027 \times t}$.

1211 Dans une étude d'expositions répétées, Kimmerle et Eben (1973) ont rapporté que les
1212 concentrations sanguines de TCE¹⁸ étaient maximales tout de suite à la fin de l'exposition et qu'une
1213 légère augmentation de ces concentrations maximales était observée entre la fin d'exposition du 1^{er}
1214 jour et la fin d'exposition du 5^{ème} jour. Dans cette étude, 4 volontaires étaient exposés 4h/j, 5 jours
1215 consécutifs à 48 ppm (± 3) de TCE (chambre d'inhalation).

1216

1217 2.4.2 Cinétique d'excrétion du trichloroéthylène dans l'air exhalé (TCEa)

1218 La cinétique d'élimination du TCE dans l'air expiré est comparable à la cinétique d'élimination
1219 sanguine (Monster *et al.* 1976). Plusieurs études ont montré que la concentration de TCE, dans l'air
1220 expiré, diminuait très rapidement dans les premières minutes qui suivent la fin de l'exposition par
1221 inhalation. Monster *et al.* (1976) indiquent que 5 minutes après la fin de l'exposition, les
1222 concentrations de TCE dans l'air exhalé étaient 10 fois inférieures à celles mesurées pendant
1223 l'exposition (conditions d'exposition décrites dans le chapitre 2.1.1). Dix à onze % du TCE absorbé
1224 seraient éliminés sous forme inchangée dans l'air exhalé (Monster *et al.* 1976 et 1979).

1225 Nomiyama (1971) rapporte une décroissance exponentielle des concentrations de TCE dans l'air
1226 expiré avec une constante d'élimination de 0,14 h⁻¹ (déterminée chez les hommes et les femmes).
1227 L'auteur propose une équation pour calculer les concentrations inhalées à partir des concentrations
1228 de TCE dans l'air exhalé à n'importe quel moment après la fin de l'exposition :

1229 • $[TCEa]_t \text{ (ppm)} = 10,1 \times [TCEex]_t \text{ (ppm)} \times 10^{0,14t \text{ (h)}}$ (équation déterminée chez les hommes)

1230 • $[TCEa]_t \text{ (ppm)} = 14,7 \times [TCEex]_t \text{ (ppm)} \times 10^{-0,14t \text{ (h)}}$ (équation déterminée chez les femmes)

1231 Dans cette étude, 10 volontaires ont été exposés à des concentrations atmosphériques allant de
1232 250 à 380 ppm pendant 160 minutes. Les concentrations de TCE dans l'air exhalé ont été mesurées
1233 1 fois par heure pendant 5 heures après l'exposition (Nomiyama et Nomiyama, 1971).

1234 Quelques années après leur première étude, Nomiyama et Nomiyama (1974a et b) ont rapporté que
1235 19,5 % ($\pm 5,1$) du TCE inhalé étaient excrétés sous forme inchangée dans l'air exhalé¹⁹. Ils ont

¹⁸ 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.

¹⁹ 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).

1236 également montré que la cinétique d'élimination du TCE dans l'air exhalé suivait deux phases, avec
1237 une première demi-vie de 8,8 minutes (chez l'homme) ou 11,1 minutes (chez la femme) et une
1238 seconde demi-vie d'environ 2 heures (homme ou femme). Les constantes d'élimination du TCE dans
1239 l'air exhalé ont été calculées à partir des concentrations mesurées 1 fois par heure dans l'air exhalé,
1240 avec un suivi pendant 17 heures (Nomiyama et Nomiyama, 1974a).

1241 D'après l'étude de Fernandez *et al.* (1975), le passage de la période d'absorption à celle d'excrétion
1242 pulmonaire se traduit par une diminution exponentielle de la concentration de TCE dans l'air
1243 alvéolaire suivie d'une élimination lente pendant plusieurs jours chez des volontaires exposés par
1244 inhalation à 54 ou 97 ppm de TCE pendant 8 h. Elle peut être représentée sous forme de 3
1245 exponentielles (reflétant l'élimination à partir du sang et des tissus richement vascularisés, puis la
1246 désaturation des muscles et enfin la désaturation des tissus adipeux (Fernandez *et al.* 1974). Les
1247 demi-vies qui correspondent à ces 3 phases seraient de : 20 minutes, 3 heures et 30 heures
1248 (Fernandez *et al.* 1975 cité par ACGIH 2008).

1249 Dans l'étude de Sato *et al.* (1977) précédemment décrite (2.4.1), une élimination triphasique du TCE
1250 dans l'air expiré a conduit à l'estimation de 3 demi-vies : de 1,8 heures, 28,2 heures et 3,86 jours.

1251 Suite à une exposition répétée, le TCE serait encore détectable dans l'air exhalé²⁰ 3 jours après le
1252 dernier jour d'exposition (expositions répétées 70 ppm, 4h/j, 5j) d'après Monster *et al.* (1979). La
1253 demi-vie du TCE dans l'air exhalé pourrait être de 14 heures selon ces auteurs. La demi-vie
1254 terminale du TCE dans l'air alvéolaire était estimée entre 14 et 23 heures (en fonction des sujets)
1255 suite à une exposition à faible dose (1 ppm) pendant 6 heures. (Chiu *et al.* 2007).

1256 Stewart et Dodd en 1964 ont déterminé que la concentration maximale de TCE alvéolaire avait été
1257 atteinte 15 minutes après la fin d'une exposition par voie cutanée. Dans cette étude, 3 volontaires
1258 plongeaient leur pouce pendant 30 minutes dans du TCE.

1259 2.4.3 Cinétique d'excrétion du trichloroéthylène urinaire (TCEu)

1260 Très peu de données ont été retrouvées dans la littérature scientifique concernant la cinétique
1261 d'élimination du TCE inchangé dans les urines. Seul un article de Yoshida *et al.* (1978) rapportant
1262 un cas d'intoxication accidentelle fournit quelques éléments d'information. Suite à sa chute dans un
1263 réservoir contenant du TCE, un travailleur a ingéré accidentellement du TCE. Huit heures après
1264 l'accident, la concentration urinaire de TCE était de 14,3 µg.L⁻¹ et l'excrétion urinaire a persisté les
1265 deux premiers jours suivant l'exposition.

1266 2.4.4 Cinétique d'élimination du TCA sanguin

1267 Dans l'étude de Muller *et al.* (1974), la concentration sanguine maximale pour le TCA a été atteinte
1268 24 heures après le début d'une exposition par inhalation (100 ppm pendant 6h). L'élimination était
1269 très lente (6% en 36 heures). Les auteurs rapportent des demi-vies comprises entre 86 et 100 heures
1270 (respectivement pour des expositions à 100 ppm 6h/j pendant 5 jours et à 50 ppm 6 heures/jour
1271 pendant 5 jours).

1272 Muller *et al.* (1972) ont mesuré les concentrations plasmatiques de TCA chez 5 volontaires exposés
1273 par inhalation à 50 ppm de TCE 6h/j pendant 5 jours. Pendant l'exposition, le TCA s'est accumulé
1274 dans l'organisme au cours de la semaine d'exposition puis une décroissance a été observée (jusqu'à
1275 la fin de la période d'observation soit au bout de 18 jours). Un fort taux de liaison du TCA aux
1276 protéines plasmatiques est mentionné (90 à 86 % pour 10 à 50 µg/mL de TCA).

²⁰ 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

1277 Monster *et al.* (1976) indiquent que les concentrations de TCA dans le sang restaient maximales
1278 jusqu'à 40 heures après la fin de l'exposition (soit 64 heures après le début de l'exposition) chez des
1279 volontaires exposés par inhalation à 70 ou 140 ppm (avec ou sans activité physique). Monster *et al.*
1280 (1976 et 1979) rapportent également une élimination monophasique du TCA dans le sang avec une
1281 demi-vie comprise entre 70 et 100 heures.

1282 Monster *et al.* (1979) confirment une accumulation du TCA lors d'expositions répétées par une
1283 augmentation des concentrations mesurées tout de suite après l'exposition entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour
1284 d'exposition de 5 à 31 mg.L⁻¹. Dans cette étude, les volontaires étaient exposés 4 heures par jours
1285 pendant 5 jours consécutifs à 70 ppm de TCE par inhalation.

1286 **2.4.5 Cinétique d'excrétion du TCA urinaire**

1287 Selon Bartonicek *et al.* (1962), en moyenne 32 % du TCE absorbé sont éliminés dans les urines
1288 sous forme de TCA (difficulté d'interprétation de ce résultat : durée de suivi non renseignée).

1289 Ogata *et al.* (1971) rapportent une augmentation lente des concentrations urinaires de TCA qui
1290 étaient maximales 42 heures après la fin de l'exposition (pour les volontaires exposés à 170 ppm
1291 pendant 7 heures avec une pause d'une heure) ou 69 heures après la fin de l'exposition (pour les
1292 volontaires exposés à 170 ppm pendant 3 heures). Les auteurs rapportent un retour aux
1293 concentrations initiales 92 heures après la fin de l'exposition.

1294 Muller *et al.* (1972) ont rapporté une demi-vie d'élimination apparente du TCA dans les urines
1295 d'environ 100 heures. Les auteurs indiquent que l'importante proportion de TCA lié aux protéines
1296 plasmatiques serait à l'origine de cette élimination très lente.

1297 Ertle *et al.* (1972) ont indiqué que le taux d'excrétion du TCA (mg/24 h) augmentait lors d'expositions
1298 répétées²¹. Dans cette étude, des groupes de 5 ou 6 volontaires ont été exposés au TCE 6 heures
1299 par jour pendant 5 jours dans différentes conditions : 50 ppm pendant les 6 heures consécutives ou
1300 250 ppm 12 min/heure (moyenne de 50 ppm sur la période de 6 heures) ou 100 ppm pendant les 6
1301 heures consécutives. Le rapport entre les quantités de TCA urinaire excrétées sur 24 heures le
1302 5^{ème} et le 1^{er} jour d'exposition pour différentes conditions d'exposition était compris entre 6,54 et
1303 11,84. Pour les 3 conditions d'exposition, le taux d'excrétion du TCA le 1^{er} jour d'exposition était
1304 faible puis augmentait par la suite jusqu'au 5^{ème} jour d'exposition (fin de l'exposition). Les taux
1305 d'excrétion étaient comparables à dose administrée constante (50 ppm pendant 6 heures
1306 consécutives, ou 250 ppm 12 min/h pendant 6h) et augmentaient avec l'augmentation de la
1307 concentration d'exposition (100 ppm versus 50 ppm).

1308 Selon Monster *et al.* (1976), la concentration maximale de TCA dans les urines serait atteinte 22 à
1309 46 heures après le début de l'exposition. Selon les mêmes auteurs, 18 à 24 % du TCE absorbé
1310 seraient éliminés dans les urines sous forme de TCA (extrapolation à partir d'un suivi pendant 66
1311 heures) (Monster *et al.* 1976 et 1979).

1312 En 1979, Monster *et al.* rapportent une augmentation des taux d'excrétion de TCA lors d'expositions
1313 répétées (70 ppm, 4 heures/jour, pendant 5 jours), ceux-ci augmentant de 1,5 mg/24h le 1^{er} à 31
1314 mg/24h le 5^{ème} jour d'exposition.

1315 Nomiyama et Nomiyama (1971) ont identifié que le taux d'excrétion de TCA (mg/12 h) atteignait son
1316 maximum dans les 24 premières heures après la fin de l'exposition (concentrations atmosphériques

²¹ 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)

1317 allant de 250 à 380 ppm pendant 160 minutes). Les auteurs indiquent également que 2,5 jours après
1318 la fin de l'exposition, les taux de TCA dans les urines commençaient à diminuer de façon
1319 exponentielle. Ikeda et Imamura (1973) rapportent, à partir des résultats de cette étude, une demi-
1320 vie égale à 38,0 heures (hommes) ou 36,1 heures (femmes). Par ailleurs, Ikeda et Imamura (1973)
1321 ont calculé, dans leur étude chez des travailleurs exposés au TCE une demi-vie du TCA urinaire de
1322 36,5 heures ($\pm 17,3$) lorsque les calculs étaient réalisés avec les concentrations ajustées sur la
1323 créatininurie et 39,7 heures ($\pm 8,7$) lorsque les calculs étaient réalisés avec les concentrations
1324 ajustées sur la densité.

1325 Nomiyama et Nomiyama (1977) ont rapporté que la concentration de TCA dans l'urine était
1326 maximale environ 2 jours après la fin de l'exposition et restait constante jusqu'au 5^{ème} jour après
1327 l'exposition. Un graphique représente la quantité cumulée de TCA (somme des quantités mesurées
1328 sur 6 jours après la fin de l'exposition) en fonction de la concentration atmosphérique d'exposition.
1329 Selon les auteurs, ces deux paramètres sont bien corrélés (relation établie à partir des
1330 concentrations urinaires moyennes mesurées dans chaque groupe de 3 volontaires).

1331 Laparé *et al.* (1995) rapportent les quantités de TCA excrétées dans les urines pour 4 volontaires
1332 exposés à 25 ppm de TCE pendant 8 h.

1333 Pendant l'exposition :

- 1334 - 0 – 4h : 0,04 mg
- 1335 - 4 – 8h : 1,22 mg

1336 Après l'exposition

- 1337 - 8 – 12h : 2,82 mg

1338 Par ailleurs, les concentrations urinaires de TCA mesurées chez les 4 volontaires sont rapportées
1339 sous forme graphique pour une exposition durant 3 jours consécutifs, pendant 7 h/j à 12,5 ppm. A
1340 la fin des 3 premiers jours d'exposition, la concentration de TCA observée (graphiquement) était de
1341 $10 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine environ. Cette concentration diminuait très lentement jusqu'à $3 \mu\text{g.g}^{-1}$ de
1342 créatinine (environ, détermination sur la figure de la publication), avant le début de l'exposition de la
1343 deuxième semaine.

1344

1345 2.4.6 Cinétique d'élimination du TCOH sanguin

1346 Ertle *et al.* (1972) ont calculé que la demi-vie d'élimination du TCOH dans le sang était de 12 heures
1347 environ. Les auteurs indiquent que le TCOH s'accumule dans le sang lors d'expositions répétées.
1348 Dans cette étude, 12 volontaires ont été exposés au TCE 6 h/j pendant 5 jours dans différentes
1349 conditions : 50 ppm pendant 6 heures consécutives ou 250 ppm 12 min/h durant 6 heures (moyenne
1350 de 50 ppm sur la période de 6 h) ou 100 ppm pendant 6 heures. Les concentrations sanguines de
1351 TCOH ont été mesurées dans des prélèvements réalisés quelques minutes avant le début des
1352 expositions quotidiennes (8h00) puis tout de suite après la fin des expositions (14h00) et 4 heures
1353 après la fin des expositions quotidiennes (18h00) puis 1, 2 jours après le dernier jour d'exposition.
1354 Avant la deuxième exposition, la concentration de TCOH mesurée dans le sang représentait 1/3 de
1355 la concentration mesurée tout de suite après la fin de l'exposition de la veille. Les auteurs ont
1356 également montré qu'à dose totale administrée constante (50 ppm pondérée sur 6 heures), des pics
1357 d'exposition entraînaient une accumulation supérieure à celle observée après une exposition à
1358 concentration constante. Dans le cas d'une exposition à concentration atmosphérique constante, le
1359 ratio entre la concentration de TCOH sanguin mesurée tout de suite après la fin de l'exposition le
1360 5^{ème} et le 1^{er} jour était de 2/1 et dans le cas de pic d'exposition le ratio était de 2,5/1.

1361 Dans l'étude de Muller *et al.* (1974), il est déterminé que la concentration sanguine maximale pour
1362 le TCOH était atteinte environ 6 heures après le début d'une exposition par inhalation puis diminuait
1363 progressivement avec une demi-vie comprise entre 12,4 et 13,3 heures.

1364 Monster *et al.* (1976) rapportent que le TCOH serait éliminé du sang avec une demi-vie d'environ
1365 10 à 12 heures.

1366 Fisher *et al.* en 1998 ont réalisé une étude avec 17 volontaires (8 femmes, 9 hommes) exposés
1367 pendant 4 heures à 100 ppm de TCE. Le pic de concentration sanguine de TCOH libre était observé
1368 à la fin de l'exposition.

1369 Dans une étude d'exposition répétée précédemment décrite, Kimmerle et Eben (1973) ont rapporté
1370 que les concentrations sanguines de TCOH²² n'augmentaient plus à partir du 3^{ème} jour d'exposition
1371 chez des volontaires exposés à environ 50 ppm 4h/j pendant 5 jours consécutifs. Ainsi, à même
1372 exposition, les concentrations sanguines de TCOH étaient équivalentes à la fin du 3^{ème}, du 4^{ème} et
1373 du 5^{ème} jour d'exposition.

1374

1375 **2.4.7 Cinétique d'excrétion du TCOH urinaire**

1376 Selon Bartonicek *et al.* (1962), en moyenne 45 % du TCE absorbé sont éliminés dans les urines
1377 sous forme de TCOH. Dans cette étude, 8 volontaires ont inhalé 1 042 µg.L⁻¹ (1 042 mg.m⁻³ ou 194
1378 ppm) de TCE pendant 5 heures. Les urines des volontaires ont été collectées pendant 24 heures
1379 après la fin de l'exposition. Il semble que les pourcentages rapportés aient été calculés à partir des
1380 urines collectées sur 24 heures pendant plusieurs jours successifs après la fin de l'exposition sans
1381 que le nombre de jours soit clair (3 à 20 jours).

1382 Muller *et al.* (1972) ont rapporté une demi-vie d'élimination du TCOH dans les urines d'environ 12
1383 heures.

1384 Dans l'étude de Fernandez *et al.* (1975) précédemment décrite, les volontaires (n= 3) étaient
1385 exposés pendant 8 heures à 54 ppm ou à 97 ppm. L'excrétion du TCOH total chez ces volontaires
1386 a été suivie dans les urines collectées pendant les 8 heures d'exposition, les 16 heures après
1387 l'exposition, puis par périodes de 24 heures durant plusieurs semaines. Les auteurs ont rapporté
1388 que plus de la moitié de la quantité de TCOH formé était éliminée dans les urines pendant les 24
1389 premières heures.

