

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel

Le perchloroéthylène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Février 2019 - Édition scientifique

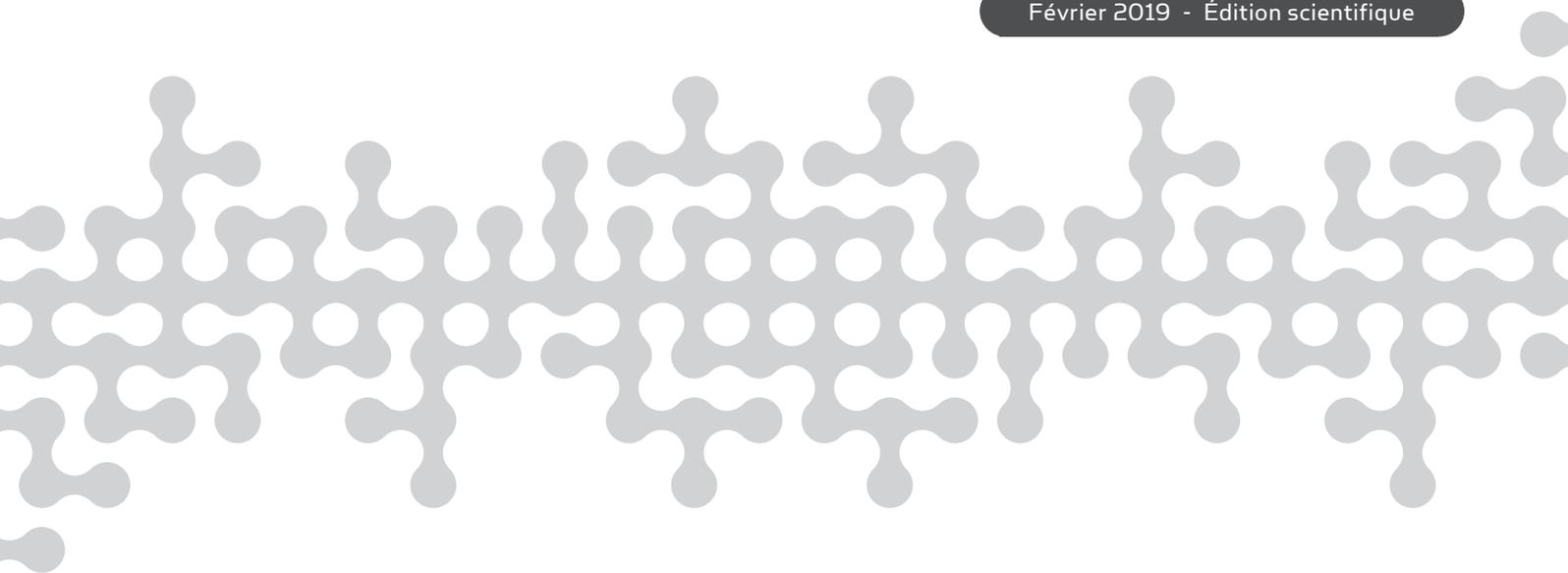


Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel

Le perchloroéthylène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Février 2019 - Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 8 février 2019

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

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

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation
de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence
pour le perchloroéthylène**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL¹) a émis un avis sur les effets sanitaires du perchloroéthylène. Ce rapport d'expertise, soumis à consultation publique par la Commission européenne jusqu'au 15 janvier 2009, recommandait, sur la base d'une analyse des effets sanitaires, une valeur limite (8 heures) de 20 ppm (soit 138 mg.m⁻³) et une valeur limite court terme (VLCT) sur 15 minutes de 40 ppm (soit 275 mg.m⁻³). Le comité européen proposait d'attribuer une mention peau et recommandait également une valeur limite biologique de 0,4 mg de perchloroéthylène par litre de sang.

La direction générale du travail a demandé à l'Agence de réaliser une analyse critique du rapport du SCOEL sur le perchloroéthylène (datant de 2008) et de proposer, le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Cette saisine a été confiée au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) qui, en juin 2009, a rendu un rapport qui recommandait pour le perchloroéthylène² :

¹ Scientific committee on occupational exposure limits

² Ces recommandations ont été reprises par le ministère du travail dans le décret n° 2012-746 du 9 mai 2012

- de fixer une VLEP-8h pragmatique³ de 20 ppm soit 138 mg.m⁻³ ;
- de fixer une valeur limite court terme (VLCT-15 min) de 40 ppm soit 275 mg.m⁻³ ;
- de ne pas attribuer la mention « peau ».

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

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

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

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

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le perchloroéthylène (Mai 2018) ».

Le CES VLEP (mandat 2014-2017) a validé le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 16 mai 2017. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 13 décembre 2017 au 13 février 2018. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 1 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR (mandat 2017 - 2020) qui a adopté ces versions du rapport et de la note d'expertise collective le 3 mai 2018.

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

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Choix des indicateurs biologiques d'exposition (IBE)

Six indicateurs biologiques d'exposition au perchloroéthylène (PERC) ont été identifiés dans la littérature :

- le PERC sanguin
- le PERC urinaire
- le PERC dans l'air expiré
- l'acide trichloroacétique (TCA) sanguin
- le TCA urinaire

³ Faute de pouvoir dériver des valeurs atmosphériques basées sur les effets cancérogènes, ce sont les effets neurotoxiques qui ont été retenus pour cette recommandation ;

- la N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (NAcTCVC) urinaire

Les avantages et limites de ces indicateurs biologiques ont été étudiés et le PERC sanguin, le PERC urinaire et le PERC dans l'air expiré ont été retenus comme pertinents pour le suivi des expositions professionnelles au perchloroéthylène⁴.