1390 Ertle *et al.* (1972) (expositions répétées, 50 ou 100 ppm, 6h/j 5j) ont indiqué que le taux d'excrétion
1391 du TCOH augmentait lors d'expositions répétées. Le rapport des taux d'excrétion (en mg/12 h)
1392 calculé à partir des taux d'excrétion mesurés entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour d'exposition pour différentes
1393 conditions d'exposition était compris entre 1,58 et 1,78. Les auteurs indiquent que les taux
1394 d'excrétion n'étaient pas différents, quand à dose totale constante, l'exposition était stable et
1395 continue ou lorsqu'elle était intermittente avec des pics.

1396 Selon Monster *et al.* (1976) en cas d'expositions répétées (140 ppm, 2,5h/j), la majorité du TCOH
1397 serait éliminée dans les urines dans les 14 heures suivant le début de l'exposition et en 3 jours la
1398 quasi-totalité du TCOH serait excrétée dans les urines. Selon les mêmes auteurs, 40 à 43 % du TCE

²² 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.

1399 absorbé seraient éliminés dans les urines sous forme de TCOH (extrapolation à partir d'un suivi
1400 pendant 66 heures) que l'exposition soit unique ou répétée sur plusieurs jours (Monster *et al.* 1976
1401 et 1979).

1402 Monster *et al.* en 1979 rapportent une augmentation des taux d'excrétion de TCOH lors d'expositions
1403 répétées (70 ppm, 4h/j, 5 j), de 142 mg/24h le 1^{er} jour à 217 mg/24h le 5^{ème} jour d'exposition. Selon
1404 les mêmes auteurs, en moyenne 43 % du TCE absorbé seraient éliminés dans les urines sous forme
1405 de TCOH.

1406 Nomiya et Nomiya (1971)²³ ont identifié que le TCOH était excrété dans les urines plus
1407 rapidement que le TCA et que, pendant les 12 premières heures après la fin de l'exposition, la
1408 quantité de TCOH excrétée était 2 fois plus importante chez les hommes que chez les femmes.
1409 Quatre jours et demi après la fin de l'exposition, le taux d'excrétion (mg/12 h) chez les femmes était,
1410 en revanche, plus important que chez les hommes. Ikeda et Imamura (1973) rapportent, à partir des
1411 résultats de cette étude, une demi-vie égale à 19,0 heures (hommes) ou 25,8 heures (femmes). Par
1412 ailleurs, Ikeda et Imamura (1973) ont calculé, à partir d'une étude chez des travailleurs exposés au
1413 TCE, une demi-vie du TCOH urinaire de 14,2 heures ($\pm 2,3$) lorsque les calculs étaient réalisés avec
1414 les concentrations ajustées sur la créatininurie et 15,3 heures ($\pm 2,2$) lorsque les calculs étaient
1415 réalisés avec les concentrations ajustées sur la densité.

1416 Nomiya et Nomiya (1977) ont rapporté que la concentration de TCOH dans l'urine atteignait
1417 un maximum 1 à 4 heures après la fin de l'exposition puis diminuait pour atteindre un niveau de base
1418 5 à 6 jours après la fin de l'exposition. Selon les auteurs, la concentration atmosphérique et la
1419 quantité cumulée de TCOH (somme des quantités mesurées sur 6 jours après la fin de l'exposition)
1420 sont bien corrélés (relation établie à partir des concentrations urinaires moyennes mesurées dans
1421 chaque groupe de 3 volontaires). Dans cette étude, 12 volontaires ont été exposés à 0, 27, 81 et
1422 201 ppm de TCE (3 par groupe) pendant 4 heures. Les prélèvements urinaires étaient réalisés 24
1423 heures avant le début de l'exposition, juste avant l'exposition puis 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48,
1424 72, 96, 120 et 144 heures après la fin de l'exposition.

1425 Ogata *et al.* (1971) rapportent, à partir d'une étude sur 9 volontaires, une augmentation constante
1426 des concentrations urinaires de TCOH pendant toute la durée de l'exposition pour atteindre un
1427 maximum, 1 heure après la fin de l'exposition. Les concentrations diminuaient ensuite rapidement.
1428 Dans cette étude, les volontaires étaient exposés à 170 ppm de TCE pendant 3 heures (4
1429 volontaires) ou 7 heures (3 heures le matin, 1 heure de pause et 4 heures l'après-midi ; 5
1430 volontaires). Des prélèvements d'air expiré ont été réalisés pendant 2 heures après la fin de
1431 l'exposition et toutes les urines des volontaires ont été prélevées pendant 1 semaine après la fin de
1432 l'exposition.

1433

1434 Plus récemment, en 1995, Laparé *et al.* (1995) ont publié les résultats obtenus chez des volontaires
1435 exposés au TCE à des fins de comparaison à des données modélisées. Les volontaires ont été
1436 exposés selon plusieurs scénarios. Les auteurs rapportent les quantités de TCOH excrétées dans
1437 les urines pour 4 volontaires exposés à 25 ppm de TCE pendant 8 h.

1438 Pendant l'exposition :

1439 - 0 – 4h : 1,54 mg

1440 - 4 – 8h : 2,90 mg

²³ Dans cette étude 10 volontaires ont été exposés à des concentrations atmosphériques allant de 250 à 380 ppm pendant 160 minutes

1441 Après l'exposition

1442 - 8 – 12h : 6,27 mg

1443 Par ailleurs, les concentrations urinaires de TCOH mesurées chez les 4 volontaires sont rapportées
1444 sous forme graphique pour une exposition 3 jours consécutifs, pendant 7 h/j à 12,5 ppm. A la fin des
1445 3 premiers jours d'exposition, la concentration de TCOH observée (graphiquement) est de 7 µg.g⁻¹
1446 de créatinine environ. Cette concentration diminue rapidement jusqu'à 0,2 µg.g⁻¹ de créatinine
1447 (environ, détermination sur la figure de la publication), avant le début de l'exposition de la 2^{ème}
1448 semaine.

1449

1450 2.4.8 Cinétique d'excrétion TCOH + TCA urinaire

1451 Nomiyama (1971) a rapporté une cinétique monophasique de la décroissance de la somme des
1452 concentrations du TCA et du TCOH dans les urines. Les auteurs rapportent une équation pour
1453 calculer les concentrations inhalées à partir des concentrations urinaires de la somme de TCA et
1454 TCOH à n'importe quel moment après la fin d'une l'exposition. Les auteurs indiquent que, dans le
1455 cadre d'expositions professionnelles, en considérant une même exposition quotidienne (même
1456 concentration et même durée), les concentrations atmosphériques pourraient être calculées à partir
1457 des concentrations urinaires de la somme de TCA et TCOH mesurées en fin d'exposition en utilisant
1458 l'équation suivante : [TCEex] (ppm) = c x [TCAu+TCOHu] (mg.L⁻¹). Les valeurs du coefficient c sont
1459 présentés dans le tableau 7.

1460

Tableau 7 : valeurs du coefficient c

[TCEex] (ppm) = c x [TCAu+TCOHu] (mg.L ⁻¹)		
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

1461

1462 Les conditions d'exposition et de prélèvements sont décrites ci-dessus (Nomiyama et Nomiyama,
1463 1971). Ikeda et Imamura (1973) rapportent, à partir des résultats de l'étude de Nomiyama et
1464 Nomiyama (1971), une demi-vie égale à 31,4 heures (hommes) ou 36,1 heures (femmes) pour les
1465 composés trichlorés totaux. Par ailleurs, Ikeda et Imamura (1973) ont calculé, à partir d'une étude
1466 chez des travailleurs exposés au TCE une demi-vie du TCA urinaire de 41 heures en moyenne
1467 lorsque les calculs étaient réalisés avec les concentrations ajustées sur la densité.

1468 2.4.9 Cinétique d'excrétion de la N-acétyl-DCVC urinaire

1469 Bernauer *et al.* (1996) rapportent des éléments de cinétique d'élimination de 2 isomères de la N-
1470 acétyl-DCVC (N-acétyl-S-1,2-DCVC et N-acétyl-S-2,2-DCVC) à partir d'une étude chez 3 volontaires
1471 exposés par inhalation à 40, 80 ou 160 ppm de TCE (chambre) pendant 6 heures. Après l'exposition,
1472 les urines de volontaires ont été prélevées à chaque miction pendant 48 heures. Les auteurs
1473 rapportent une élimination biphasique de ces acides mercapturiques (sans fournir de donnée sur les
1474 demi-vies), avec un second pic de concentration, 36 heures après la fin de l'exposition. En revanche,
1475 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

1476 Selon les auteurs, l'élimination lente des acides mercapturiques entraîne une exposition constante
 1477 des cellules rénales à ces métabolites réactifs (isomères du DCVC : 1,2-DCVC et 2,2-DCVC) et
 1478 donc une localisation préférentielle du cancer au niveau du rein. Les auteurs indiquent que l'isomère
 1479 le plus réactif serait la 1,2-DCVC.

1480

1481

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				
TCE sanguin	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 2,4 min ; 24,5 min et 3,5 h
TCE air expiré	250 à 380 ppm pendant 2h40 min (Nomiya <i>et al.</i> 1971)			Constante d'élimination (K el: 0,14 h⁻¹) soit environ 5h
	70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)	10 à 11 %		Concentration divisée par 10, 5 min après la fin de l'exposition
	70 ppm, 4h/j, 5j (Monster <i>et al.</i> 1979)			14 h
	251 à 380 ppm pendant 2,7 h (Nomiya <i>et al.</i> 1974a et b)	19,5 %		Biphasique : 10 min et 2 h
	54 ou 97 ppm pendant 8 h (Fernandez <i>et al.</i> 1975)			20 min (tissus richement vascularisés) puis 3h (muscles) puis

				30 h (tissus adipeux)
Métabolites				
TCA sanguin	100 ppm pendant 6 h (Muller <i>et al.</i> 1974)		24 h	
	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)			70 – 100 h
TCA urinaire	1 042 mg.m ⁻³ 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 : 55 h
	170 ppm pendant 3 ou 7h (Ogata <i>et al.</i> 1971)		42 à 69 h après la fin de l'exposition	
	50 ppm, 6h/j pendant 5 j Muller <i>et al.</i> 1972			100 h
	70 ou 140 ppm pendant 2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)	18 à 24 %	22 à 46 h	
	27, 81 et 201 ppm pendant 4h (Nomiyama et Nomiyama 1977)		2 j 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)			38 h (hommes) et 36 h (femmes)
	Travailleurs exposés à 200 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : 36 h
	Travailleurs exposés à 50 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : 51 h
TCOH sanguin	50 ppm ou 100 ppm 6h/j pendant 5 jours (Ertle <i>et al.</i> 1972)			12 h
	100 ppm pendant 6 h (Muller <i>et al.</i> 1974)		6 h	12 à 13 h
	70 ou 140 ppm pendant			10 à 12 h

	2,5 ou 4h (Monster <i>et al.</i> 1976)			
	100 ppm pendant 4 h (Fisher <i>et al.</i> 1998)		TCOH libre : à la fin de l'exposition (4h)	
TCOH urinaire	1 042 mg.m ⁻³ soit 187 ppm pendant 5 h (Bartoniczek <i>et al.</i> 1962)	45 %		
	Ikeda et Imamura 1973 à partir des résultats de Bartoniczek <i>et al.</i> 1962			Monophasique : 30 h
	50 ppm, 6h/j pendant 5 j Muller <i>et al.</i> 1972			Monophasique : 12 h
	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)	40 à 43 %		
	250 à 380 ppm pendant 2h40 (Ikeda et Nomiyama 1973 à partir des résultats de Nomiyama et Nomiyama 1971)			Monophasique : 19 h (hommes) 26 h (femmes)
	Travailleurs exposés à 200 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : 14 h
	Travailleurs exposés à 50 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			Monophasique : 43 h
	27, 81 et 201 ppm pendant 4h (Nomiyama et Nomiyama 1977)			1 à 4 h après la fin de l'exposition
	170 ppm pendant 3 ou 7h (Ogata <i>et al.</i> 1971)			1 h après la fin de l'exposition
TCOH+TCA urinaire	Ikeda et Imamura 1973 à partir des résultats de Nomiyama et Nomiyama (1971)			31 h (hommes) 36, (femmes)
	Travailleurs exposés à 200 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			23 h (hommes)

	Travailleurs exposés à 50 ppm de TCE par intermittence (Ikeda et Imamura 1973)			38 h (femmes)
N-acétyl-DCVC urinaire	40, 80 ou 160 ppm pendant 6 h (Bernauer <i>et al.</i> 1996)		Second pic de concentration 36 h après la fin de l'exposition	Elimination biphasique

1482

Document pour consultation - ne pas citer/ne pas référencer

1483 **3 Identification des différents indicateurs**
 1484 **biologiques d'exposition et indicateurs**
 1485 **biologiques d'effets associés à la substance**
 1486 **chimique**

1487 **3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles**
 1488

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 (TCOHs)	Air exhalé
Acide trichloroacétique + Trichloroéthanol (TCAu+TCOHu)	Urine
N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (N-acétyl-DCVCu)	Urine

1489

1490

1491

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

Concentrations dans la population générale ²⁴	<p>USA-NHANES IV (2013-2014) (2522 sujets de plus de 20 ans, non exposés professionnellement)</p> <p>[TCEs] 95^{ème} percentile < LOD (= 0,012 µg.L⁻¹) (CDC, 2018)</p> <p>Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 4^{ème} cycle (2014-2015) (600 sujets, 20-39 ans et 625 sujets 40-59 ans)</p> <p>[TCEs] 95^{ème} percentile < LOD (= 0,027 µg.L⁻¹) (Santé Canada, 2017)</p> <p>[TCE s] : 95^{ème} percentile 0,081 µg.L⁻¹ chez des sujets adultes (N=39) de la population générale (Croatie, Zagreb). ([LOD 0,020 µg. L⁻¹) (Skender <i>et al.</i> 1993)</p> <p>[TCE s] : 95^{ème} percentile 0,5 µg.L⁻¹ chez des sujets adultes (N=39) de la population générale allemande. ([LOD (0,1 µg. L⁻¹) (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>

1492

1493

²⁴ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} 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"> • <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 [TCE]atmo LOQ = 20 ng.L⁻¹ et analyse de TCEu LOQ = 20 ng.L⁻¹ : - Machine 8 kg : [TCE]atmo moy = 1,56 mg.m⁻³ (écart type 0,68) ; * [TCEu] DP = 2,38 µg.L⁻¹ (écart-type 1,06) ; [TCEu] FP = 4,46 µg.L⁻¹ (écart type 1,39) - Machine 12 kg : [TCE]atmo moy = 1,75 mg.m⁻³ (écart type 0,74) ; * [TCEu] DP = 5,53 µg.L⁻¹ (écart-type 2,25) ; [TCEu] FP = 11,31 µg.L⁻¹ (écart type 3,62) - Machine 18kg : [TCE]atmo moy = 2,40 mg.m⁻³ (écart type 0,63) ; * [TCEu] DP = 8,18 µg.L⁻¹ (écart type 2,42) ; [TCEu] FP = 4,46²⁵ µg.L⁻¹ (écart type 1,39) - <i>Imbriani et al. 2001</i> 49 professionnels (8 hommes, 41 femmes ; âge moyen 38 ans) Exposition TCEatmo (mg.m⁻³) : - Moyenne arithmétique (min – max) : 83,31 (2,7 -387,0) - Moyenne géométrique (écart-type) : 44,05 (3,37) [TCEu] (µg.L⁻¹) (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
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 131.4 g.mol ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 131 µg.L ⁻¹ 1 mg.L ⁻¹ = 7,63 µmol.L ⁻¹
Concentrations dans la population générale	Non renseigné (NR)
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2018)	Aucune

1494

1495

²⁵ 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"> • <u>Etudes de terrain</u> : NR • <u>Etudes sur volontaires</u> : Nomiyama et Nomiyama, 1971 Exposition [TCEatmo] : 250 ppm (160 minutes) [TCEa] (fin exposition) : 42,0 ppm (femmes) et 56,4 ppm (hommes) Monster <i>et al.</i>, 1979 Exposition [TCE]atmo : 70 ppm (4 h/j ; 5 j) [TCEa] (2h après le dernier jour d'exposition) : 8,6 µg.L⁻¹ Muller <i>et al.</i> 1974 Exposition : 100 ppm (6 h) [TCEa] (5h après début d'exposition) : 20 ppm (environ)²⁶
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 131,4 g.mol ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 131,4 µg.L ⁻¹ 1 mg.L ⁻¹ = 7,63 µmol.L ⁻¹
Concentrations dans la population générale	NR
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2018)	Aucune

1496

1497

1498

²⁶ 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"> • <u>Etudes de terrain :</u> Skender <i>et al.</i> 1991 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 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ soit 0,4 mg.L^{-1} (Min-Max : 0 – 1,4) [TCOHs] (médiane pour 10 employés de pressing ; mercredi fin de poste) 7,7 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ soit 1 mg.L^{-1} (Min-Max : 0 – 3,4) • <u>Etudes sur volontaires :</u> Ertle <i>et al.</i> 1972 Exposition [TCE]_{atmo} : 50 ppm (6 h/j ; 5 j) [TCOHs]_g (moyenne pour 5 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations : <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} jour : 1,5 mg.L^{-1} - 4^{ème} ou le 5^{ème} jour : 2 mg.L^{-1} La concentration maximale était atteinte à partir du 4^{ème} jour – la concentration à la fin du 1^{er} jour d'exposition a été déterminée graphiquement à partir de la publication Muller <i>et al.</i> 1972 Exposition [TCE]_{atmo} : 50 ppm (6 h/j ; 5 j) [TCOHs]_g (moyenne pour 5 volontaires ; fin d'exposition) augmentation des concentrations : <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} jour : 1,7 mg.L^{-1} - 4^{ème} ou 5^{ème} jour : 2,3 mg.L^{-1} La concentration maximale était atteinte à partir du 4^{ème} jour