■ Construction de valeurs limites biologiques (VLB) et choix de valeurs biologiques de référence (VBR)

En l'absence de mécanisme d'action cancérigène élucidé chez l'Homme et de données quantitatives suffisamment solides pour établir une relation dose-réponse, la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP (20 ppm soit 138 mg.m⁻³) est basée sur un autre effet que l'effet cancérigène pour le perchloroéthylène. C'est la neurotoxicité, effet le plus sensible provoqué par l'exposition au perchloroéthylène, qui a donc été retenue pour fixer la VLEP-8h.

Les études de terrain n'ont pas permis d'établir une relation dose-réponse entre les concentrations de PERC sanguin, PERC urinaire ou PERC dans l'air expiré et les effets neurotoxiques. Il a donc été décidé de prendre en compte les études mettant en relation les concentrations atmosphériques de PERC aux concentrations biologiques des différents IBE retenus et de construire des VLB basées sur une exposition à la VLEP-8h.

- PERC sanguin

Les études de terrain de MacCà et al. (2012), Lucas et al. (2015), Jang et al. (1993) et Lauwerys et al. (1983) permettent d'estimer la concentration de PERC sanguin résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm, soit 535 µg.L⁻¹ en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude. Cette valeur de 535 µg.L⁻¹ est arrondie pour recommander une VLB pour le PERC sanguin basée sur une exposition à la VLEP-8h (20 ppm) de 500 µg.L⁻¹ pour un prélèvement de fin de semaine début de poste.

En population générale, il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux sanguins de perchloroéthylène sur de grands effectifs⁵. En considérant la moyenne des 95^{ème} percentiles des deux études en population générale aux effectifs les plus importants (étude américaine NHANES et étude de Santé Canada), la concentration sanguine de 0,12 µg.L⁻¹ pour le PERC sanguin est recommandée comme VBR.

- PERC urinaire

Les études de terrain de Gobba *et al.* (2003), Imbriani *et al.* (1988), Ghittori et al (1987) et Maccà et al. (2012) donnent des résultats proches et permettent d'estimer la concentration de PERC urinaire résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm, soit 55 µg.L⁻¹ en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude. Cette valeur de 55 µg.L⁻¹ est arrondie pour recommander une VLB pour le PERC urinaire basée sur une exposition à la VLEP-8h (20 ppm) de 50 µg.L⁻¹ pour un prélèvement de fin de semaine début de poste.

En population générale, il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de PERC sur de grands effectifs⁵. L'étude de Brugnone et al. (1994), réalisée chez 136 sujets italiens,

⁴ Le TCA et la NAcTCVC ne sont pas spécifiques d'une exposition au perchloroéthylène ; leurs concentrations sont également affectées par des variations interindividuelles de capacité ou de cinétique de métabolisation. Enfin, les corrélations avec l'exposition sont soit peu décrites pour le TCA sanguin et la NAcTCVC urinaire soit médiocres pour le TCA urinaire.

⁵ Pas de résultats concernant des dosages d'IBE pour le perchloroéthylène dans les enquêtes nationales françaises ENNS et Esteban.

est ainsi retenue pour proposer une VBR de 0,40 µg.L⁻¹ pour le PERC urinaire (le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires des sujets de cette étude est de 0,41 µg.L⁻¹).

- PERC dans l'air expiré

Le PERC dans l'air expiré mesuré en fin de semaine – fin de poste n'est pas retenu pour recommander une VLB et une VBR, malgré les très bonnes corrélations avec les concentrations atmosphériques, en raison de la rapide décroissance des concentrations dans l'air expiré après la fin du poste qui imposerait un prélèvement immédiatement après la fin de poste, ce qui n'est pas toujours facilement réalisable sur le terrain. Un prélèvement réalisé 1/2h ou 1h après la fin du poste risquerait en effet de nettement sous-estimer les concentrations de fin de poste.

Le PERC mesuré sur un échantillon d'air expiré recueilli en fin de semaine – début de poste n'est également pas retenu pour recommander une VLB et une VBR en raison du faible nombre d'études disponibles et de la discordance des résultats obtenus par ces études, du manque de standardisation du prélèvement et des difficultés pratiques de réalisation et de conservation des prélèvements avant analyse.

Ainsi, aucune VLB ou VBR n'est recommandée pour le PERC dans l'air expiré.

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

Les prélèvements biologiques doivent être réalisés après plusieurs semaines d'exposition le temps qu'un état d'équilibre soit atteint entre absorption, stockage dans le tissu adipeux et élimination.

Les prélèvements sanguins doivent être réalisés avant de prendre le poste, en dehors du lieu de travail. Les prélèvements urinaires doivent être réalisés en fin de semaine fin de poste en dehors du lieu de travail.