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

1499

1500

1501

1502

1503

1504

1505

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"> • <u>Etudes de terrain :</u> <p>Ikeda <i>et al.</i> 1972</p> <p>Exposition [TCEatmo] (moyennes) 8h/j, 6j/semaine – [TCOH]u (moyennes géométriques et (SD range))²⁷ (en fin de semaine fin de poste) dans 10 ateliers :</p> <ul style="list-style-type: none"> - (n = 9) 3 ppm – 25,1 mg.L⁻¹ (14,2 – 44,6) - (n = 5) 5 ppm – 24,9 mg.L⁻¹ (16,3 – 37,9) - (n = 6) 10 ppm – 42,0 mg.L⁻¹ (25,1 – 70,3) - (n = 4) 25 ppm – 77,3 mg.L⁻¹ (52,3 – 114,1) - (n = 4) 40 ppm – 220,3 mg.L⁻¹ (164,4 – 295,3) - (n = 5) 45 ppm – 256,7 mg.L⁻¹ (202,1 – 330,8) - (n = 5) 50 ppm – 267,3 mg.L⁻¹ (140 – 510,3) - (n = 5) 60 ppm – 307,9 mg.L⁻¹ (223 – 425,6) - (n = 4) 120 ppm – 681,8 mg.L⁻¹ (581, 4 -799,5) - (n = 4) 175 ppm – 973,1 mg.L⁻¹ (596,9 – 1586,4) <p>Skender <i>et al.</i> 1991</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⁻¹ creat soit 12,7 µg.g⁻¹ creat</p> <p>[TCOHu] (médiane pour 10 employé de pressing ; mercredi fin de poste) 54,89 mmol.mol⁻¹ creat soit 72 µg.g⁻¹ creat</p>

²⁷ 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"> • <u>Etudes sur volontaires</u> : <p>Monster <i>et al.</i>, 1979</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"> - 1^{er} jour : 142 mg.24h⁻¹ - 5^{ème} jour : 217 mg.24h⁻¹ <p>Kimmerle et Eben, 1973</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"> - 1^{er} jour : 78,5 mg.24h⁻¹ - 5^{ème} jour : 103 mg.24h⁻¹
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 149 g.mol⁻¹</p> <p>1 µmol.L⁻¹ = 149 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6,7 µmol.L⁻¹</p>
<p>Concentrations dans la population générale</p>	<p>NR</p>
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés</p> <p>(INRS, 2018)</p>	<p>Aucune</p>

1506

1507

1508

1509

1510

1511

1512

1513

1514

1515

1516

1517

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"> • <u>Etudes de terrain : NR</u> <p>Skender <i>et al.</i> 1991</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 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ soit 27 mg.L^{-1} (1 – 49)</p> <p>[TCAs] (médiane pour 10 employé de pressing ; mercredi fin de poste) 194,03 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ soit 31,6 mg.L^{-1} (2,1– 64,1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes sur volontaires :</u> <p>Monster <i>et al.</i> 1979</p> <p>Exposition [TCE]atmo : 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"> - 1^{er} jour : 5 mg.L^{-1} - 5^{ème} jour : 31 mg.L^{-1} <p>Muller <i>et al.</i> 1972</p> <p>Exposition [TCE]atmo : 50 ppm (6 h/j ; 5 j) : [TCAs] (moyenne pour 5 volontaires à la fin du 5^{ème} jour d'exposition) 50 mg.L^{-1}</p>
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	<p>PM : 163</p> <p>1 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ = 163 $\mu\text{g.L}^{-1}$</p> <p>1 mg.L^{-1} = 6 $\mu\text{mol.L}^{-1}$</p>
Concentrations dans la population générale	<p>Skender <i>et al.</i> 1993</p> <p>[TCA]plasmatique : 95^{ème} percentile 148,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez des sujets adultes (N=39) de la population générale (Croatie, Zagreb)</p> <p>Hajimiragha <i>et al.</i> 1986</p> <p>[TCA]serum : 95^{ème} percentile 177,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez des sujets adultes (N=43) de la population générale allemande.</p>

1518

1519

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"> • <u>Etudes de terrain :</u> <i>Ikeda et al. 1972</i> Exposition [TCE]_{atmo} (moyennes) 8h/j, 6j/semaine – [TCA]_u (moyennes géométriques (SD range)) (fin de semaine fin de poste) : - (n = 9) 3 ppm – 12,7 mg.L⁻¹ (14,2 – 44,6) - (n = 5) 5 ppm – 20,2 mg.L⁻¹ (16,3 – 37,9) - (n = 6) 10 ppm – 17,6 mg.L⁻¹ (25,1 – 70,3) - (n = 4) 25 ppm – 77,2 mg.L⁻¹ (52,3 – 114,1) - (n = 4) 40 ppm – 90,6 mg.L⁻¹ (164,4 – 295,3) - (n = 5) 45 ppm – 138,4 mg.L⁻¹ (202,1 – 330,8) - (n = 5) 50 ppm – 146,6 mg.L⁻¹ (140 – 510,3) - (n = 5) 60 ppm – 155,49 mg.L⁻¹ (223 – 425,6) - (n = 4) 120 ppm – 230,1 mg.L⁻¹ (581, 4 -799,5) - (n = 4) 175 ppm – 235,8 mg.L⁻¹ (596,9 – 1586,4)

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires</p> <p>(avec les expositions et moments de prélèvement)</p>	<p>Skender <i>et al.</i> 1991</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⁻¹ creat soit 46,8 µg.g⁻¹ creat</p> <p>[TCAu] (médiane pour 10 employés de pressing ; mercredi fin de poste) 37,15 mmol.mol⁻¹ creat soit 53,6 µg.g⁻¹ creat</p> <p><i>Imbriani et al.</i> 2001</p> <p>Exposition au TCE_{atmo} (mg.m⁻³) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Moyenne arithmétique (min – max) : 83,31 (2,7-387,0) - Moyenne géométrique (écart-type) : 44,05 (3,37) <p>[TCAu] (µg.L⁻¹) (milieu de journée):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Moyenne arithmétique (min – max) : 21,60 (0,4 -57,3) - Moyenne géométrique (écart-type) : 10,86 (4,48) <ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes sur volontaires</u> : <p><i>Monster et al.</i> 1979</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"> - 1^{er} jour : 10 mg.24h⁻¹ - 5^{ème} jour : 82 mg.24h⁻¹ <p><i>Kimmerle et Eben,</i> 1973</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"> - 1^{er} jour : 4,75 mg.24h⁻¹ - 5^{ème} jour : 70,4 mg.24h⁻¹
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 163 g.mol⁻¹</p> <p>1 µmol.L⁻¹ = 163 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6 µmol.L⁻¹</p>

Concentrations dans la population générale	<p>Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée = 0,07 mg/L fin d'exposition ou FP après plusieurs postes (Valeur BAR²⁸) (dernière modification 2010).</p> <p>Hajimiragha <i>et al.</i> 1986</p> <p>[TCAu] : 95^{ème} percentile 177,6 µg.L⁻¹ chez des sujets adultes (N=43) de la population générale allemande</p> <p>Skender <i>et al.</i> 1993</p> <p>[TCAu] : 95^{ème} percentile 123,6 µg/24h chez des sujets adultes (N=39) de la population générale (Croatie, Zagreb).</p> <p>Calafat <i>et al.</i> 2003</p> <p>[TCAu]²⁹ : 90^{ème} percentile 23 µg/L dans une population générale d'adultes (N=402) (détecté dans 76% des échantillons, LOD : 0,5 µg/L) ()</p> <p>Bevan <i>et al.</i> 2013</p> <p>[TCAu] : 8,7 µg.g⁻¹ de créatinine (8,1 µg/L) (95^{ème} percentile) ; adultes de la population générale anglaise (Royaume-Uni ; n =436) (50 % des prélèvements < LOD de 3 nM)</p>		
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	SCOEL (2009)	20 mg.L ⁻¹ fin de semaine fin de poste	
	USA - ACGIH (BEI)	15 mg.L ⁻¹ FP FS (2008) (correspondant à une TLV-TWA de 10 ppm)	
	Allemagne - DFG (BAT) (2011)	Pour une exposition au TCE : concentration atmosphérique. (mg.m ⁻³)	EKA ³⁰ [TCAu] (mg.L ⁻¹)
		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		

²⁸ Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)

²⁹ TCA : sous-produit de la désinfection de l'eau potable

³⁰ Expositionäquivalente für Krebserzeugende Arbeitstoffe ; Equivalents à des expositions pour les substances cancérogènes

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

1520

1521

1522

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

			<p>Pas d'information sur la corrélation avec l'exposition</p> <p>Pas d'étude sur la relation avec l'effet décrit</p> <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>

			Relation avec l'effet décrit non étudiée
TCOH	Urine	<p>Méthode d'analyse validée</p> <p>Prélèvements non invasifs</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>	<p>Non spécifique</p> <p>Relation avec l'effet décrit peu étudiée</p>
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

1524 3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents 1525 pour le suivi biologique des expositions professionnelles

1526 Les trois IBE qui consistent à doser le TCE dans l'air exhalé, le sang ou l'urine présentent comme
1527 avantage leur spécificité.

1528 Il a été démontré que la méthode analytique pour déterminer la concentration de TCE dans les
1529 urines est une méthode simple qui n'implique pas de prélèvement invasif (Imbriani, 2001).

1530 Le dosage du TCE dans l'air exhalé présente des inconvénients liés aux difficultés de prélèvements.
1531 De plus, une diminution rapide des taux dans les premières minutes après l'arrêt de l'exposition
1532 impose un respect strict du moment de prélèvement en fin d'exposition ce qui n'est pas
1533 nécessairement facile à réaliser sur le terrain.

1534 Le TCE sanguin semble être un IBE intéressant pour le suivi biologique des expositions au TCE.
1535 Toutefois, outre le caractère invasif des prélèvements, aucune étude de terrain ou sur volontaires
1536 portant sur la corrélation entre concentrations sanguines et concentrations atmosphériques n'a été
1537 identifiée dans la littérature. Il existe néanmoins des modèles PBPK validés permettant de prédire
1538 les concentrations sanguines après une exposition par inhalation.

1539 Deux métabolites (l'acide trichloroacétique, TCA et le trichloroéthanol, TCOH) ont également été
1540 rapportés dans la littérature mais ne sont pas spécifiques d'une exposition au TCE. Pour ces deux
1541 métabolites cependant, des recommandations concernant leur suivi peuvent être envisagées. Les
1542 mesures à partir d'échantillons sanguins ne seront *a priori* pas retenues pour le suivi biologique des
1543 expositions professionnelles car, outre leur caractère invasif, ils n'apportent pas d'avantages par
1544 rapport aux dosages urinaires. Les mesures de TCOH et de TCA dans les urines pourront en
1545 revanche être proposées comme IBE.

1546 Le TCOH dans l'air exhalé a également été proposé dans la littérature, mais comme pour le TCE
1547 dans ce même milieu, les inconvénients liés aux difficultés de prélèvement sont également présents
1548 ici. Il est à noter que certains pays proposent des valeurs biologiques pour le TCOH dans le sang,
1549 applicables aux professionnels exposés mais pas pour le TCOH dans l'urine.

1550 Le dosage de la somme de TCOH et TCA, comme il est parfois rapporté dans certaines études sur
1551 volontaires ne présente pas plus d'avantages que le dosage de chacun des deux IBE (pas moins
1552 de variabilité). Par ailleurs, bien qu'ils soient issus de la même voie métabolique, ces deux
1553 métabolites présentent des comportements cinétiques différents (le TCA se lie aux protéines
1554 plasmatiques et il possède une demi-vie bien plus longue que le TCOH). Par conséquent, la somme
1555 du TCOH et du TCA donc pas été retenue comme IBE pertinent pour le suivi biologique des
1556 expositions professionnelles au TCE.

1557 Enfin, bien que la N-acétyl DCVC présente l'avantage de suivre la même voie d'élimination que le
1558 métabolite responsable de la néphrotoxicité et que les concentrations urinaires pourraient donc être
1559 bien corrélées à l'effet, les éléments actuellement disponibles dans la littérature sont très limités.

1560 Par conséquent, seuls le TCE urinaire, le TCA urinaire et le TCOH urinaire sont retenus comme IBE
1561 pertinents pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle au TCE.

1562 3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Marqueurs d'altération rénale (β 2M, RBP, NAG, alpha-GST, Pi-GST, VEGF ; α -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

1563 β 2M : beta-2-microglobuline ; RBP : concentration urinaire de protéine transporteuse de rétinol (retinol binding
 1564 protein en anglais) , NAG : N-acétyl glucosaminidase, alpha-GST : alpha glutathion transférase, VEGF :
 1565 facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular endothelial growth factor en anglais); S100B :
 1566 peptide de liaison au calcium produit par des astrocytes ; NSE : Enolase spécifique du neurone ; 8-OH-dG :
 1567 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

1568

1569 3.2.1 Choix des indicateurs biologiques d'effets identifiés comme pertinents pour 1570 le suivi biologique des expositions en milieu professionnel

1571

1572 Concernant les effets néphrotoxiques, plusieurs études montrent des modifications de marqueurs
 1573 non spécifiques de la néphrotoxicité. Une augmentation des concentrations urinaires de certains
 1574 marqueurs biologiques d'atteintes tubulaires est notamment rapportée dans la littérature. Brüning *et*
 1575 *al.*, 1999 ont mis en évidence une augmentation de l'excrétion de l' α -1 microglobuline et de la GST-
 1576 α chez des travailleurs exposés au TCE par rapport aux témoins (Brüning *et al.*, 1999). Dans un
 1577 rapport de 2003, la DFG³¹ indique que l' α -1 microglobuline est l'indicateur biologique d'effet le plus
 1578 pertinent pour le suivi biologique du TCE en raison de sa stabilité dans les urines contrairement à la
 1579 β 2-microglobuline.

1580

1581 Ces indicateurs biologiques d'effet ne peuvent toutefois pas faire l'objet de recommandations de
 1582 quant à leur suivi dans la mesure où les études identifiées ne permettent pas de caractériser une
 1583 relation dose-réponse.

1584

1585

1586

³¹ Deutsche Forschung Gemeinschaft

1587 **4 Informations concernant les indicateurs**
 1588 **biologiques identifiés comme pertinents pour la**
 1589 **surveillance biologique des professionnels**
 1590 **exposés**

1591 **4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux**
 1592 **biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié**

1593 **Néphrotoxicité**

1594 Rasmussen *et al.* (1993) ont étudié le potentiel néphrotoxique du TCE en mesurant les activités
 1595 enzymatiques d'un marqueur très précoce de toxicité tubulaire, la N-acétyl glucosaminidase (NAG),
 1596 mesurées dans les urines de 99 travailleurs (Allemagne) employés pour le dégraissage des métaux
 1597 (étude transversale). Les auteurs ont évalué l'exposition à long terme à l'aide d'un indice d'exposition
 1598 (nombre d'heures par semaine x nombre d'années d'emploi x 45 semaines par an ; le résultat est
 1599 divisé par un nombre d'heures dans l'année dont la valeur n'est pas précisée dans l'article mais
 1600 qualifié comme « full-time exposure »). Selon les auteurs, il n'y aurait pas de co-exposition au
 1601 cadmium ou au nickel pour ces travailleurs.

1602 Dans le cadre de l'évaluation de l'exposition à long terme, quatre groupes d'exposition ont été
 1603 constitués en fonction de l'indice d'exposition (nombre d'années d'exposition à plein temps). Les
 1604 résultats sont les suivants :

	n	Concentration urinaire moyenne NAG (U.g ⁻¹ créat) ³²
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

1605 L'exposition à court terme a été évaluée avec les concentrations sanguines et urinaires de TCA et
 1606 TCOH. Les auteurs rapportent que la moyenne des concentrations urinaires de TCA dans le groupe
 1607 le plus exposé est de 7,7 mg.L⁻¹ (maximum : 26,1 mg.L⁻¹).

1608 Les concentrations urinaires de NAG en fonction de l'exposition récente sont décrites dans le tableau
 1609 ci-dessous :

1610

³² Activité enzymatique mesurée comme µmol de substrat (non spécifié) transformé par minute

1611

1612

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

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

1613

1614

1615

1616

1617

1618

1619

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).

1620

1621

1622

1623

1624

1625

1626

1627

1628

1629

1630

1631

1632

1633

1634

1635

1636

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⁻³ et la médiane de 16 mg.m⁻³. 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⁻¹ créatinine contre 0,19 U.mmol⁻¹ créatinine³³ 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.

1637

1638

1639

1640

1641

1642

1643

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 :

1644

1645

- d'indicateurs biologiques d'exposition au TCE : TCOH libre et conjugué, TCA et N-acétyl DCVC ;

³³ Activité enzymatique mesurée comme μmol de 4-méthylumbelliféron transformée par heure

1646 - de marqueurs proposés par les auteurs pour décrire le mécanisme d'action de la
1647 néphrotoxicité : acide formique (marqueurs de la carence en acide folique) et acide
1648 méthylmalonique (marqueurs de la carence en vitamine B12) ;

1649 - de marqueur de néphrotoxicité : activité de la NAG et concentrations des β -2-microglobuline
1650 (β 2M), protéine transporteuse de rétinol (RBP), α -1-microglobuline (α 1M), protéines totales,
1651 glutathion S-transférase α et albumine.

1652 Les auteurs ont estimé l'exposition à partir des concentrations urinaires en TCA, en supposant
1653 qu'une concentration de 100 mg. L⁻¹ de TCA urinaire était équivalente à une exposition au TCE de
1654 50 ppm. Les résultats de cette étude sont relativement hétérogènes et peu cohérents. La
1655 concentration en acide formique était significativement augmentée chez les travailleurs exposés,
1656 sans que la concentration en acide méthylmalonique ne soit augmentée. Seuls deux marqueurs
1657 d'effet étudiés, l'activité de la NAG (toxicité tubulaire précoce) et la concentration de l'albumine
1658 (altération de la filtration glomérulaire), étaient significativement plus élevées chez les travailleurs
1659 exposés, sans qu'il y ait de corrélation avec l'ancienneté de l'exposition.

1660 Les résultats significatifs ont ensuite été étudiés par groupe d'exposition (quartiles des
1661 concentrations urinaires de TCA). Il y avait une corrélation statistiquement significative entre les
1662 concentrations urinaires de TCA et les concentrations urinaires d'acide formique. En revanche, les
1663 corrélations entre les concentrations urinaires de TCA et de NAG ou d'albumine n'étaient pas
1664 statistiquement significatives.

1665 Les auteurs indiquent que l'augmentation des concentrations de ces deux marqueurs de
1666 néphrotoxicité pourrait donc être due à un autre polluant.

1667 D'autre part, en analysant les résultats concernant un marqueur de toxicité rénale, l' α -glutathion S-
1668 transférase, les auteurs ont identifié une corrélation statistiquement significative entre les
1669 concentrations de TCA dans les urines et les concentrations de ce marqueur d'effet.