Les experts du CES ont également rapporté que l'absorption de PERC est influencée par la charge physique (facteur 3 par rapport au repos) ainsi que par l'indice de masse corporelle.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Valeurs Sanitaires de référence », l'Anses recommande, pour le suivi des expositions professionnelles au perchloroéthylène, les valeurs biologiques suivantes :

■ PERC sanguin en fin de semaine – début de poste :

- | | |
|---|-------------------------|
| • VLB basée sur un effet sanitaire | Aucune |
| • VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ou 138 mg.m ⁻³) | 500 µg.L ⁻¹ |
| • Valeur biologique de référence | 0,12 µg.L ⁻¹ |

■ PERC urinaire en fin de semaine – fin de poste :

- | | |
|---|-------------------------|
| • VLB basée sur un effet sanitaire | Aucune |
| • VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ou 138 mg.m ⁻³) | 50 µg.L ⁻¹ |
| • Valeur biologique de référence | 0,40 µg.L ⁻¹ |

Les valeurs limites biologiques ici recommandées pour le perchloroéthylène sanguin et urinaire, qui sont des valeurs pragmatiques, ne sont pas élaborées de façon à pouvoir apporter un niveau de protection défini vis à vis des effets cancérogènes. En outre, les VBR recommandées par l'Anses n'ont pas pour objectif de protéger d'effets sanitaires mais permettent de mettre à disposition une aide à l'interprétation des niveaux d'exposition des travailleurs (au regard du 95^{ème} percentile des valeurs observées au sein d'une population générale d'adultes).

Par ailleurs, l'Anses tient à souligner que :

- sur le site « substitution-cmr »⁶, 18 démarches de substitution pour le perchloroéthylène sont disponibles ;
- le perchloroéthylène étant classé cancérogène de catégorie 2, l'exposition, lorsqu'elle ne peut être évitée, doit être réduite au niveau le plus faible possible.

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

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

Biological limit values, biomarkers of exposure, biological indicators of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, perchloroethylene, tetrachloroethylene

⁶ <http://www.substitution-cmr.fr/>

ANNEXE

Éléments d'information complémentaires pouvant être utiles aux gestionnaires des risques :

Selon les résultats de l'enquête Surveillance Médicale des Expositions aux Risques Professionnels (Sumer) de 2010, il semble que le nombre de salariés exposés au PERC ait diminué entre 2003 et 2010 passant de 47 400 à 28 300⁷.

L'interrogation de la base de données du RNV3P⁸ entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2016, recense 248 pathologies en relation avec le travail (PRT), associées au moins à une exposition au PERC. Parmi ces 248 PRT, 138 cas sont des PRT sans autre co-expositions dont 77 cas avec une imputabilité jugée moyenne ou forte. Pour ces 77 cas, près de 50 pathologies différentes sont diagnostiquées dont le syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (11,7%), le syndrome aigu neuro-digestif (10,4%) et le trouble organique de la personnalité et du comportement dû à une affection, une lésion et un dysfonctionnement cérébraux, sans précision (9,1%). Sur les 17 secteurs d'activité différents notifiés, les plus représentés sont : « Autres services personnels » (57,1%), « Services relatifs aux bâtiments et aménagement paysager » (7,8%), « Activités des ménages en tant qu'employeurs de personnel domestique » (6,5%) et « Administration publique et défense » (5,2%). Ces PRT concernent 22 types de postes de travail différents, principalement concentrés sur 2 métiers : « Laveurs et repasseurs de linge à la main » (36,4%) et « Conducteurs de machines de blanchisserie » (28,6%).

En France, l'arrêté du 5 décembre 2012⁹ modifiant l'arrêté du 31 août 2009 interdit la mise en service de machines de nettoyage à sec au perchloréthylène et impose le remplacement des machines existantes dans des pressings contigus à des locaux occupés par des tiers selon un calendrier progressif en commençant par les plus anciennes de ces machines.

⁷ DARES Analyses. (Septembre 2013- N°054). Les expositions aux produits chimiques cancérigènes en 2010. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 9p. (accessible à <https://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/2013-054-2.pdf>)

⁸ Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (pour plus de détail <https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9seau-national-de-vigilance-et-de-pr%C3%A9vention-des-pathologies-professionnelles-rnv3p>)

⁹ Arrêté du 5 décembre 2012 modifiant l'arrêté du 31 août 2009 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées pour la protection de l'environnement soumises à déclaration sous la rubrique n° 2345 relative à l'utilisation de solvants pour le nettoyage à sec et le traitement des textiles ou des vêtements

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

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation
de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le
perchloroéthylène (n° CAS 127-18-4)**

**Mission permanente VLEP
Saisine n° 2014-SA-0057**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »
Groupe de travail « Indicateurs Biologiques d'Exposition »**

Mai 2018

Mots clés

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

Biological limit values, biomarkers of exposure, biological indicators of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, perchloroethylene, tetrachloroethylene

Présentation des intervenants

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

GRUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2014 - 2017)

Président

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

Membres

Mme Caroline MARIE DESVERGNE – Ingénieur chercheur (CEA Grenoble) – Compétences : Santé travail, surveillance biologique, IBE, biométrie, toxicocinétique

Mme Nancy HOPF – Cheffe du Group Sciences d'Exposition, PhD en hygiène industrielle et environnementale (IST) – Compétences : Biométrie, hygiène du travail, toxicocinétique, IBE, biomarqueurs d'effets

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

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

M. Jean-Paul PAYAN – Responsable du laboratoire de Toxicocinétique Expérimentale et d'Exposition Dermique – Compétences : Toxicocinétique, toxicologie, modélisation

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

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

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

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

- Comité d'experts spécialisé « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) (2014 – 2017)

Président

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

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

M. Stéphane BINET – Expert toxicologue à la direction scientifique (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Professeur associé à l'université de Lausanne (Institut universitaire romand de santé au travail) – Compétences : Epidémiologie, toxicologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie – a démissionné le 13/09/2016.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels, médecine.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) - Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE.