1670 Les auteurs ont identifié que les concentrations d'acide formique étaient statistiquement
1671 augmentées chez les travailleurs exposés et qu'il existait une corrélation statistiquement significative
1672 entre les concentrations de TCA et les concentrations d'acide formique. De plus, les concentrations
1673 d'acide formique étaient statistiquement corrélées aux concentrations d' α -GST.

1674 Selon les auteurs, ces résultats supporteraient une action délétère des deux métabolites du TCE, le
1675 TCA et le TCOH, sur la production de vitamines B12 et de l'acide folique sans que des mécanismes
1676 ne soient avancés. Ainsi, l'inhibition de la production d'acide folique entraînerait une augmentation
1677 des concentrations urinaires d'acide formique et l'inhibition de la conversion du méthyle malonyl-
1678 CoA en succinyl-CoA entraînerait une augmentation de l'excrétion de l'acide méthyle malonique.

1679 Les auteurs n'ont pas observé d'augmentation significative des concentrations urinaires d'acide
1680 méthylmalonique chez les travailleurs exposés mais rapportent une corrélation entre les
1681 concentrations de TCA et d'acide méthylmalonique. Selon les auteurs, l'augmentation de l'acide
1682 formique interviendrait avant l'augmentation de l'acide méthylmalonique, ce qui expliquerait que ce
1683 dernier ne soit pas significativement augmenté chez les travailleurs exposés par rapport aux
1684 travailleurs non-exposés. Enfin, ils n'expliquent pas l'absence de corrélation entre les concentrations
1685 urinaires d'acide méthylmalonique et les concentrations d' α -GST (malgré la corrélation
1686 statistiquement significative pour l'acide formique).

1687

1688

1689

1690

1691

		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	-

1692

1693 **Neurotoxicité**

1694 Nomiya et Nomiya (1977) ont mené une étude sur 12 volontaires exposés à 0, 27, 81 ou 201
1695 ppm de TCE pendant 4 heures. Les symptômes ressentis par les volontaires ont été recueillis à
1696 l'aide d'un questionnaire et un examen clinique a permis la mesure de la pression artérielle, de la
1697 ventilation pulmonaire et la mise en évidence d'une éventuelle altération visuelle. En parallèle, une
1698 étude de terrain a été menée chez 39 travailleurs exposés au TCE (et 16 travailleurs non exposés)
1699 qui ont été examinés pendant leur journée de travail. Les concentrations urinaires de TCOH et de
1700 TCA ont été mesurées dans les urines prélevées le vendredi matin. Les concentrations
1701 atmosphériques ont été calculées à partir des concentrations urinaires (non rapportées dans la
1702 publication) telles que 100 mg de TCOH+TCA / urines de 4 heures = 100 ppm).

1703 Les volontaires exposés à 27 ppm ont rapporté des sensations de dessèchement de la gorge et de
1704 somnolence également ressenties par les autres groupes d'exposition. Dans les groupes exposés
1705 à 81 et 201 ppm, en plus des sensations précédemment citées, les volontaires ont rapporté des
1706 maux de tête. Les volontaires n'ont pas présenté de troubles visuels ou de modification de la
1707 ventilation pulmonaire mais ont présenté une fréquence cardiaque et une pression artérielle
1708 inférieures à celles des témoins pour le groupe le plus exposé. Dans l'étude de terrain, Nomiya
1709 et Nomiya (1971) rapportent les mêmes symptômes que ceux signalés dans l'étude sur
1710 volontaires. Aucun symptôme lié à une neurotoxicité potentielle du TCE n'est statistiquement corrélé
1711 aux expositions dans cette étude.

1712 Murata *et al.* (2010) ont mené une étude portant sur 57 travailleurs exposés au TCE (Japon) et 60
1713 travailleurs non exposés au TCE. Selon les auteurs, les travailleurs n'ont jamais été exposés à des
1714 polluants neurotoxiques comme le plomb, le mercure ou le manganèse.

1715 Des prélèvements urinaires ont été réalisés chez les travailleurs exposés à la fin du poste de travail,
 1716 le vendredi (ou le jour des tests psychomoteurs) pour la mesure du TCOH et du TCA dans les urines
 1717 pour l'évaluation de l'exposition à court terme et un indice d'exposition cumulée a été calculé pour
 1718 l'évaluation de l'exposition à long terme (concentration de TCOH+TCA x nombre d'années d'emploi).
 1719 Des tests de la fonction neurologique ont été réalisés et incluaient l'étude de l'équilibre (tests
 1720 posturaux) et des tremblements (main).

	Concentration urinaire médiane (min – max)	
	mg.g ⁻¹ de créat	mg.L ⁻¹
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)

1721 Les auteurs indiquent qu'à partir de l'équation d'Ogata *et al.* (1971), ils ont calculé que la
 1722 concentration atmosphérique moyenne était inférieure à 22 ppm ($[TCE_{atm}](ppm) = 8,37$
 1723 $[TCOH+TCA]_u (mg.L^{-1}) + 17,12$). Les auteurs ont mis en évidence certains troubles de l'équilibre et
 1724 des tremblements chez les travailleurs exposés mais les résultats étaient hétérogènes.

1725 Aucun des paramètres n'était corrélé à l'exposition à long terme, à l'exception d'une relation dose-
 1726 réponse entre l'intensité des tremblements (à 6-10 Hz) de la main non dominante et l'indice
 1727 d'exposition cumulée. Parmi tous les paramètres étudiés, une seule corrélation était statistiquement
 1728 significative, entre les concentrations d'IBE (TCOH dans l'urine uniquement) et la dispersion
 1729 antéropostérieure à 1-2 et 2-4 Hz, yeux fermés. Selon les auteurs, l'ensemble de la symptomatologie
 1730 décrite dans la littérature et des mesures objectives rapportées dans cette étude indiquent un
 1731 potentiel neurotoxique du TCE pour des expositions inférieures à 25 ppm. Pour les auteurs, la seule
 1732 corrélation entre un paramètre de l'équilibre postural et les concentrations urinaires de TCOH
 1733 permettrait de conclure à une relation dose-réponse (sans prendre en compte l'absence de relation
 1734 pour les autres paramètres). Etant donné les résultats des tests d'équilibre, il semble que le TCE ait
 1735 une action privilégiée au niveau cérébello-vestibulaire.

1736

1737 4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition 1738 (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques pour chaque 1739 IBE identifié

1740 4.2.1 Etude des corrélations

1741 Ikeda *et al.* (1972) ont mené une étude avec 51 travailleurs exposés 8h/j, 6 j/semaine au TCE au
 1742 sein de 10 ateliers industriels. Des prélèvements urinaires ont été réalisés en fin de semaine et fin
 1743 de poste. Des prélèvements atmosphériques³⁴ ont été réalisés avec des tubes de détecteur de gaz
 1744 de type Kitawaga. Les concentrations atmosphériques et urinaires intégrées dans le calcul de
 1745 corrélation représentent la moyenne des mesures réalisées par site, 10 points pour établir la

³⁴ 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.

1746 corrélation, chaque point correspondant à la moyenne de 4 à 9 mesures atmosphériques et
 1747 urinaires. Les auteurs montrent que pour les travailleurs exposés à plus de 50 ppm de TCE, les
 1748 concentrations urinaires n'augmentaient pas de façon linéaire et que pour des travailleurs exposés
 1749 à plus de 150 ppm, les concentrations urinaires de TCA atteignaient un plateau. Les auteurs
 1750 rapportent les équations de régression suivantes (à partir des moyennes des concentrations des
 1751 différents secteurs d'activité) :

- 1752 - $[\text{TCOHu} + \text{TCAu}] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 7,25 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 5,5$
 1753 - $[\text{TCOHu} + \text{TCAu}] \text{ (mg.g}^{-1}\text{ cr)} = 5,5 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 6,2$
 1754 - $[\text{TCAu}] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 2,74 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 0,7$ (linéaire uniquement en dessous de 50 ppm)
 1755 - $[\text{TCOHu}] \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = 5,57 [\text{TCEatm}] \text{ (ppm)} + 4,4$

1756 Les auteurs rapportent les concentrations suivantes :

TCE atmo (ppm)	n	TCA + TCOH (mg.L ⁻¹)	TCA + TCOH (mg.g ⁻¹ créat)	TCOH (mg.L ⁻¹)	TCA (mg.L ⁻¹)
Moyennes géométriques (SD range ³⁵)					
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)
120	4	915,3	518,9	681,8	230,1

³⁵Il s'agit des valeurs à moins et plus un écart-type géométrique de la moyenne géométrique

		(775,7 – 1079,9)	(354,3 – 759,7)	(581,4 – 799,5)	(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)

1757

1758 Imbriani *et al.* (2001) ont réalisé une étude chez 49 professionnels (8 hommes, 41 femmes ; âge
1759 moyen 38 ans; 8h de travail/jour) d'une imprimerie (impression sur du verre) dont les niveaux
1760 d'exposition au TCE étaient inférieurs à 300 mg.m⁻³. Les tâches (non précisées) réalisées par
1761 l'ensemble des professionnels étaient identiques. L'étude a été réalisée le premier jour de la
1762 semaine de travail. Les prélèvements atmosphériques ont été réalisés par échantillonnage passif
1763 individuel pendant les 4 premières heures de travail. Les urines ont été collectées au milieu de la
1764 journée de travail. Les auteurs rapportent les équations de régression suivantes :

1765 - [TCEu] (µg.L⁻¹) = 0,081 [TCEatm] (mg.m⁻³) + 4,27 (r = 0,84)

1766 - [TCAu] (mg.g⁻¹ créat) = 0,59 [TCEatm] (mg.m⁻³) + 17,03 (r = 0,32)

1767 Les auteurs attribuent les concentrations calculées comme ordonnées à l'origine à un stockage du
1768 TCE dans les tissus adipeux. Ils indiquent également que la correction des concentrations urinaires
1769 sur la créatininurie n'améliore pas la corrélation mais qu'une transformation logarithmique des
1770 concentrations urinaires et atmosphériques de TCE permet d'améliorer la corrélation (r = 0,9) entre
1771 ces deux paramètres (résultats non rapportés dans la publication).

1772 Selon eux, la corrélation entre les concentrations atmosphériques de TCE et urinaires de TCA est
1773 faible dans la mesure où le TCA s'éliminant lentement de l'organisme (liaison aux protéines
1774 plasmatiques), des prélèvements en fin de semaine auraient été plus pertinents.

1775 Les auteurs rapportent les concentrations suivantes :

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

1776

1777 Ogata *et al.* (1971) ont réalisé une étude de terrain avec 10 travailleurs exposés au TCE (secteur
1778 non renseigné). Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés toutes les 20 minutes à hauteur
1779 du nez des travailleurs (avec des tubes de détecteur de gaz de type Kitawaga) et les concentrations
1780 atmosphériques ont été pondérées sur la durée de la journée de travail. Des prélèvements urinaires
1781 ont été réalisés en milieu de semaine et analysés de façon regroupée comme suit : urines prélevées
1782 avant la prise de poste (06h00 à 08h00), sur toute la matinée (08h00 à 12h00), l'après-midi (12h00
1783 à 17h00) et après la journée de travail (17h00 à 21h00). Le mercredi a été choisi par les auteurs
1784 dans la mesure où ils indiquent que les concentrations de TCA et de TCOH auraient alors atteint
1785 l'équilibre. La relation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de
1786 TCA et de TCOH a été étudiée en utilisant les urines collectées entre 12h00 et 17h00. Les auteurs
1787 rapportent des équations de régression entre les concentrations atmosphériques (pondérées sur 8
1788 heures) et les concentrations urinaires (prélevées sur 4 heures, l'après-midi) suivantes :

1789 - [TCOHu] (mg.L⁻¹) = 5,19 [TCEatm] (ppm) + 12,28 (r = 0,89)

- 1790 - [TCAu] (mg.L⁻¹) = 3,17 [TCEatm] (ppm) + 4,84 (r = 0,94)
1791 - [TCOHu+TCAu] (mg.L⁻¹) = 8,37 [TCEatm] (ppm) + 17,12 (r = 0,93)

1792 Ogata *et al.* ont réalisé une deuxième étude de terrain en 1987 avec 25 travailleurs (secteur non
1793 renseigné) exposés au TCE de 8 à 60 ppm et 16 travailleurs non-exposés au TCE. Des
1794 prélèvements urinaires ont été réalisés à la fin de chaque poste de travail en fin de semaine. Le
1795 moment des prélèvements atmosphériques n'est pas rapporté dans la publication. Les auteurs ont
1796 réalisé des régressions linéaires entre les concentrations atmosphériques et les concentrations
1797 urinaires de TCA ou de TCOH ou de la somme des concentrations de ces deux métabolites. Les
1798 équations ne sont pas rapportées dans la publication mais il est possible de les déterminer par les
1799 graphiques telles que :

- 1800 - [TCOHu] (mg.g⁻¹ cr) = 4,0 [TCEatm] (ppm)
1801 - [TCAu] (mg.g⁻¹ cr) = 2,7 [TCEatm] (ppm)
1802 - [TCOHu+TCAu] (mg.g⁻¹ cr) = 6,6 [TCEatm] (ppm) + 8,0

1803

1804 4.2.2 Modélisation toxicocinétique

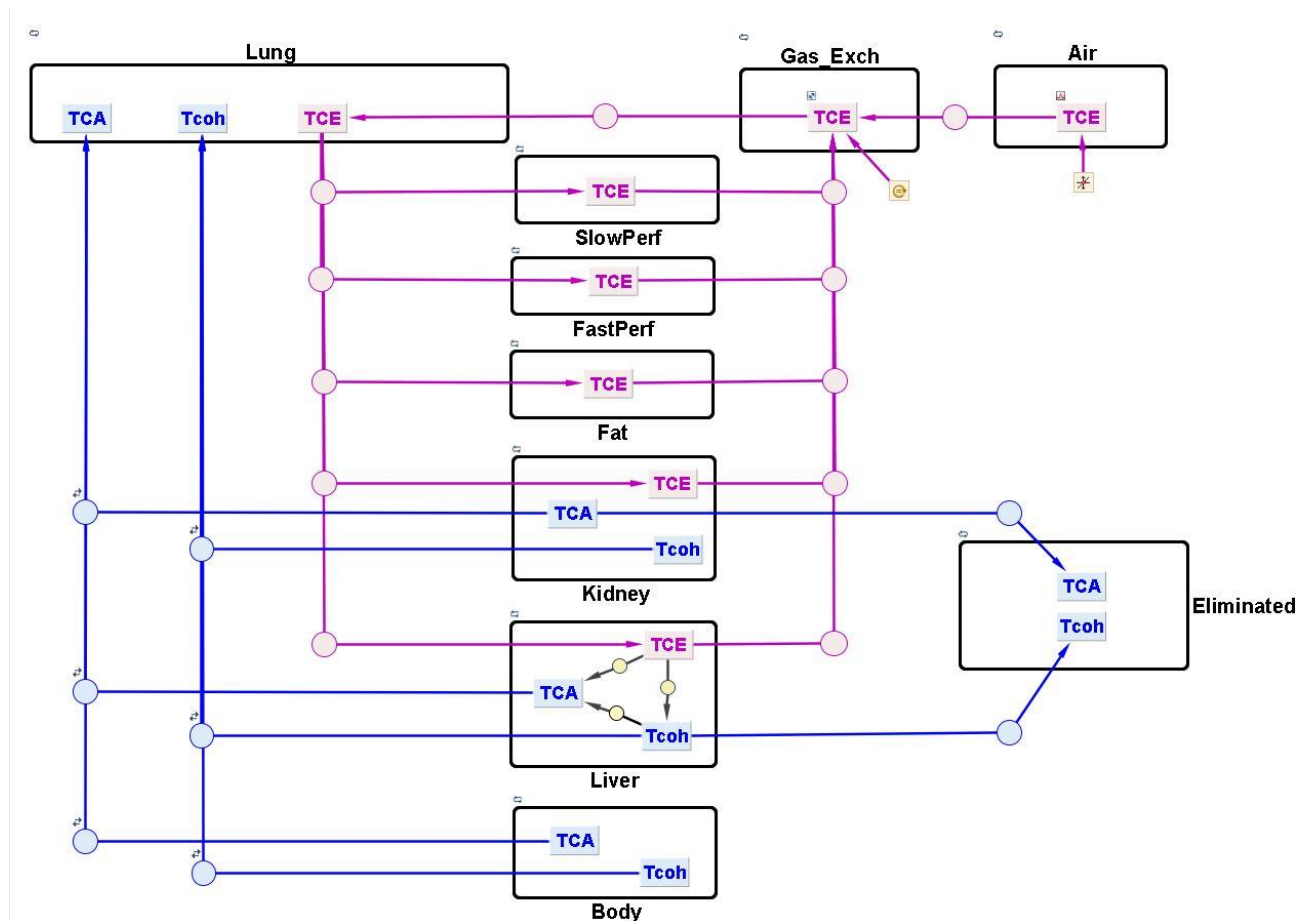
1805 Plusieurs modèles toxicocinétiques à base physiologique (PBPK) ont été publiés pour le TCE pour
1806 différentes espèces mais la dernière version validée chez l'humain qui permet de relier l'exposition
1807 par inhalation et différents IBE est celle de Fisher *et al.* (1998) ; les autres publications qui ont suivi
1808 sont essentiellement l'application de ce modèle afin d'étudier la variabilité interindividuelle dans les
1809 populations (Hack *et al.* 2006 ; Chiu *et al.* 2009).

1810 Le modèle PBPK de Fisher *et al.* 1998 est une représentation mathématique décrivant les processus
1811 d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion du TCE et de ses métabolites, le TCA et
1812 le TCOH. Le modèle du TCE est constitué de six compartiments tissulaires (poumon, foie, reins,
1813 tissu adipeux, tissus richement perfusés et tissus faiblement perfusés) où l'accumulation est décrite
1814 par des équations différentielles de bilan massique (Figure 4). Dans ce modèle, l'absorption par
1815 inhalation est décrite par un échange gazeux à l'état stationnaire selon la méthode originalement
1816 décrite par Ramsey et Andersen (1984). De plus, une description d'une conversion aux métabolites
1817 TCA et TCOH par biotransformation est décrite dans le compartiment hépatique (TCE →TCOH :
1818 métabolisme saturable ; TCE →TCA : métabolisme saturable ; et TCOH →TCA : métabolisme de
1819 1^{er} ordre). Ces métabolites, une fois formés, se distribuent dans le foie, les poumons, les reins et le
1820 reste du corps. Le TCA est éliminé par excrétion urinaire dans les reins ; elle est décrite par un
1821 processus de 1^{er} ordre. Le TCOH est conjugué dans le foie et est présumé être excrété en totalité
1822 dans l'urine.