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie.

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. David VERNEZ – Directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IST); Professeur associé à l'Université de Lausanne – Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Retraité - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

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

- Comité d'experts spécialisé « valeurs sanitaires référence » (CES VSR) (2017-2020)

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la direction scientifique à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

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

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

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

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France – Compétences : biochimie, toxicologie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mme Florence PILLIERE– Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

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

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Dominique BRUNET

Mme Farida LAMKARKACH

Mme Fatoumata SISSOKO

Contribution scientifique

Mme Eva OUGIER

Mme Fatoumata SISSOKO

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PÉTRÉ

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse et conclusions	9
Rapport d'expertise collective	29
Sigles et abréviations	30
Liste des tableaux	32
Liste des figures	32
Préambule	33
1 Résumé du profil toxicologique.....	35
2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause.....	36
2.1 Absorption	36
2.1.1 Pulmonaire.....	36
2.1.2 Cutanée.....	37
2.1.3 Digestive	38
2.2 Distribution	38
2.3 Métabolisation	39
2.4 Excrétion	42
2.4.1 Cinétique d'excrétion du PERC sanguin (PERCs)	43
2.4.2 Cinétique d'excrétion du PERC dans l'air alvéolaire (PERCa).....	43
2.4.3 Cinétique d'excrétion du PERC urinaire (PERCu).....	44
2.4.4 Cinétique d'excrétion du TCA sanguin et urinaire	44
3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique	47
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	47
3.1.1 Informations générales	47
3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition	58
3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles.....	60
3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles	60
4 Informations concernant les indicateurs biologiques identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés...	61
4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié	61
4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques pour chaque IBE identifié	61
4.2.1 PERC sanguin	61

4.2.2 PERC urinaire	64
4.2.3 PERC dans l'air expiré.....	66
4.3 Facteurs pouvant influencer les résultats	69
4.4 Modalités de prélèvements	70
5 Biométrie.....	71
6 Construction des VLB et choix de valeurs biologiques de référence	73
6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues	73
6.1.1 Perchloroéthylène sanguin (PERCs).....	73
6.1.2 Perchloroéthylène urinaire (PERCu)	74
6.1.3 Perchloroéthylène dans l'air expiré (PERCa)	75
6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu.....	75
6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats.....	76
7 Conclusions de l'expertise collective	77
8 Bibliographie	78
ANNEXES	85
Annexe 1 : Consultation publique.....	86
Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport.....	87

Expertise collective : synthèse et conclusions

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

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le perchloroéthylène

[CAS n°:127-18-4]

Ce document synthétise les travaux des comités d'experts spécialisés « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et « valeurs sanitaires référence » (CES VSR) et du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).

Présentation de la question posée

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

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL) a émis un avis sur les effets sanitaires du perchloroéthylène. Ce rapport d'expertise, soumis à consultation publique par la Commission européenne jusqu'au 15 janvier 2009, recommandait, sur la base d'une analyse des effets sanitaires, une valeur limite (8 heures) de 20 ppm (soit 138 mg.m⁻³) et une valeur limite court terme (VLCT) sur 15 minutes de 40 ppm (soit 275 mg.m⁻³). Le comité européen proposait d'attribuer une mention peau et recommandait également une valeur limite biologique de 0,4 mg de perchloroéthylène par litre de sang.

La direction générale du travail a demandé à l'Agence de réaliser une analyse critique du rapport du SCOEL sur le perchloroéthylène (datant de 2008) et de proposer, le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Cette saisine a été confiée au CES VLEP qui, en juin 2009, a rendu un rapport qui recommandait pour le perchloroéthylène :

- de fixer une VLEP-8h de 20 ppm soit 138 mg.m⁻³ ;
- de fixer une valeur limite court terme (VLCT-15 min) de 40 ppm soit 275 mg.m⁻³ ;
- de ne pas attribuer la mention « peau ».

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

Il est à noter que, suite à la phase de consultation publique, le SCOEL a publié en juin 2009 un rapport finalisé dans lequel il recommande une valeur limite (8 heures) de 20 ppm (138 mg.m⁻³) et une VLCT (15min) de 40 ppm (275 mg.m⁻³). En plus d'attribuer une mention « Peau », il recommande deux valeurs limites biologiques, à savoir : 0,4 mg.L⁻¹ pour le perchloroéthylène sanguin et 3 ppm pour le perchloroéthylène dans l'air expiré.

Contexte scientifique

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

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

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

Définitions du CES

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

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

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

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

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

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

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette instruction.

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

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

Prévention des risques de conflits d'intérêts

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

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

Description de la méthode

Un agent de l'Anses et un rapporteur au sein de ce GT ont réalisé un rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition et la recommandation de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents.

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au perchloroéthylène est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2016. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Scopus et la Banque de données en santé publique.

Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du perchloroéthylène ont été recensés à partir notamment des mots clés suivants : « perchloroethylene », « tetrachloroethylene » « biomarker », « biomonitoring », « biological monitoring », « urine », « blood », « occupational », « analysis method », en limitant la recherche aux données chez l'Homme.

Le rapporteur a réévalué les articles sources ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'il l'a estimé nécessaire ou que le CES lui en a fait la demande.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (mandat 2014-2017) le 16/05/2017.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 13/12/2017 au 13/02/2018. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR (2017-2020) qui a adopté cette version finalisée le 03 Mai 2018.

Résultat de l'expertise collective

Données de toxicocinétique

La voie majeure d'absorption du perchloroéthylène (PERC) est l'inhalation. Elle est rapide (coefficient de partage sang/air alvéolaire compris entre 15 et 18) et importante : l'absorption pulmonaire à l'équilibre, c'est-à-dire se produisant lorsque la concentration de PERC dans l'air exhalé par unité de temps est constante, est estimée à 78-93% chez l'Homme (Benoit 1985, Monster et Zielhuis 1983, Chiu *et al.* 2007, US EPA 2012). L'absorption pulmonaire diminue au fur et à mesure que le sang et les tissus corporels deviennent saturés (Monster *et al.* 1979). Elle est influencée par l'activité physique, la masse grasseuse, la durée et l'intensité d'exposition (Opdam 1989).

L'absorption percutanée du PERC peut se produire chez l'Homme lorsque la peau est exposée au produit sous forme liquide mais l'absorption cutanée du PERC sous forme de vapeur est négligeable par rapport à son absorption par inhalation.

Peu de données sont disponibles sur l'absorption par voie orale du PERC. Les résultats d'études conduites chez l'animal indiquent une absorption par voie orale rapide et proche de 100% (Dallas *et al.* 1994a).

Le PERC est distribué dans tout l'organisme après absorption, quelle que soit la voie d'exposition. Son caractère lipophile se traduit par des concentrations élevées chez les humains et les animaux au niveau des organes et tissus les plus riches en graisse (foie, reins, cerveau, poumons) avec une forte rétention au niveau des tissus adipeux. Il peut passer dans le lait maternel comme l'indique une étude de cas chez l'Homme (Bagnell et Ellenberger 1977) et également une étude chez le rat (Byczkowski et Fisher 1994). Il peut également traverser la barrière placentaire et se distribuer dans le fœtus et le liquide amniotique de souris exposées par inhalation (Ghantous *et al.* 1986).

Chez l'Homme, la majeure partie du PERC absorbée n'est pas métabolisée mais excrétée inchangée dans l'air expiré (80-100%) quelle que soit la voie d'absorption (Chiu *et al.* 2007, Monster *et al.* 1979). Il est estimé que 1 à 3% du PERC inhalé est transformé en métabolites chlorés. La fraction métabolisée peut suivre 2 voies métaboliques. La voie principale est la voie oxydative sous la dépendance des cytochromes P450 (CYP450E1), qui a lieu principalement dans le foie. L'acide trichloroacétique (TCA) est le métabolite urinaire majeur de la voie oxydative chez l'Homme. Du trichloroéthanol (TCOH) a été détecté dans les urines de sujets exposés à du PERC dans certaines études (Birner *et al.* 1996), mais non dans d'autres. La voie secondaire passe par une voie de conjugaison au glutathion, qui fait intervenir les Glutathion S-transférases (GST). Elle prédomine lorsque les enzymes associées au métabolisme oxydatif sont saturées et elle transforme quantitativement moins de PERC à des niveaux d'exposition faibles. L'importance de cette voie réside cependant dans la production de métabolites réactifs qui seraient particulièrement associés à la toxicité rénale du PERC (imputable à la N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (NAcTCVC)) et à sa cancérogénicité chez le rat. Le métabolisme du PERC apparaît comme saturable chez l'Homme, après exposition par inhalation à des concentrations élevées (> à 50 ou 100 ppm selon les études).

Un polymorphisme d'enzymes impliquées dans la métabolisation du PERC (CYP et GST notamment) existe chez les humains. Aussi des variations mesurables de pourcentage ou de vitesse de métabolisation du PERC ont été observées selon l'ethnie, le sexe, la consommation d'alcool, l'existence de maladies pré-existantes ou encore selon l'influence de différentes substances chimiques (US-EPA 2012).

Quelle que soit la voie d'exposition chez l'Homme et les animaux de laboratoire, la voie d'élimination principale est l'exhalation du composé inchangé (env. 95% chez l'Homme), avec de petites quantités présentes dans les urines sous forme de métabolites. L'estimation par

modélisation PBPK de l'excrétion pulmonaire de PERC considère une élimination en 3 phases : une élimination rapide à partir des tissus fortement vascularisés, une élimination plus lente à partir des muscles, de la peau, des tissus conjonctifs et pulmonaires et une élimination très lente à partir des tissus adipeux (Guberan et Fernandez 1974). L'élimination urinaire du PERC inchangé est minime mais détectable, avec une quantité estimée à 0,03% de PERC total absorbé (Furuki *et al.* 2000). Le mécanisme d'excrétion urinaire du PERC non métabolisé est régi par simple diffusion selon la loi de Fick avec une cinétique de premier ordre. De ce fait, la cinétique d'excrétion rénale du perchloroéthylène urinaire (PERCu) suit globalement la cinétique d'élimination sanguine, avec une demi-vie (apparente) d'élimination très rapide de quelques minutes.

L'excrétion chez l'Homme des métabolites du PERC ne représente qu'un faible pourcentage de la dose absorbée après une exposition par inhalation : l'excrétion urinaire de TCA est ainsi estimée à 1-2% de la dose totale absorbée de PERC (Chiu *et al.* 2007).

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

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

	Pourcentage estimé de la dose absorbée	Moment du pic de concentration	Demi-vie
PERCs		5 h 45 après le début d'une exposition de 6h (Chiu <i>et al.</i> 2007)	Elimination triphasique avec demi-vies similaires à celles du PERC dans l'air exhalé : 12 - 16 h puis 30 - 40 h puis 55 - 65 h (Monster, 1979)
PERCu	0,03% (Furuki <i>et al.</i> 2000)		Reflète de l'élimination triphasique du PERCs
PERCa	80 - 100% (Monster <i>et al.</i> 1979) 90 - 99% (Chiu et Ginsberg 2011)		*5 - 20 min (Chien 1997, IARC 2014) *12 - 16 h (tissus richement vascularisés +++) puis 30 - 40 h (muscles, peau, tissus vascularisés +) puis 55 - 65 h (tissus adipeux) (Monster <i>et al.</i> 1979) *71,5 h (tissus adipeux, charge globale) (Guberan et Fernandez 1974) *79 h (Benoit <i>et al.</i> 1985)
TCA_s		*20 - 50 h après la fin de l'exposition (Monster <i>et al.</i> 1979) *47 h après le début d'une exposition à 1 ppm (Chiu <i>et al.</i> 2007)	*75 - 80 h (Monster <i>et al.</i> 1979) > 60h après exposition *90 h (Monster <i>et al.</i> 1983)
TCA_u	1,8% 64 h après la fin d'une exposition de 3 h à 87 ppm (Ogata <i>et al.</i> 1971) 2% (Monster <i>et al.</i> 1979) 1,28% (Furuki <i>et al.</i> 2000)	*24 - 48 h après la fin de l'exposition (Fernandez <i>et al.</i> 1976)	*65 h (Monster <i>et al.</i> 1983) *45,6 h (Volkel <i>et al.</i> 1998)

NAcTCVCu			14,1 h (Volkel <i>et al.</i> 1998)
----------	--	--	------------------------------------

PERCs : PERC sanguin, PERCu : PERC urinaire, PERCa : PERC dans l'air alvéolaire TCAs : TCA sanguin, TCAu : TCA urinaire, NAcTCVCu : NAcTCVC urinaire.

Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet

Indicateurs biologiques d'exposition (IBE)

L'analyse des données de la littérature a permis l'identification de 6 IBE : le PERC dans le sang (PERCs), le PERC dans l'urine (PERCu), le PERC dans l'air expiré (PERCa), le TCA dans le sang (TCAs), le TCA dans l'urine (TCAu) et la NAcTCVC dans l'urine (NAcTCVCu).

Un avantage certain des trois IBE qui consistent à doser le PERC inchangé dans le sang, l'urine et l'air expiré est leur spécificité et leur bonne corrélation avec l'exposition atmosphérique. La cinétique d'élimination lente du PERC à partir des tissus adipeux, associée au délai important pour que ces tissus atteignent l'état d'équilibre permettent aux concentrations de **PERCs** et de **PERCa** d'être utilisées comme indicateurs de l'exposition cumulée sur plusieurs jours, en particulier si le prélèvement est effectué après la 1^{ère} phase rapide d'élimination pulmonaire du PERC.

Le TCA et la NAcTCVC ne sont pas spécifiques d'une exposition au PERC dans la mesure où ils peuvent provenir de la métabolisation d'autres solvants (exemple : trichloroéthylène (TCE)). Le degré de métabolisation du TCE en TCA est plus élevé que celui du PERC, les CYP semblant avoir plus d'affinité pour le TCE que pour le PERC. Par ailleurs, les concentrations des métabolites (TCA et NAcTCVC) sont affectées par des variations interindividuelles de capacité ou de cinétique de métabolisation. Enfin, les corrélations avec l'exposition sont soit peu décrites pour le TCAs et la NAcTCVCu soit médiocres pour le TCAu.

Par conséquent le **PERCs**, le **PERCu** et le **PERCa** sont retenus comme **IBE pertinents pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle au PERC**.

Indicateurs biologiques d'effet

Le PERC présente une neurotoxicité chez l'Homme après exposition aiguë ou chronique. Les effets neurotoxiques peuvent être évalués (examen symptomatologique ou neurologique, tests neurocomportementaux) mais ne sont cependant pas spécifiques d'une exposition au PERC. Des marqueurs de dommages rénaux (augmentation du taux urinaire de lysozyme, d'albuminurie par ex.) ou hépatiques (augmentation des taux sanguins de bilirubine, de phosphatase alcaline par ex.) ont été décrits suite à l'exposition au PERC (ATSDR 1997).

Ces effets décrits dans la littérature ne permettent pas de proposer d'indicateurs biologiques d'effet pour la surveillance biologique des expositions professionnelles.