1823 Le modèle codé pour Simbiology de Mathwork est disponible en ligne³⁶ et les valeurs des
1824 paramètres du modèle sont les mêmes que dans la publication de Fisher *et al.* (1998) pour un
1825 homme de 70 kg.

1826

³⁶https://www.mathworks.com/products/demos/simbiology/physiologically-pharmacokinetic/physiologically-pharmacokinetic.html?s_tid=srchtitle



1827

1828

1829

Figure 4 : Représentation conceptuelle du modèle PBPK du TCE chez l'humain selon Fisher et al. 1998³⁷

1830

1831

1832

1833

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.

1834

1835

1836

1837

1838

1839

1840

1841

1842

1843

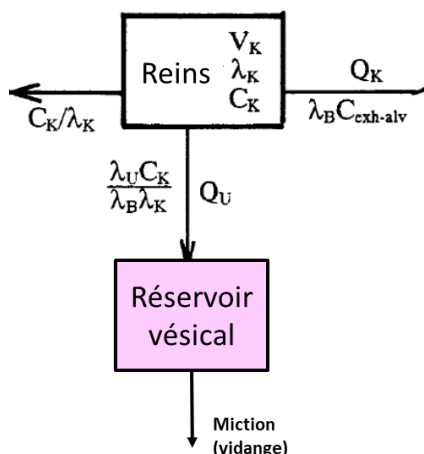
1844

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.* 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

37

(tiré de https://www.mathworks.com/products/demos/simbiology/physiologically-pharmacokinetic/physiologically-pharmacokinetic.html?s_tid=srchtitle).

1845 avec la méthode de Owsen sur le site de l'US EPA
 1846 (<https://www3.epa.gov/ceampubl/learn2model/part-two/onsite/esthenry.html>).



1847

1848

1849

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

1850 Le modèle de Fisher diffère de celui de Kumagai *et al.* (1998) par l'ajout d'un réservoir vésical qui
 1851 se vide aux mictions tel que proposé par Franks *et al.* (2006) pour l'acide butoxyacétique. Les
 1852 paramètres indiqués sont la concentration rénale (C_K), le coefficient de partage urine:air (λ_U), le
 1853 coefficient de partage sang:air (λ_B), le coefficient de partage rein:sang (λ_K), le débit urinaire (Q_U) et
 1854 le volume rénal (V_K).

1855 Le modèle de Fisher a donc été modifié pour prédire les concentrations urinaires avec et sans
 1856 réservoir vésical (figure 6). Il a ensuite été utilisé pour simuler les concentrations urinaires de
 1857 travailleurs ($n=49$) exposés pendant 4 h au TCE (Imbriani *et al.* 2001). Les travailleurs de l'étude
 1858 travaillent dans une imprimerie sur verre et leurs activités au poste de travail sont menées de 8h00
 1859 à 17h00. Les urines ont été collectées à 12h00 (4 h près le début de l'exposition) et les
 1860 concentrations urinaires mesurées par GC-MSD³⁸. Les concentrations atmosphériques dans l'air
 1861 ambiant ont aussi été mesurées par échantillonnage passif individuel. En utilisant l'information sur
 1862 le temps d'exposition (4 h), la durée entre la miction du matin et celle du midi (4 h) et les
 1863 concentrations dans l'air, les concentrations urinaires ont été simulées et comparées à celles
 1864 mesurées dans l'étude (figure 7). Les simulations du modèle avec réservoir vésical se rapprochaient
 1865 nettement plus des valeurs expérimentales que celles sans ce réservoir.

1866

1867

1868

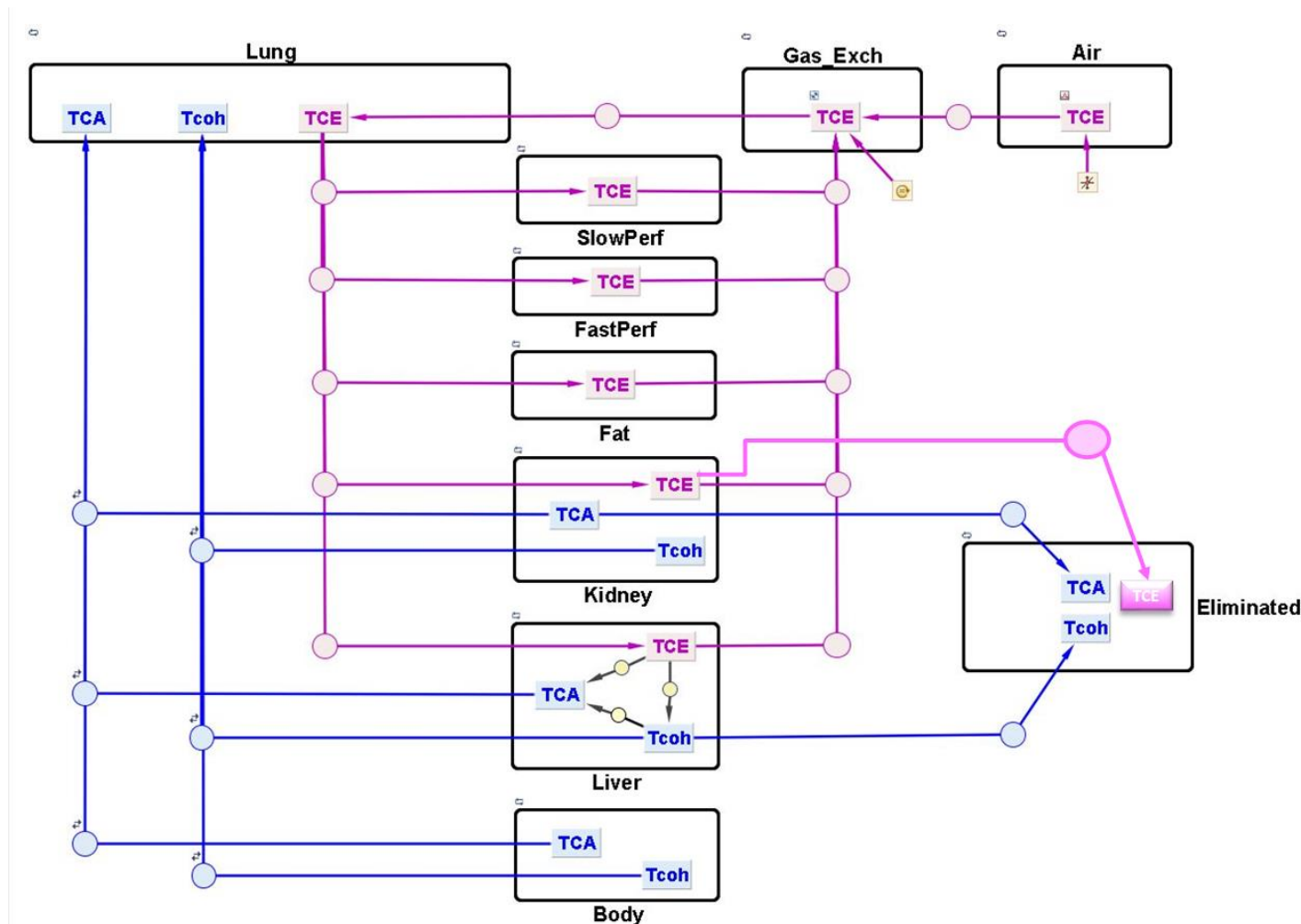
1869

1870

1871

1872

³⁸ Gas Chromatography/Mass Selective Detector soit chromatographie en Phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse en français



1873

1874

1875 **Figure 6 : Représentation conceptuelle du modèle PBPK du TCE modifiée par l'ajout de**
 1876 **l'excrétion urinaire du TCE inchangé.**

1877

1878 Additionnellement, des simulations ont été effectuées pour tenir compte d'un effort de 50 W et 100
 1879 W. Pour ce faire, les paramètres du modèle PBPK liés aux débits sanguins et à la ventilation
 1880 alvéolaire ont été modifiés tels que décrits dans le tableau 10. Ces simulations sont comparées aux
 1881 simulations au repos ainsi qu'aux valeurs de concentrations urinaires mesurées chez les travailleurs
 1882 (Imbriani *et al.* 2001) à différentes concentrations d'exposition. La majorité des valeurs
 1883 expérimentales se situent entre les simulations dans les conditions de repos et à 50 W d'effort
 1884 (Figure 7). Les auteurs de l'étude n'ont pas indiqué le niveau d'effort des travailleurs.

1885

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

Paramètre	Au repos ^a	50 W ^b	100 W ^b
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 ^c	157 ^c
Débit sanguin aux tissus faiblement perfusés (L/h)	74,6	525,0 ^d	812,2 ^d
Débit sanguin au reste du corps (L/h)	218,77	696,2 ^e	977,1 ^e

1886

^a Fisher *et al.* 1998.

1887

1888

1889

1890

1891

1892

1893

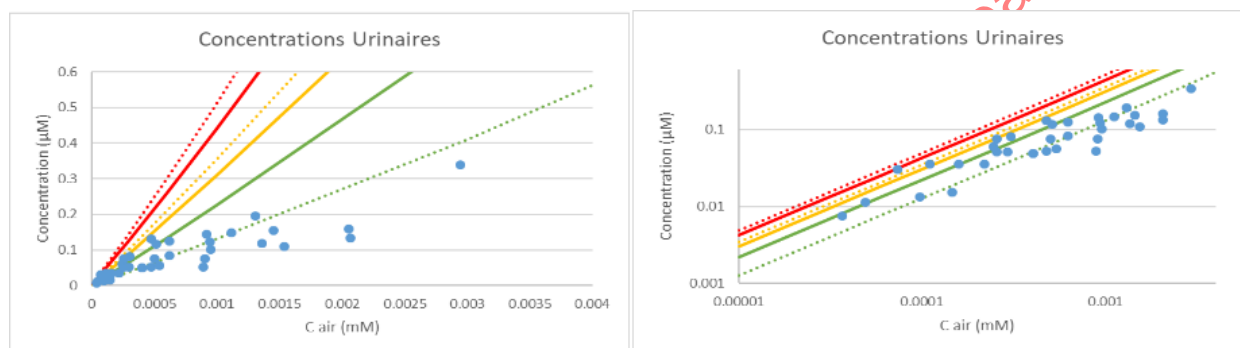
1894

^b 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).

^c Le facteur de changement est présumé être le même que celui des tissus richement perfusés.

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

^e Estimé comme étant égal au débit cardiaque moins les débits sanguins rénal et hépatique.



1895

1896

1897

1898

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

1899

1900

1901

1902

1903

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_{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.

1904

1905

1906

1907

1908

1909

1910

1911

Puisque la VLER-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 $10,01 \mu\text{g.L}^{-1}$ (repos et vidange toutes les 8 heures) et $20,16 \mu\text{g.L}^{-1}$ (effort de 100W et vidange toutes les 4 heures). Selon les informations disponibles, l'incertitude autour de la valeur de H_{cc} est relativement faible avec un coefficient de variation d'environ 10% de sa valeur entre 25 et 50°C (Heron *et al.* 1998).

1912 **Tableau 11. Concentrations urinaires de TCE simulées à la fin du poste de travail durant 5**
 1913 **journées de travail consécutives pour une exposition à 40 mg.m⁻³.** Des simulations ont été
 1914 effectuées en simulant une vidange vésicale (c.-à-d., miction complète) toutes les 8 heures, 4 heures
 1915 et 2 heures. Des efforts physiques de 50 W et 100 W ont aussi été simulés en présumant une miction
 1916 complète toutes les 4 heures.

Temps	[TCEu] (µg/L)				
	Vidange 8h	Vidange 4 h	Vidange 2h	Vidange 4h@50W	Vidange 4h@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

1917
 1918
 1919
 1920

Synthèse des concentrations de trichloroéthylène urinaire, 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 ⁻³ (ou 7 ppm)	Référence
M Arithmétique (MA) : 83,3 mg.m ⁻³ Moyenne géométrique (MG) : 44,0 mg.m ⁻³ (2,7 à 387,0) Prélèvements sur 4 h	MA : 11,0 mg.L ⁻¹ MG : 8 mg.L ⁻¹ (0,8 à 43,9) Premier jour de semaine Milieu de journée	[TCEu] (µg.L ⁻¹) = 0,081 [TCEatm] (mg.m ⁻³) + 4,27 (n = 49 ; r = 0,84)	7,51 µg.L ⁻¹	Imbriani <i>et al.</i> (2001)

Modélisation PBPk

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

1921
 1922

1923
1924
1925

Synthèse des concentrations d'acide trichlorocétique urinaire, 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 ⁻³ (ou 7 ppm)	Référence
MA : 83,3 mg.m ⁻³ (14 ppm) MG : 44,0 mg.m ⁻³ (7 ppm) (2,7 à 387,0) Prélèvements sur 4 h	MA : 21,6 mg.L ⁻¹ MG : 10,9 mg.L ⁻¹ (0,4 à 57,3) Premier jour de semaine Milieu de journée	[TCAu] (mg.g ⁻¹ cr) = 0,06 [TCEatm] (mg.m ⁻³) + 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 ⁻³ Selon les auteurs le moment de prélèvement n'était pas adapté	19,4 mg/g.cr	Imbriani <i>et al.</i> (2001)
8 à 60 ppm	NR	[TCAu] (mg.L ⁻¹) = 2,7 [TCEatm] (ppm) (n = 25 ; r = NR) Fin de poste ; fin de semaine	18,9 mg.g⁻¹ cr (26,5 mg.L ⁻¹)*	Ogata <i>et al.</i> (1987)
MA : 5 ppm (n = 5) Prélèvements sur 8 h	MA : 20,2 mg.L ⁻¹ Fin de semaine Fin de poste	[TCAu] (mg.L ⁻¹) = 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) Fin de poste ; fin de semaine	19,88 mg.L⁻¹ (14,2 mg.g ⁻¹ cr)*	Ikeda <i>et al.</i> (1972)
MA : 10 ppm (n = 6) Prélèvements sur 8 h	MA : 17,6 mg.L ⁻¹ Fin de semaine Fin de poste			

* valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L⁻¹ (Anses, 2017a)

1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934

1935
1936**Synthèse des concentrations de trichloroéthanol urinaire, 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 TCOHu pour une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m ⁻³ (ou 7 ppm)	Référence
Etudes de terrain				
8 à 60 ppm	NR	[TCOHu] (mg.L ⁻¹) = 4,0 [TCEatm] (ppm) (n = 25 ; r= NR) Fin de poste ; fin de semaine	28 mg.g⁻¹ cr (39 mg.L ⁻¹) (total : libre + conjugué)	Ogata <i>et al.</i> (1987)
MA : 5 ppm (n = 5) Prélèvements sur 8 h	MA : 24,9 mg.L ⁻¹ Fin de semaine Fin de poste	[TCOHu] (mg.L ⁻¹) = 5,57 [TCEatm] (ppm) + 4,4 (n = 51 ; régression réalisée à partir des moyennes des concentrations pour chaque « classe » d'exposition) Fin de poste ; fin de semaine	43,39 mg.L⁻¹ (31 mg.g ⁻¹ cr) (total : libre + conjugué)	Ikeda <i>et al.</i> (1972)
MA : 10 ppm (n = 6) Prélèvements sur 8 h	MA : 42,0 mg.L ⁻¹ Fin de semaine Fin de poste			

1937
1938

1939 4.3 Facteurs pouvant influencer les résultats

1940 Plusieurs organismes (ACGIH 2008 ; ATSDR 2014 ; SCOEL 2009 ; ECB 2004) évoquent des
 1941 différences au niveau de l'excrétion des métabolites du TCE (TCA et TCOH) selon le sexe. Les
 1942 publications citées en référence sont les suivantes : Nomiyama et Nomiyama (1971) ; Nomiyama et
 1943 Nomiyama (1974 a et b) ; Inoue et al. (1989) ; Fisher (1998).

1944 Dans une première étude sur volontaires, l'équipe de Nomiyama montre en 1971 des différences
 1945 liées au sexe. Une excrétion plus importante de TCA est observée chez les femmes pendant les
 1946 premières 24h qui suivent l'exposition. Concernant l'excrétion de TCOH, elle est plus importante
 1947 chez les hommes 12h après l'exposition puis cette prédominance s'inverse 4-5 jours après selon les
 1948 auteurs. Le ratio TCOH/TCA varie selon le sexe lors des premières 24 h suivant l'exposition, le ratio
 1949 étant plus élevé chez les hommes. Deux publications de la même équipe (Nomiyama et al. 1974 a
 1950 et b) montrent que les hommes excréteraient plus de TCE inchangé dans l'air expiré que les femmes
 1951 (pour une même exposition atmosphérique). Enfin, selon les résultats de l'étude de terrain d'Inoue
 1952 et al., les concentrations de TCOH sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes. En
 1953 revanche, selon ces auteurs, pour le TCA, les différences observées ne sont pas statistiquement
 1954 significatives. Ces études sont décrites plus en détails dans l'annexe 1.

1955

1956 La question de l'influence du sexe sur les niveaux d'IBE a également été investiguée sous l'angle
 1957 de la modélisation PBPK. Le modèle PBPK du TCE modifié pour l'excrétion urinaire du TCE
 1958 inchangé a également été paramétré pour la femme. Les valeurs des paramètres pour la femme
 1959 étaient disponibles dans la publication de Fisher et al. 1998. Les valeurs utilisées sont dans les
 1960 tableaux 12-13.

1961

1962 **Tableau 12. Valeurs des paramètres physiologiques de l'homme et la femme¹ pour la**
 1963 **modélisation toxicocinétique à base physiologique du TCE et de ces métabolites.**

Compartiments Tissulaires	Homme				Femme			
	Volume		Débits		Volume		Débit	
	% PC ²	L	% Qc ³	L/h	% PC ²	L	% Qc ³	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 ⁴	92.0	65.4	56.3	218.8	92.0	59.8	68.3	277.2
Lung	1.4	1.0	100.0	388.6	1.4	0.9	100.0	405.9
Ventilation				455.2				414.1

1964

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

1965

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

1966

³. Qc signifie débit cardiaque.

1967

⁴. Compartiment

1968

1969

1970

1971

1972

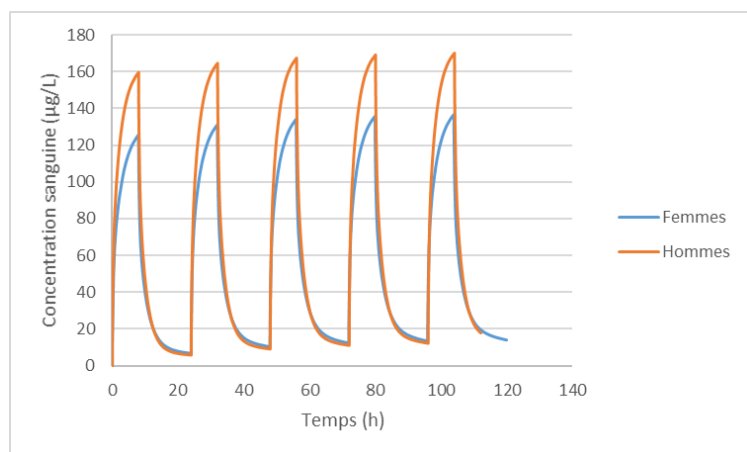
1973
1974**Tableau 13 Valeurs des coefficients de partage du TCE et de ces métabolites chez les l'homme et la femme¹**

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.

1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982

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).



1983

1984

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

1985

1986

1987

1988

1989

1990

1991

1992

1993

1994

1995

1996

1997

1998

1999

2000

2001

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.

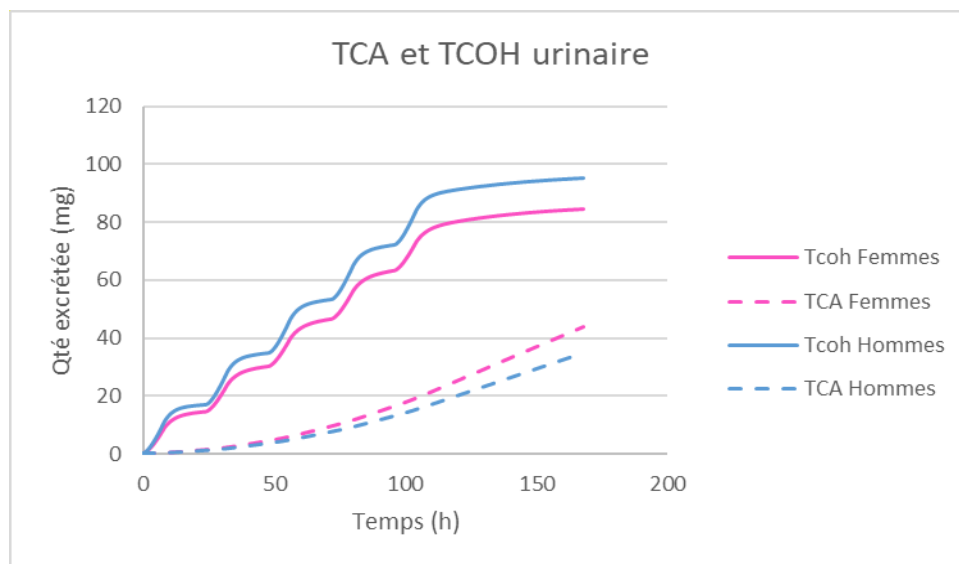
Étant donné que pour une même concentration d'exposition, les concentrations urinaires de TCE inchangé sont les mêmes entre les sexes et que la femme aurait des concentrations sanguines moindres d'environ 25%, une VLB de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de TCE dans l'urine serait protectrice à la fois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

2002
2003
2004
2005
2006
2007

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] (µg/L)	
	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

2008
2009



Pas référencer

2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017

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	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
Tabac	NR
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	<p>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 les femmes. Ces différences sont significatives essentiellement après le premier jour d'exposition (Nomiyama et Nomiyama, 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>

2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026

2027

4.4 Modalités de prélèvements

IBE	TCE urinaire	TCA urinaire	TCOH urinaire
Moment du prélèvement	FP (jour indifférent)	FS FP	FS FP
Matrice de prélèvement	Urines	Urines	Urines
Méthode de prélèvement	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.
Précautions, conservation, transport des prélèvements	Effectué dans une atmosphère propre. Prévenir les risques de contamination biologique 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.	Conservation de l'échantillon au minimum au réfrigérateur (4°C), idéalement à -20°C Transport à température réfrigérée (4°C impératif, idéalement -20°C), tube plein.	Conservation de l'échantillon au minimum au réfrigérateur (4°C), idéalement à -20°C Transport à température réfrigérée (4°C impératif, idéalement -20°C), tube plein.

2028

2029

5 Biométrie

TCE URINAIRE	
Méthode analytique	
Technique d'analyse	Chromatographie en phase gazeuse avec injection de l'espace de tête et détection par spectrométrie de masse (HS-GC-MS)
Références bibliographiques	Imbriani <i>et al.</i> 2001 Poli D <i>et al.</i> (2005)
Sensibilité	Limite de quantification (LQ) : 0,1 µg.L ⁻¹ (Imbriani <i>et al.</i> , 2001) LQ : 0,005 µg.L ⁻¹ (Poli D <i>et al.</i> , 2005)
Fidélité	Coefficient de variation (CV) : 7,9 % à [C] = 15 µg.L ⁻¹
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

2030

2031

TCA URINAIRE			
Méthodes analytiques			
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 4
Technique d'analyse	Chromatographie en phase gazeuse avec injection de l'espace de tête et détection par spectrométrie de masse (HS-GC-MSD)	Chromatographie en phase gazeuse et détection par capture d'électron (GC-ECD)	Chromatographie liquide à haute performance avec détection par spectrométrie de masse en tandem (EI-HPLC-MS/MS)
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		LQ : 0,1 mg.L ⁻¹ (Breimer <i>et al.</i> 1974) . LQ : 0,139 mg.L ⁻¹ (Singthong <i>et al.</i> 2015) LQ : 5 mg.L ⁻¹ (UCL, 2018)	LD : 0,5 mg.L ⁻¹
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)		

2032

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

2033

2034 **6 Construction des valeurs limites biologiques et** 2035 **choix de valeurs biologiques de référence**

2036 Dans le rapport d'expertise collective VLEP du TCE, le CES a estimé que cette substance devait
2037 être considérée comme un cancérogène sans seuil. En l'absence de données suffisamment
2038 robustes et adéquates, le CES VLEP a établi une VLEP-8h pragmatique de 40 mg.m^{-3} (soit 7 ppm)
2039 sur un autre effet que le cancer (la néphrotoxicité³⁹). Le CES a également considéré que de courtes
2040 expositions à des pics de forte intensité pouvaient entraîner des effets sur le système nerveux
2041 central. Par conséquent, en l'absence de données quantifiées, il a recommandé de ne pas dépasser
2042 la valeur de 5 fois la VLEP-8h sur une durée de 15 minutes. Enfin, la mention « peau » a été attribuée
2043 afin de prévenir d'éventuels effets systémiques. En effet, il existe des données quantitatives
2044 indiquant la possibilité d'une contribution substantielle à l'exposition professionnelle de la voie
2045 cutanée par rapport à l'inhalation.

2046 **6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence** 2047 **retenues**

2048 Les études de terrain n'ont pas permis d'établir une relation dose-réponse entre les concentrations
2049 de TCEu, TCAu et TCOHu et les effets sanitaires (néphrotoxicité ou neurotoxicité). Par conséquent,
2050 il a donc été décidé de prendre en compte les études mettant en relation les concentrations
2051 atmosphériques de TCE et les concentrations urinaires des IBE retenus et de construire des VLB
2052 pragmatiques basées sur une exposition à la VLEP-8h.

2053

2054 **6.1.1 TCE urinaire** 2055

2056 Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

2057 Le TCEu est un indicateur spécifique qui présente l'avantage de ne pas nécessiter de prélèvement
2058 invasif.

2059 Une seule étude de terrain (Imbriani *et al.* 2001) a permis d'établir une bonne corrélation entre les
2060 concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de TCE. Sur la base des résultats de
2061 cette étude, la concentration urinaire de TCE en milieu de poste début de semaine pour une
2062 exposition à la VLEP-8h (40 mg.m^{-3}) est de $7,5 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$.

2063 Par ailleurs, le modèle de Fisher *et al.* de 1998 (dernière version validée chez l'humain) qui permet
2064 de relier les concentrations atmosphériques de TCE et les concentrations de plusieurs IBE a été
2065 retenu pour la construction d'une VLB. Le modèle, tel que publié, ne permet pas de prédire les
2066 variations de TCEu. Il a donc été modifié pour prédire les concentrations urinaires avec et sans
2067 réservoir vésical chez l'homme. L'adaptation du modèle à une exposition à la VLEP-8h de 40 mg.m^{-3}
2068 (7 ppm) pendant 8h avec un exercice physique de 50 ou 100 W et différents temps entre les
2069 vidanges vésicales conduit à des concentrations urinaires de TCE en fin de poste variant entre 10
2070 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (repos et vidange toutes les 8 heures) et $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ (effort de 100W et vidange toutes les 4
2071 heures). Les résultats issus de la modélisation concordent avec ceux issus de l'étude de terrain
2072 disponible.

³⁹ Effet critique retenu : caryocytomégalie des cellules tubulaires

2073 En raison des différences sur les concentrations de TCE ou de ces métabolites selon le sexe
2074 rapportée dans la littérature, le modèle PBPK du TCE modifié a également été paramétré pour la
2075 femme. Une simulation d'une semaine d'exposition au travail (8h/j) à 7 ppm de TCE (scénario sans
2076 effort physique) a été effectuée pour chaque sexe. Les résultats suggèrent que, pour une même
2077 exposition, l'homme présentera des concentrations sanguines en fin de poste d'environ 25% plus
2078 élevées que la femme. En revanche, les concentrations urinaires simulées de TCE inchangé étaient
2079 pratiquement identiques pour les deux sexes.

2080 Ainsi, une concentration urinaire de TCE de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ dans des échantillons en fin de poste quelle
2081 que soit la journée de travail de la semaine est retenue pour la construction d'une VLB basée sur
2082 une exposition à la VLEP-8h. Cette valeur est protectrice à la fois pour la femme et l'homme.

2083 Proposition de valeur biologique de référence (VBR)

2084 Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de TCE sur de grands effectifs
2085 en population générale. Ainsi, par défaut, l'étude de Poli et al. 2005 réalisée chez 120 sujets adultes
2086 de la population générale italienne (de la ville de Parme) peut être retenue pour la proposition d'une
2087 VBR. Dans cette étude, 72% des échantillons urinaires étaient associés à une concentration
2088 quantifiable de TCE et la moyenne des concentrations de TCE était de $0,22 \mu\text{g.L}^{-1}$ (gamme de
2089 concentration : $0,02 - 3,64 \mu\text{g.L}^{-1}$). A partir de la médiane et de la gamme de concentration, il est
2090 possible d'estimer par calcul le 95ème percentile (P95) sous hypothèse d'une distribution
2091 lognormale. Le calcul conduit à un 95ème percentile de $2,3 \mu\text{g.L}^{-1}$ arrondi à **$2,5 \mu\text{g.L}^{-1}$** . Cette
2092 concentration est retenue comme VBR.

2093 **6.1.2 TCA urinaire**

2094

2095 Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

2096 Bien que les études de terrain d'Ogata *et al.* 1987 et d'lkeda *et al.* 1972 présentent des limites
2097 (notamment au niveau de l'estimation des concentrations atmosphériques), elles donnent des
2098 résultats proches et permettent d'estimer la concentration de TCAu résultant d'une exposition à la
2099 VLEP-8h de 40 mg.m^{-3} à $16,5 \text{ mg.g}^{-1}$ de créatinine ou $23,2 \text{ mg.L}^{-1}$ en calculant la moyenne des
2100 concentrations issues de chaque étude⁴⁰. L'étude d'Imbriani *et al.* (2001) n'est pas retenue en raison
2101 d'une très mauvaise corrélation entre les niveaux atmosphériques et urinaires, d'une ordonnée à
2102 l'origine très élevée dans l'équation de la droite de régression et du moment de prélèvement qui
2103 n'est pas adapté (début de semaine milieu de poste).

2104 La VLB pragmatique recommandée pour le TCAu sur un prélèvement en fin de semaine fin de poste
2105 est arrondie à 15 mg.g^{-1} de créatinine ou 21 mg.L^{-1} .

2106

2107 Proposition de valeur biologique de référence (VBR)

2108 Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de TCA sur de grands effectifs
2109 en population générale. Ainsi, par défaut, l'étude de Bevan *et al.* 2013 réalisée chez 436 sujets
2110 adultes de la population générale anglaise (Royaume-Uni) est retenue pour la proposition d'une
2111 VBR.

2112 Le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires mesurées de TCA des sujets de
2113 cette étude est de $8,7 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ou $8,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ (50 % des prélèvements < LOD de 3 nM).
2114 Cette concentration est retenue comme VBR. Il est à noter cependant que cette valeur représente

⁴⁰ Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de $1,4 \text{ g.L}^{-1}$ (Anses, 2017a)

2115 23% de la VLB présentée plus haut. Or, compte tenu que les concentrations atmosphériques de
2116 TCE dans l'environnement général⁴¹ sont habituellement de plusieurs ordres de grandeur inférieures
2117 à la VLEP de 40 mg.m⁻³ qui a servi de base à l'élaboration de la VLB, il est possible que cette VBR
2118 ne soit pas vraiment représentative de la population générale française. Il s'agit toutefois de la seule
2119 valeur disponible en population non professionnellement exposée au moment de la rédaction de ce
2120 rapport.

2121 6.1.3 TCOH urinaire

2122 Elaboration d'une valeur limite biologique (VLB)

2123 Bien que les études de terrain d'Ogata *et al.* 1987 et d'lkeda *et al.* 1972 présentent des limites
2124 (notamment au niveau de l'estimation des concentrations atmosphériques), elles donnent des
2125 résultats proches et permettent d'estimer la concentration de TCOHu résultant d'une exposition à la
2126 VLEP-8h de 40 mg.m⁻³ à 41 mg.L⁻¹ ou 29,5 mg.g⁻¹ de créatinine en calculant la moyenne des
2127 concentrations issues de chaque étude⁴². La VLB pragmatique recommandée pour le TCOHu sur
2128 un prélèvement en fin de semaine fin de poste est arrondie à 30 mg.g⁻¹ de créatinine ou 40 mg.L⁻¹.

2129 Proposition de valeur biologique de référence (VBR)

2130 En l'absence de données dans la population générale, il n'a pas été possible de recommander de
2131 valeurs biologiques de référence pour le TCOH urinaire.

2132 6.1 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements 2133 biologiques pour chaque IBE retenu

2134 Les prélèvements doivent être réalisés en dehors du lieu de travail, dans un local non pollué, après
2135 lavage des mains, douche et changement de vêtement pour éviter la contamination externe des
2136 échantillons par du trichloréthylène.

2137 Quel que soit l'IBE analysé, les échantillons seront prélevés dans des flacons en verre « headspace »
2138 (espace de tête) qui seront immédiatement scellés afin de limiter l'évaporation⁴³. Les échantillons
2139 doivent être conservés au réfrigérateur (+4°C), température à laquelle ils ont une stabilité ≥ 7 jours
2140 pour le TCA et ≥ 15 jours pour le TCOH (UCL, 2018).

2141 Le transport des échantillons doit être réalisé au minimum à +4°C et idéalement à -20°C.

2142 6.2 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

2143 L'absorption de TCE est influencée par la charge physique. La consommation d'alcool, la prise de
2144 certains médicaments ou la co-exposition à certaines substances peuvent moduler le métabolisme
2145 du TCE et ainsi être une source d'interférence dans l'interprétation des résultats de la mesure. Des
2146 différences en fonction du sexe ont également été rapportées en ce qui concerne l'excrétion urinaire
2147 des métabolites de TCE.