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

Nom	Perchloroéthylène sanguin (PERCs)
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Non
Concentrations retrouvées chez des	<ul style="list-style-type: none"> • Etudes de terrain :

<p>professionnels exposés ou des volontaires (avec expositions et moments de prélèvement)</p>	<p>- Lauwerys R. et al. (1983)</p> <p>N = 26 employés de 6 pressings</p> <p>[PERC-TWA]atmo = 20,8 ppm (8,9 - 37,5) (échantillonnage actif individuel, protocole NIOSH, chromatographie en phase gazeuse (GC))</p> <p>*[PERCs] mercredi (merc) DP moy = 0,4 mg.L⁻¹ (0,1 - 0,8) ; [PERCs] merc 30 min après la FP = 1,2 mg.L⁻¹ (0,4 - 3,1) (analyse de PERCs par HS-GC)</p> <p>- Skender et al., (1991)</p> <p>N = 18 employés de pressing</p> <p>[PERC-TWA8h] = 33-53 ppm (échantillonnage actif individuel, GC)</p> <p>*[PERCs] DS DP médiane (méd) = 0,62 mg.L⁻¹ (0,29 - 5,27) (GC)</p> <p>*[PERCs] merc FP méd = 1,48 mg.L⁻¹ (0,79 - 13,27) (GC)</p> <p>- Jang et al. (1993)</p> <p>N = 13 dégraisseurs de métaux coréens de 20-29 ans, 8 h de travail / jour</p> <p>[PERC]atmo moy = 22,4 ppm (échantillonnage actif individuel, protocole NIOSH, GC)</p> <p>*[PERCs] FS DP moyenne (moy) = 0,85 (± 0,72) mg.L⁻¹ (0,2-2,5) (HS-GC-ECD)</p> <p>- Gobba et al. (2003)</p> <p>N = 26 employés de 7 pressings, âge moyen : 40 ans (± 14), durée d'expo moyenne : 11 ans (± 12)</p> <p>[PERC-TWA-8 h]atmo moy = 6,4 ppm ; méd = 2,81 ppm (écart type (ET) 6,30) (échantillonnage passif individuel, GC)</p> <p>*[PERCs] merc FP moy = 0,7256 mg.L⁻¹ ; méd = 0,3355 mg.L⁻¹ (ET 0,9371) (GC-ECD, LOD = 0,1 ng, N = 26)</p> <p>- McKernan et al. (2008)</p> <p>N = 18 femmes employées de pressings, exposition limitée à d'autres solvants, âge moyen : 41 ans</p> <p>[PERC-TWA]atmo moy = 3,15 ppm (ET 4,51) ; moy géo = 1,64 ppm (ET géo 3,26) (échantillonnage actif individuel sur 2 jours consécutifs, protocole NIOSH 1003, GC-FID, LOD = 0,0008 - 0,002 mg/échantillon)</p> <p>*[PERCs] jeudi DP moy = 0,705 mg.L⁻¹ (ET 0,1064) ; méd = 0,0367 mg.L⁻¹ (ET géo 0,0334) (purge-and-trap GC-MS, LOD = 0,02 ppb, n = 15)</p> <p>- Furuki et al. (2000)</p> <p>N = 44 travailleurs du secteur du dégraissage de textile, 8h de travail / jour</p> <p>[PERC-TWA]atmo Moy geo = 13 ppm ; valeur max = 46 ppm (exclusion si co-expo avec TCE, échantillonnage passif individuel, GC-FID, LOD = 1 ppm)</p> <p>*[PERCs] merc, jeudi ou vend FP moy = 0,0011 mg.L⁻¹ ; valeur max = 0,0033 mg.L⁻¹ (HS-GC-ECD, LOD = 1 µg.L⁻¹, N = 54)</p> <p>- Trevisan et al. (2000)</p> <p>N = 40 employées de pressings</p> <p>[PERC]atmo moy = 8,65 ppm (échantillonnage passif individuel, HS-GC-ECD)</p> <p>*[PERCs] jeudi FP moy = 0,69 (± 0,54) mg.L⁻¹ ; [PERCs] vend DP moy = 0,35 (± 0,28) mg.L⁻¹ (HS-GC-ECD)</p> <p>- Toraason et al. (2003)</p> <p>N = 18 femmes employées de 7 pressings, < 70 ans</p>
---	---