⁴¹ Le 95^{ème} percentile des concentrations en trichloroéthylène est de 7,3 µg.m⁻³ selon les résultats de la campagne nationale dans les logements français entre 2003 et 2005 (OQAI 2006)

⁴² Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L⁻¹ (Anses, 2017a)

⁴³ Concerne essentiellement le TCE

2148 **7 Conclusions**

2149

2150 Les valeurs limites biologiques (VLB) proposées pour le suivi de l'exposition professionnelle au
2151 trichloroéthylène sont :

2152

2153 **Trichloroéthylène urinaire (fin de poste)**

2154 VLB basée sur un effet sanitaire : Non

2155 VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m⁻³ ou 7 ppm) : **10 µg.L⁻¹**

2156 Valeur Biologique de Référence (VBR) : **2,5 µg.L⁻¹**

2157

2158 **Acide trichloroacétique urinaire (fin de semaine fin de poste)**

2159 VLB basée sur un effet sanitaire : Non

2160 VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m⁻³ ou 7 ppm) : **15 mg.g⁻¹ de creat**
2161 **ou 21 mg.L⁻¹** (valeur calculée)⁴⁴

2162 Valeur Biologique de Référence (VBR) : **9 µg.g⁻¹ de créatinine ou 8 µg.L⁻¹** (valeur mesurée)

2163

2164 **Trichloroéthanol urinaire (fin de semaine fin de poste)**

2165 VLB basée sur un effet sanitaire : Non

2166 VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m⁻³ ou 7 ppm) : **30 mg.g⁻¹ de**
2167 **créatinine ou 40 mg.L⁻¹**(valeur calculée)⁴⁴

2168 Valeur Biologique de Référence (VBR) : /

2169

2170 Ces valeurs biologiques ne permettent pas de prévenir les effets cancérigènes du TCE en milieu
2171 professionnel.

2172

2173

2174

⁴⁴ Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L⁻¹ (Anses, 2017a)

2175 **8 Bibliographie**

- 2176 ACGIH. (2008). Trichloroethylene in 'Threshold limit values for chemical substances and physical agents and
2177 biological exposure indices'. 7th ed. (American Conference of Industrial Hygienists: Cincinnati, United States).
2178 17 p.
- 2179 Anttila A, Pukkala E, Sallmén M, Hernberg S, Hemminki K. (1995). Cancer incidence among Finnish workers
2180 exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Environ Med.* 1995 Jul;37(7):797-806.
- 2181 Anses. (2017a). Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents
2182 chimiques en milieu professionnel. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement
2183 et le travail, France). 142 p.
- 2184 Anses. (2017b). Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur
2185 le lieu de travail pour le trichloroéthylène. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation,
2186 l'environnement et le travail, France). 156 p.
- 2187 Anses. (2018). Proposition de VTR par voie respiratoire pour le trichloroéthylène. (Agence nationale de
2188 sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 196 p.
- 2189 Astrand, I. and P. Ovrum, Exposure to trichloroethylene I. Uptake and distribution in man. *Scand J Work
2190 Environ Health*, 1976. 2(4): p. 199-211.
- 2191 ATSDR. (2014). Draft. Toxicological Profile for Trichloroethylene. Atlanta: Agency for Toxic Substances and
2192 Disease Registry, 472 p.
- 2193 Axelson O, Seldén A, Andersson K, Hogstedt C. (1994). Updated and expanded Swedish cohort study on
2194 trichloroethylene and cancer risk. *J Occup Med.* 1994 May;36(5):556-62.
- 2195 Bartonicek, V., Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects. *Br J Ind Med*,
2196 1962. 19: p. 134-41.
- 2197 Barton HA, Clewell HJ 3rd. Evaluating noncancer effects of trichloroethylene: dosimetry, mode of action, and
2198 risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2000 May;108 Suppl 2:323-34.
- 2199 Bernauer, U., et al., Biotransformation of trichloroethene: dose-dependent excretion of 2,2,2-trichloro-
2200 metabolites and mercapturic acids in rats and humans after inhalation. *Arch Toxicol*, 1996. 70(6): p. 338-46.
- 2201 Bevan, R., Jones, K., Cocker, J., Assem, F.L., Levy, L.S. Reference ranges for key biomarkers of chemical
2202 exposure within the UK population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216 (2013)
2203 170– 174.
- 2204 Birner, G., et al., Nephrotoxic and genotoxic N-acetyl-S-dichlorovinyl-L-cysteine is a urinary metabolite after
2205 occupational 1,1,2-trichloroethene exposure in humans: implications for the risk of trichloroethene exposure.
2206 *Environ Health Perspect*, 1993. 99: p. 281-4.
- 2207 Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. (1998). Mortality and cancer incidence of aircraft
2208 maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow
2209 up. *Occup Environ Med.* 1998 Mar;55(3):161-71.
- 2210 Boice J.D., Jr., Marano D.E., Fryzek J.P., Sadler C.J. and McLaughlin J.K. (1999) - Mortality among aircraft
2211 manufacturing workers. *Occup Environ Med*, 56, 9, 581-597.
- 2212 Boice JD Jr, Marano DE, Cohen SS, Mumma MT, Blot WJ, Brill AB, Fryzek JP, Henderson BE, McLaughlin
2213 JK. (2006). Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. *J Occup Environ
2214 Med.* 2006 Oct;48(10):1070-92.
- 2215 Bolt , H.M. (2012). Trichloroethene, Addendum [BAT Value Documentation, 2005]. The MAK Collection for
2216 Occupational Health and Safety. 132–137.

- 2217 Breimer, D., HCJ. Ketalaars, JM. van Rossum, Gas chromatographic determination of chloral hydrate,
2218 trichloroethanol and trichloroacetic acid in blood and in urine employing head-space analysis. J Chromatog,
2219 1974. 88: p. 55-63.
- 2220 Brüning T, Sundberg AG, Birner G, Lammert M, Bolt HM, Appelkvist EL, Nilsson R, Dallner G. (1999).
2221 Glutathione transferase alpha as a marker for tubular damage after trichloroethylene exposure. Arch Toxicol.
2222 1999 Jun-Jul;73(4-5):246-54.
- 2223 Calafat AM, Kuklennyik Z, Caudill SP, Asley DA (2003). Urinary levels of trichloroacetic acid, a disinfection by-
2224 product in chlorinated drinking water, in a human reference population. Environ Health Perspect 111:151–154.
- 2225 CDC. 2018. "Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, March
2226 2018, Volume One". US. Department of Health and Human Services. p 656
- 2227 CIRC. (2014). Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. Volume 106. IARC
2228 Monographs of carcinogenic risks to humans. (Centre International de Recherche sur le Cancer, France). 525
2229 p.
- 2230 Charbotel B, Fevotte J, Hours M, Martin JL, Bergeret A. (2006). Case-control study on renal cell cancer and
2231 occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. Ann Occup Hyg. 2006
2232 Nov;50(8):777-87.
- 2233 Chiu WA, Okino MS, Evans MV. 2009. Characterizing uncertainty and population variability in the
2234 toxicokinetics of trichloroethylene and metabolites in mice, rats, and humans using an updated database,
2235 physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, and Bayesian approach. Toxicol Appl Pharmacol
2236 241(1):36-60.
- 2237 Christensen JM, Rasmussen K, Koppen B. 1988. Automatic headspace gas chromatographic method for the
2238 simultaneous determination of trichloroethylene and metabolites in blood and urine. J Chromatogr 442:317-
2239 323
- 2240 Clewell, H.J., 3rd, et al., Development of a physiologically based pharmacokinetic model of trichloroethylene
2241 and its metabolites for use in risk assessment. Environ Health Perspect, 2000. 108 Suppl 2: 283-305.
- 2242 Clewell, H.J., T.R. Covington, J.W. Fisher, W.A. Chiu, J.C. Lipscomb, Development of a Physiologically-Based
2243 Pharmacokinetic Model of Trichloroethylene and Its Metabolites for Use in Risk Assessment. 2004: p. Report
2244 prepared for U.S. Air Force. U.S. Air Force / U.S. Environmental Protection Agency.
- 2245 Commission européenne (CE) European Union (2004) Risk Assessment Report for trichloroethylene, CAS
2246 No: 79-01-6, EINECS No: 201-167-4, European Union, European Chemicals Bureau, Existing Chemicals.
2247 Joint Research Center. EUR 21057EN. 1st Priority List. Volume 31. Final Report. United Kingdom. Consultable
2248 sur le site : <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>
- 2249 Connell SJ, Hollis S, Tieszen KL, McMurray JR, Dorman TL. Gender and the clinical usefulness of the albumin:
2250 creatinine ratio. Diabet Med. 1994.11(1):32-6.
- 2251 Delinsky, A.D., J.V. Bruckner, and M.G. Bartlett, A review of analytical methods for the determination of
2252 trichloroethylene and its major metabolites chloral hydrate, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid. Biomed
2253 Chromatogr, 2005. 19(8): p. 617-39.
- 2254 Deutsche Forschungsgemeinschaft. (2011). Addendum to trichloroethylene [BAT Value documentation 2011]
2255 . Wiley-VCH: Weinheim, Ge.
- 2256 Domino, M.M., B. V. Pepich, D. J. Munch, P. S. Fair, Y. Xie, EPA Method 552.3: Determination of Haloacetic
2257 Acids and Dalapon in Drinking Water by Liquid-Liquid Microextraction, Derivatization and Gas
2258 Chromatography with Electron Capture Detection, Revision 1.0. 2003: p. US Environmental Protection
2259 Agency: Cincinnati, OH.
- 2260 Ertle, T., et al., Metabolism of trichloroethylene in man. I. The significance of trichloroethanol in long-term
2261 exposure conditions. Arch Toxikol, 1972. 29(3): 171-88.

- 2262 Fernandez, J.G, Humbert, B.E, Droz P.O. et J.R. Caperos. Exposition au trichloroéthylène, bilan de
2263 l'absorption, de l'excrétion et du métabolisme sur des sujets humains. Archives des maladies professionnelles,
2264 de médecine du travail et de la sécurité sociale (Paris) 1975, 36 N° 7-8 juillet-aout p 397-407.
- 2265 Fernandez, J.G., et al., Trichloroethylene exposure. Simulation of uptake, excretion, and metabolism using a
2266 mathematical model. Br J Ind Med, 1977. 34(1): p. 43-55.
- 2267 FIOH. (2012). Biomonitoring of exposure to chemicals – Guideline for specimen collection 2011-2012. (Finnish
2268 Institute of Occupational Health: Helsinki, Finland). 62 p.
- 2269 Fisher J.W., Mahle D., Abbas R. 1998. A human physiologically based pharmacokinetic model for
2270 trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and free trichloroethanol. Toxicol Appl Pharmacol
2271 152(2):339-359.
- 2272 Franks SJ, Spendiff MK, Cocker J, Loizou GD. Physiologically based pharmacokinetic modelling of human
2273 exposure to 2-butoxyethanol. Toxicol Lett. 2006 Apr 10;162(2-3):164-73.
- 2274 Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H. (1983). Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. Ind
2275 Health. 1983;21(4):243-54.
- 2276 Green, T., et al., Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to
2277 trichloroethylene. Occup Environ Med, 2004. 61(4): p. 312-7.
- 2278 Hack CE, Chiu WA, Jay Zhao Q, et al. 2006. Bayesian population analysis of a harmonized physiologically
2279 based pharmacokinetic model of trichloroethylene and its metabolites. Regul Toxicol Pharmacol 46(1):63-83.
- 2280 Hajimiragha, H., Ewers, U., Jansen-Rosseck, R., and A Brockhaus. Human exposure to volatile halogenated
2281 hydrocarbons from the general environment. Int Arch Occup Environ Health (1 986) 58:141-150.
- 2282 Henschler D, Romen W, Elsässer HM, Reichert D, Eder E, Radwan Z. (1980). Carcinogenicity study of
2283 trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species. Arch Toxicol. 1980 Feb;43(4):237-48.
- 2284 Henschler D, Vamvakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, Thomas B, Ulm K. (1995). Increased incidence
2285 of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. Arch Toxicol. 1995;69(5):291-
2286 9.
- 2287 Heron, G., Christensen, T. H., and Enfield, C. G.: Henry's law constant for trichloroethylene between 10 and
2288 95 °C, Environ. Sci. Technol., 32, 1433-1437, 1998
- 2289 IFA. (2013). trichloroethylene. In 'GESTIS – International limit values for chemical agents'. (Institut für
2290 Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung: Sankt Augustin, Germany). Available on
2291 website http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/limit_values/index.jsp consulted sept 04th 2013.
- 2292 Ikeda, M., et al., Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a
2293 measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. Br J Ind Med, 1972. 29(3): p. 328-33.
- 2294 Ikeda M. et Imamura T. (1973). Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene. Int. Arch.
2295 Arbeitmed. 31, 209-224.
- 2296 Imbriani, M., et al., Trichloroethylene in urine as biological exposure index. Ind Health, 2001. 39(3): p. 225-30.
- 2297 Inoue O, Seiji K, Kawai T, et al. 1989. Relationship between vapor exposure and urinary metabolite excretion
2298 among workers exposed to trichloroethylene. Am J Ind Med 15:103-110.
- 2299 INERIS (2005) Fiche de données toxicologiques et environnementales – Trichloroéthylène (INERIS–DRC-01-
2300 25590-00DR039.doc Version 3.2). Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques.
- 2301 INRS (2011) Fiche toxicologique Trichloroéthylène FT22. Disponible en ligne :
2302 http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_22
- 2303 INRS. (2018). Trichloroethylene. Base Biotox. (Institut National de Recherche et de Sécurité: Paris, France).
2304 <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html> Consulté en octobre 2018.

- 2305 IRSST. (2010). Revue sélective de la littérature (1995 à 2009) sur la cancérogénicité du trichloroéthylène.
2306 Rapport R 654. 81 p.
- 2307 IRSST. (2012). Guide de surveillance biologique de l'exposition. 7th ed. (Institut de Recherche Robert-Sauvé
2308 en Santé: Montréal, Québec). 107 p.
- 2309 Kaneko, T., Wang, P.Y., Sato, A. Metabolism of trichloroethylene in man. III Interactions of trichloroethylene
2310 and Ethanol. Arch. Toxicol. 33, 173-189 (1975).
- 2311 Kezic, S., et al., Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. Int Arch Occup Environ Health,
2312 2000. 73(6): p. 415-22.
- 2313 Kezic, S., et al., Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers. Aihaj, 2001. 62(1):
2314 p. 12-8.
- 2315 Kimmerle, G. and A. Eben, Metabolism, excretion and toxicology of trichloroethylene after inhalation. 2.
2316 Experimental human exposure. Arch Toxikol, 1973. 30(2): p. 127-38.
- 2317 Kumagai S, Matsunaga I, Tabuchi T (1998). Effects of variation in exposure to airborne acetone and difference
2318 in work load on acetone concentrations in blood, urine, and exhaled air. Am Ind Hyg Assoc J. 59(4):242-51.
- 2319 Lapare, S., R. Tardif, and J. Brodeur, Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of
2320 organic solvents in alveolar air. II. 1,1,1-Trichloroethane and trichloroethylene. Int Arch Occup Environ Health,
2321 1995. 67(6): p. 375-94.
- 2322 Lash, L.H., Chiu, W.A., Guyton, K.Z. and I. Rusyn. Trichloroethylene biotransformation and its role in
2323 mutagenicity, carcinogenicity and target organ toxicity. Mutat Res Rev Mutat Res. 2014 Oct-Dec;762:22-36.
2324 Review.
- 2325 Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, Perino G. (1988). Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene
2326 administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. Ann N Y Acad Sci.
2327 1988;534:316-42.
- 2328 Monster, A.C., G. Boersma, and W.C. Duba, Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteers, influence of
2329 workload and exposure concentration. Int Arch Occup Environ Health, 1976. 38(2): p. 87-102.
- 2330 Monster, A.C. and G. Boersma, Simultaneous determination of trichloroethylene and metabolites in blood and
2331 exhaled air by gas chromatography. Int Arch Occup Environ Health, 1975. 35(2): p. 155-63.
- 2332 Monster, A.C., G. Boersma, and W.C. Duba, Kinetics of trichloroethylene in repeated exposure of volunteers.
2333 Int Arch Occup Environ Health, 1979. 42(3-4): p. 283-92.
- 2334 Moore LE, Boffetta P, Karami S, Brennan P, Stewart PS, Hung R, Zaridze D, Matveev V, Janout V, Kollarova
2335 H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Gromiec J, Holcatova I, Merino M, Chanock
2336 S, Chow WH, Rothman N. (2010) Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence
2337 of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. Cancer Res. 2010 Aug 15;70(16):6527-36.
- 2338 Muller, G., M. Spassovski, and D. Henschler, Trichloroethylene exposure and trichloroethylene metabolites in
2339 urine and blood. Arch Toxikol, 1972. 29(4): p. 335-40.
- 2340 Muller, G., M. Spassovski, and D. Henschler, Metabolism of trichloroethylene in man. II. Pharmacokinetics of
2341 metabolites. Arch Toxicol, 1974. 32(4): p. 283-95.
- 2342 Muller, G., M. Spassowski, and D. Henschler, Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of
2343 trichloroethylene and ethanol. Arch Toxicol, 1975. 33(3): p. 173-89.
- 2344 Munch, J.W., USEPA Method 524.2: Measurement of Purgable Organic Compounds in Water by Capillary
2345 Column Gas Chromatography / Mass Spectrometry, Revision 4.1. 1995: p. US Environmental Protection
2346 Agency: Cincinnati, OH.
- 2347 Murata K., Inoue O., Akutsu M., et Iwata T. (2010). Neuromotor effects of short-term and long-term exposures
2348 to trichloroethylene in workers. Am J Ind Med. 53: 915-921

- 2349 Nakai, J.S., et al., Penetration of chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene through human skin. *J*
2350 *Toxicol Environ Health A*, 1999. 58(3): p. 157-70.
- 2351 Nomiya K. Estimation of trichloroethylene exposure by biological materials. *Int Arch Arbeitsmed*, 1971. 27:
2352 p. 281-292.
- 2353 Nomiya K. and H. Nomiya, Metabolism of trichloroethylene in human. Sex difference in urinary excretion
2354 of trichloroacetic acid and trichloroethanol. *Int Arch Arbeitsmed*, 1971. 28(1): p. 37-48.
- 2355 Nomiya K. and H. Nomiya, Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-
2356 hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed*, 1974. 32(1): p. 85-
2357 91.
- 2358 Nomiya K. and H. Nomiya, Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Int*
2359 *Arch Arbeitsmed*, 1974. 32(1): p. 75-83.
- 2360 Nomiya K. et Nomiya H. (1977). Dose-response relationship for trichloroethylene in man. *Int Arch Occup*
2361 *Environ Health*. 39: 237-248.
- 2362 NRC. (2006). *Assessing the Human Health Risks of Trichloroethylene: Key Scientific Issues*. Washington, D.C.
2363 : National Research Council of the National Academies Press, 426 p.
- 2364 National research Council (2010) Appendix A. PBPK modeling-based derivation of AEGL values for toluene.
2365 In: *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals, Volume 9*. Washington, DC : National
2366 Academies Press. Pp: 406-438
- 2367 NTP. (2015). Report on carcinogens. Monograph on trichloroethylene. US : National Toxicology Program, 406
2368 p.
- 2369 Ogata M, Shimada Y, Taguchi T (1987). A new microdetermination method used in an analysis of the excretion
2370 of trichloro-compounds in the urine of workers exposed to trichloroethylene vapour. *Industrial health*, 1987, 25,
2371 103-112.
- 2372 Ogata M, Takatsuka Y, Tomokuni K. Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed
2373 to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med*. 1971 Oct;28(4):386-91.
- 2374 Poet, T.S., et al., Assessment of the percutaneous absorption of trichloroethylene in rats and humans using
2375 MS/MS real-time breath analysis and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Toxicol Sci*, 2000.
2376 56(1): p. 61-72.
- 2377 Poli D, Manini P, Andreoli R, Franchini I, Mutti A. Determination of dichloromethane, trichloroethylene and
2378 perchloroethylene in urine samples by headspace solid phase microextraction gas chromatography-mass
2379 spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005;820(1):95-102
- 2380 Raaschou-Nielsen O, Hansen J, McLaughlin JK, Kolstad H, Christensen JM, Tarone RE, Olsen JH. (2003).
2381 Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study. *Am J Epidemiol*.
2382 2003 Dec 15;158(12):1182-92.
- 2383 Ramsey JC, Andersen ME. 1984. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of
2384 styrene in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 73:159-175.
- 2385 Rasmussen, K., C.H. Brogren, and S. Sabroe. (1993). Subclinical affection of liver and kidney function and
2386 solvent exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 64(6): p. 445-8.
- 2387 Rastkari, N., Yunesian, M., & Ahmadkhaniha, R. (2011). Exposure assessment to trichloroethylene and
2388 perchloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Bulletin of environmental contamination and*
2389 *toxicology*, 86(4), 363-367.
- 2390 Santé Canada. 2017. 4ème rapport sur la biosurveillance humaine de substances chimique de
2391 l'environnement au Canada. (Santé Canada, Ottawa). 239 p.

- 2392 Sato, A., et al., A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after
2393 an inhalation exposure. *Br J Ind Med*, 1977. 34(1): p. 56-63.
- 2394 Sato, A. and T. Nakajima, Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion
2395 kinetics of trichloroethylene and toluene. *Br J Ind Med*, 1978. 35(1): p. 43-9.
- 2396 Scott CS, Jinot J. (2011). Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic
2397 evidence for identifying hazards. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Nov;8(11):4238-72.
- 2398 Selden, A., et al. (1993). Trichloroethylene exposure in vapour degreasing and the urinary excretion of N-
2399 acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Arch Toxicol*. 67(3): p. 224-6.
- 2400 Singthong, S., Pakkong, P., Choosang, K., et S. Wongsanit (2015). Occupational Health Risks Among
2401 Trichloroethylene-Exposed Workers in a Clock Manufacturing Factory. *Global Journal of Health Science*; Vol.
2402 7, No. 1;
- 2403 Skender, L., Karacic, V., Bosner, B and D. Prpic-Majic. Assessment of exposure to trichloroethylene and
2404 tetrachloroethylene in the population of Zagreb, Croatia. *Int Arch Occup Environ Health* (1993). 65: S163-165.
- 2405 Song, J.Z. and J.W. Ho, Simultaneous detection of trichloroethylene alcohol and acetate in rat urine by gas
2406 chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003. 789(2): p. 303-9.
- 2407 Tanaka, S. and M. Ikeda, A method for determination of trichloroethanol and trichloroacetic acid in urine. *Br J*
2408 *Ind Med*, 1968. 25(3): p. 214-9.
- 2409 Tsuruta (1978) Percutaneous absorption of trichloroethylene in mice. *Ind Health* 16; 145-148
- 2410 UCL. (2018). Biomarqueur : Acide trichloroacétique: urine. Exposition : 1,1,1-Trichloroéthane
2411 (méthylchloroforme), Trichloroéthylène. (UCL, Institut de recherche expérimentale et clinique. LTAP: Brussels,
2412 Belgium). Available on website http://www.toxi.ucl.ac.be/biological_monitoring/biomarqueur/1083
- 2413 UCL. (2018). Biomarqueur Trichloroethanol: urine. Exposition : Trichloroéthylène, 1,1,1-Trichloroéthane
2414 (méthylchloroforme). (UCL, Institut de recherche expérimentale et clinique. LTAP: Brussels, Belgium).
2415 Available on website http://www.toxi.ucl.ac.be/biological_monitoring/biomarqueur/623
- 2416 US EPA. (2011). Toxicological review of Trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in support of summary
2417 information on the Integrated Risk Information System (IRIS) - EPA/635/R-09/011A. Washington, USA : US
2418 Environmental Protection Agency, 1200 p.
- 2419 Vamvakas S, Brüning T, Thomasson B, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM, Dekant W, Birner G, Henschler D,
2420 Ulm K. (1998). Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene. *J Cancer Res Clin*
2421 *Oncol*. 1998;124(7):374-82.
- 2422 Wu, F., W. Gabryelski, and K. Froese, Improved gas chromatography methods for micro-volume analysis of
2423 haloacetic acids in water and biological matrices. *Analyst*, 2002. 127(10): p. 1318-23.
- 2424 Yan, Z., et al., Determination of chloral hydrate metabolites in human plasma by gas chromatography-mass
2425 spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 1999. 19(3-4): p. 309-18.
- 2426 Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H, Ritz B. (2005). Estimated effects of solvents and mineral
2427 oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med*. 2005 Oct;48(4):249-
2428 58.
- 2429 Ziglio G, Beltramelli G, Pregliasco F. A procedure for determining plasmatic trichloroacetic acid in human
2430 subjects exposed to chlorinated solvents at environmental levels. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1984
2431 Mar;13(2):129-34.
- 2432

2433
2434
2435
2436
2437
2438
2439
2440
2441
2442
2443
2444
2445
2446
2447
2448

ANNEXES

Document pour consultation - ne pas citer/ne pas référencer

2449 **Annexe 1 : Différences hommes/femmes au niveau de l'excrétion des IBE** 2450 **du TCE**

2451

2452 Plusieurs organismes (ACGIH 2008 ; ATSDR 2014 ; SCOEL 2009 ; ECB 2004) évoquent des
2453 différences au niveau de l'excrétion des métabolites du TCE (TCA et TCOH) selon le sexe. Les
2454 publications citées en référence sont les suivantes : Nomiya et Nomiya (1971) ; Nomiya et
2455 Nomiya (1974 a et b) ; Inoue et al. (1989) ; Fisher (1998).

2456

2457 **Nomiya et Nomiya (1971)**

2458 Cette étude porte sur les différences du métabolisme du TCE selon le sexe. Cette étude a été menée
2459 chez 10 volontaires, 5 hommes et 5 femmes âgés de 18-25 ans. Les sujets ont été exposés par
2460 inhalation au TCE à des concentrations comprises entre 250 et 380 ppm pendant 160 min soit 3 h.
2461 Les concentrations de TCE ont été mesurées dans l'atmosphère et dans l'air expiré par
2462 chromatographie liquide-gaz avec l'utilisation de sac Saran® pour le prélèvement de l'air expiré. Les
2463 urines ont été recueillies toutes les 6h pendant 6 jours et les métabolites ont été analysés en utilisant
2464 un test colorimétrique (réaction de Fujiwara). Les concentrations de TCOH ont été calculées en
2465 faisant la différence des concentrations de composés trichlorés totaux moins celles de TCA.

2466 **Résultats :**

2467 Absorption pulmonaire : 57,3 % chez les hommes et 54,8% chez les femmes.

2468 Excrétion urinaires des métabolites :

- 2469 • Avant l'exposition au TCE : quantité de TCE mesurées dans les urines
 - 2470 ○ TCA : 0-0,29 mg/12 h
 - 2471 ○ TCOH : 0-0,38 mg/12h
- 2472 • Excrétion urinaire aux composés trichlorés totaux (TTC) : maximale dans les 12h après
2473 l'exposition puis diminution exponentielle pendant 6 jours.
- 2474 • Excrétion urinaire de TCA significativement plus importante chez les femmes pendant les 24
2475 premières heures suivant l'exposition ($p < 0,05$) mais pas différence observée par la suite.
- 2476 • Lors des 12 h suivant l'exposition, l'excrétion de TCOH chez les hommes était deux fois plus
2477 importante que celle des femmes. En revanche, après 4 jours et demi, les femmes
2478 excrétaient plus de TCOH dans les urines que les hommes.
- 2479 • Le ratio TCOH/TCA variait fortement selon le sexe lors des 1^{ères} 24 h suivant l'exposition, le
2480 ratio étant plus élevé chez les hommes.

2481 Dans la discussion, les auteurs précisent bien que des différences au niveau de l'excrétion urinaire
2482 de TCA sont observées selon le sexe au cours des 24 heures qui suivent l'exposition (excrétion plus
2483 importante chez les femmes comparativement aux hommes). Une fluctuation du rapport TCOH/TCA
2484 après l'exposition est également rapportée.

2485 Limites de l'étude :

2486 -Faible nombre de sujets (5 individus/sexe)

2487 -Exposition variant de 250 à 380 ppm

2488 -Variabilité importante des quantités de TCA et de TTC mesurées (et donc de TCOH) au sein d'un
2489 même groupe sachant que les concentrations atmosphériques varient de 250 à 380 ppm sans plus
2490 de précision.

2491 - Les ratios TCOH/TCA varient plus que les concentrations de chacun de ces métabolites ou même
2492 que leur somme.

2493 -Les différences observées selon le sexe le sont essentiellement lors des premières 24h qui suivent
2494 l'exposition

2495

2496 **Nomiyama et Nomiyama (1974a)** *Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents*
2497 *in man*

2498 Cette étude a été réalisée chez 10 volontaires (étudiants japonais) âgés de 18-25 ans exposés par
2499 inhalation à des concentrations comprises entre 252 et 380 ppm pendant 2,7h.

2500 **Résultats :**

2501 Aucune différence liée au sexe n'a été observée au niveau de l'absorption.

2502 Les hommes excréteraient plus de **TCE dans l'air expiré** que les femmes mais les auteurs n'ont
2503 pas d'explication. Cette étude ne comporte pas de **mesure des métabolites dans les urines**.

2504 **Nomiyama et Nomiyama (1974b)** *Respiratory elimination of organic solvents in man*

2505 *Il s'agit certainement de la même étude que celle précédemment décrite (Nomiyama et Nomiyama*
2506 *1974 a). Le protocole expérimental est décrit dans la publication ci-dessus.*

2507 Bien que les hommes et les femmes soient exposés à la même concentration de TCE et pendant la
2508 même durée, les femmes semblent éliminer moins de TCE dans l'air que les hommes. Les auteurs
2509 indiquent que les concentrations sanguines de TCE chez les femmes semblent être plus faibles que
2510 chez les hommes après la fin de l'exposition.

2511 **Inoue et al. (1989)**

2512 Etude conduite lors de la seconde moitié de la semaine de travail (niveaux des métabolites urinaires
2513 sont au maximum).

2514 • Population : employés dans 2 usines en Chine

2515 ○ 140 travailleurs exposés ; 3 cycles de travail (de 08h-16h ; de 16h-00h et de 00-8h)

2516 ○ 114 témoins ; 1 cycle de travail : 08h-16h.

2517 Les concentrations atmosphériques de TCE ont été mesurées à l'aide d'un échantillonneur passif
2518 individuel et l'analyse a été réalisée par GC-FID.

2519 Les travailleurs urinaient généralement 2 h avant la fin du poste de travail ; les échantillons urinaires
2520 étaient recueillis à la fin du poste de travail.

2521 **Résultats :**

2522 Les concentrations urinaires de TCOH et de TTC étaient significativement plus élevées chez les
2523 hommes que chez les femmes (les auteurs ne précisent pas si ces observations le sont pour une
2524 même concentration d'exposition). En revanche, selon les auteurs, pour le TCA, les différences
2525 observées ne sont pas statistiquement significatives (sans plus de précision).

2526 Les auteurs ne rapportent pas les concentrations précises auxquelles les travailleurs sont exposés
2527 mais ils précisent qu'elles sont généralement inférieures à 50 ppm.

2528 Malgré ce point, ils rapportent les équations de régression suivantes :

2529 $[TCOH] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 1,03 [TCEatm] (\text{ppm}) + 5,9$ (n =201 ; r = 0,64) (hommes)

2530 $[TCOH] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,81 [TCEatm] (\text{ppm}) + 2,74$ (n =53 ; r = 0,565) (femmes)

2531 $[TCOH] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,99 [TCEatm] (\text{ppm}) + 5,19$ (n =254 ; r = 0,63) (hommes +femmes)

2532 $[TCA] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,31 [TCEatm] (\text{ppm}) + 2,82$ (n =201 ; r = 0,44) (hommes)

2533 $[TCA] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,61 [TCEatm] (\text{ppm}) + 3,06$ (n =53 ; r = 0,55) (femmes)

2534 $[TCA] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,36 [TCEatm] (\text{ppm}) + 2,97$ (n =254 ; r = 0,46) (hommes +femmes)

2535 A noter qu'en utilisant ces équations de régression, on aboutit à des valeurs très inférieures à celles
2536 obtenues à partir des équations de régression des études retenues pour la construction des VLB
2537 pour le TCA et le TCOH.

	Concentrations de TCAu en $\mu\text{g/L}$ ($\mu\text{g/g}$ de creat) pour une exposition à la VLEP-8h de 7 ppm	Concentrations de TCOHu en $\mu\text{g/L}$ ($\mu\text{g/g}$ de 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)

2538

2539 Les auteurs évoquent également la possibilité de différences ethniques.

2540

2541 Fisher et al 1998

2542 Cette dernière publication porte sur le modèle PBPK utilisé pour simuler la concentration de TCEu.
2543 Pour plus de détails cf chapitre 4.3.

2544

2545 Synthèse

2546 Dans une première étude, l'équipe de Nomiyama montre en 1971 des différences liées au sexe.
2547 Une excrétion plus importante de TCA est observée chez les femmes pendant les premières 24h
2548 qui suivent l'exposition. Concernant l'excrétion de TCOH, elle est plus importante chez les hommes
2549 12h après l'exposition puis l'excrétion devient majoritaire chez les femmes 4,5 jours après selon les
2550 auteurs. Le ratio TCOH/TCA varie selon le sexe lors des premières 24 h suivant l'exposition, le ratio
2551 étant plus élevé chez les hommes. Deux publications de la même équipe (Nomiyama et al.) montrent
2552 que les hommes excréteraient plus de TCE inchangé dans l'air expiré que les femmes (pour une
2553 même exposition atmosphérique). Enfin, selon les résultats de l'étude de terrain d'Inoue et al., les
2554 concentrations de TCOH sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes. En revanche,
2555 selon ces auteurs, pour le TCA, les différences observées ne sont pas statistiquement significatives.

2556

2557 Références

- 2558 Fisher JW, Mahle D and Abbas R (1998). A human physiologically base pharmacokinetic model for
2559 trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid, and free trichloroethanol. Toxicol Appl
2560 Pharmacol 152; 339-359.
- 2561 Inoue O, Seiji K, Kawai T, et al. 1989. Relationship between vapor exposure and urinary metabolite
2562 excretion among workers exposed to trichloroethylene. Am J Ind Med 15:103-110.
- 2563 Nomiyama K, Nomiyama H. 1971. Metabolism of trichloroethylene in humans: Sex difference in
2564 urinary excretion of trichloroacetic acid and trichloroethanol. Int Arch Arbeitsmed 28:37-48.
- 2565 Nomiyama K and Nomiyama H (1974a). Respiratory retention, uptake and excretion of organic
2566 solvents in man. Int Arch Arbeitsmed 32; 75-83.
- 2567 Nomiyama K and Nomiyama H (1974b). Respiratory elimination of organic solvents in man. Int Arch
2568 Arbeitsmed 32; 85-91.
- 2569

Document pour consultation - ne pas citer/ne pas référencer

2570

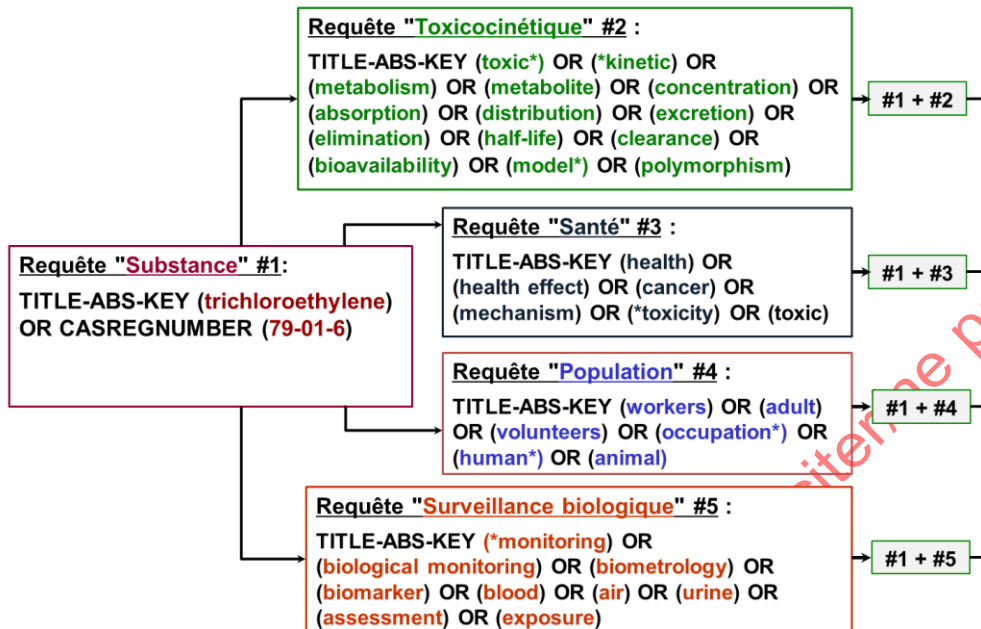
Annexe 2 : Recherche bibliographique complémentaire sur la période 2010 → 2018 – mots clés

2571

2572

Date de la recherche bibliographique : Janvier 2018

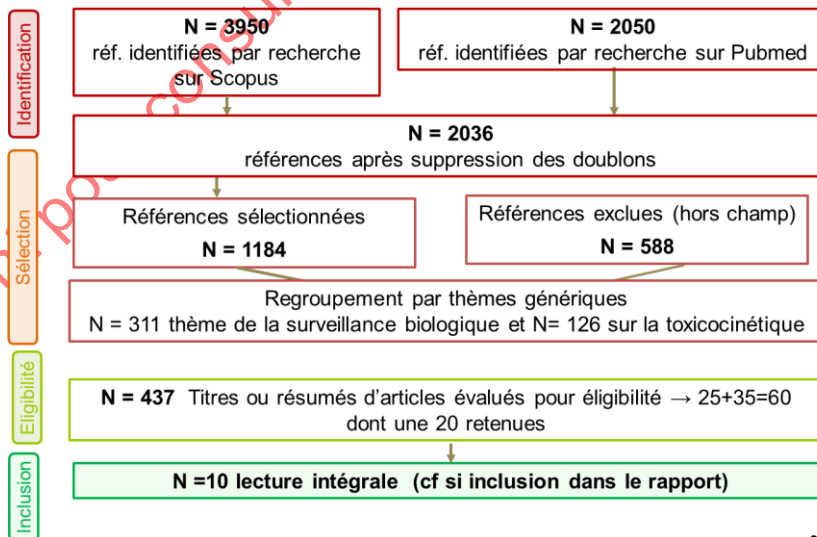
Revue de la littérature : Définition des requêtes



2573

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)



2574

2575

2576

2577