	<p>[PERC-TWA]atmo merc = 2,4 (± 3,4) ppm ; jeudi = 3,8 (± 5,3) ppm (protocole NIOSH 1003, GC-FID)</p> <p>*[PERCs] jeudi DP moy = 0,075 (± 0,104) mg.L⁻¹ (GC-MS)</p> <p>- Emara et al. (2010)</p> <p>N = 40 travailleurs mâles de pressings (Egypte), 8 h de travail / jour</p> <p>[PERCatmo] ≤ 140 ppm (tubes colorimétriques, moy de 5 mesures)</p> <p>*Non-fumeurs : [PERCS] moy = 1,681 (± 0,372) mg.L⁻¹ ; Fumeurs : [PERCS] moy = 1,695 (±0,454) mg.L⁻¹ (GC-ECD, LOD = 0,5 µg.L⁻¹)</p> <p>- Maccà et al. (2012)</p> <p>N = 71 employés (42 femmes + 29 hommes) de 40 pressings</p> <p>[PERC]atmo moy = 7,58 ppm ; méd = 5,06 ppm (échantillonnage passif individuel, GC-ECD, LOD = 2 µg.L⁻¹)</p> <p>*[PERCs] jeudi FP moy = 0,617 mg.L⁻¹ ; méd = 0,453 mg.L⁻¹ (ET 0,519) ; [PERCs] vend DP moy = 0,304 mg.L⁻¹ ; méd = 0,266 mg.L⁻¹ (ET 0,258) (HS-GC-ECD, LOD = 2 µg.L⁻¹, N = 71)</p> <p>- Lucas et al. (2015)</p> <p>N = 50 employés de 22 pressings, portée de badge/jour : 3,25 h - 8 h</p> <p>[PERC]atmo moy = 7 ppm (0,22 - 33) ; méd = 3,8 ppm (échantillonnage passif individuel, GC selon la DFG)</p> <p>*[PERCs] FS DP moy = 0,1259 mg.L⁻¹ (0,0118 - 0,5440) ; méd = 0,0736 mg.L⁻¹ (HS-GC-ECD selon la DFG, LOD = 2 µg.L⁻¹, N = 49)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes sur volontaires</u> : <p>- Jang et al. (1997)</p> <p>N = 12 volontaires mâles (6 caucasiens et 6 asiatiques)</p> <p>[PERC]atmo = 50 ppm pendant 6h en chambre d'exposition</p> <p>*[PERCs] 30 min après fin d'expo Caucasiens = 1,69 (± 0,35) mg.L⁻¹ ; Asiatiques = 1,60 (± 0,47) mg.L⁻¹ (HS-GC)</p>
Facteur de conversion	<p>1 µmol.L⁻¹ = 166 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6,0 µmol.L⁻¹</p>
Concentrations dans la population générale ¹	<p>N = 1458 sujets de 20-59 ans, non exposés professionnellement</p> <p>[PERCs] 95^{ème} percentile = 0,13 µg.L⁻¹</p> <p>[PERCs] moy non déterminée (fort % de prélèvements < LOD = 0,048 µg.L⁻¹) (NHANES IV (2007-2008), (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2017)</p> <p>N = 590 sujets non exposés professionnellement</p>

¹ 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)

	<p>[PERCs] moy = 0,190 µg.L⁻¹ (Brugnone <i>et al.</i> (1993) cité par Ashley <i>et al.</i> (1996))</p> <p>N = 248 sujets de la population générale italienne (107 ruraux, 106 citadins et 35 travailleurs citadins potentiellement exposés à des solvants occasionnellement)</p> <p>Analyse de PERCs par HS-GC-MS et techniques de pièges cryogéniques :</p> <p>[PERCs] 95^{ème} percentile = 0,36 µg.L⁻¹</p> <p>[PERCs] moy = 0,149 µg.L⁻¹ ; méd = 0,039 µg.L⁻¹ (60% des échantillons > LOD)</p> <p>Sujets ruraux vs citadins vs citadins potentiellement exposés à des solvants : [PERCs] = 0,062 µg.L⁻¹ vs 0,263 µg.L⁻¹ vs 0,231 µg.L⁻¹ (Brugnone <i>et al.</i> 1994)</p> <p>N = 2453 sujets (1225 femmes + 1228 hommes), 12 - 79 ans</p> <p>[PERCs] 95^{ème} percentile = 0,17 µg.L⁻¹ (0,10 - 0,23) (avec 60,8% des échantillons < LOD = 0,02 µg.L⁻¹) (Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 3^{ème} cycle (2012-2013), Santé Canada (2015a))</p> <p>N = 543, 20-39 ans</p> <p>PERCs] 95^{ème} percentile = 0,15 µg.L⁻¹ (0,080 - 0,23) (avec 60,04% des échantillons < LOD = 0,02 µg.L⁻¹) (Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 3^{ème} cycle (2012-2013), Santé Canada (2015a))</p> <p>N=587, 40 à 59 ans</p> <p>PERCs] 95^{ème} percentile = 0,13 µg.L⁻¹ (0,089 - 0,17) (avec 65,08% des échantillons < LOD = 0,02 µg.L⁻¹) (Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 3^{ème} cycle (2012-2013), Santé Canada (2015a))</p> <p>N = 218 sujets d'une étude transversale allemande</p> <p>[PERCs] 95^{ème} percentile = 0,38 µg.L⁻¹ (avec 42,7% des échantillons < LOD = 0,5 µg.L⁻¹) (Angerer 2002)</p>	
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés</p>	<p>USA - ACGIH (BEI)</p>	<p>0,5 mg.L⁻¹ en DP après au moins 2 jours d'exposition (2015, dernière mise à jour 2008) (valeur basée sur la TLV-TWA de 25 ppm)</p>
	<p>Allemagne - DFG (EKA)</p>	<p>A 10 ppm : 0,2 mg.L⁻¹ ; 20 ppm : 0,4 mg.L⁻¹ ; 30 ppm : 0,6 mg.L⁻¹ ; 50 ppm : 1 mg.L⁻¹, 16h après une FP (2015 dernière mise à jour 2005) (Valeur BAT supprimée de 1982 : 1 mg.L⁻¹ 16h après une FP)</p>
	<p>Finlande - FIOH (BAL)</p>	<p>0,2 mg.L⁻¹ (1,2 µmol.L⁻¹) DP fin de semaine. Pour des expositions occasionnelles le prélèvement est effectué le matin du jour suivant l'exposition (2015, dernière mise à jour)</p>
	<p>Suisse - SUVA (VBT)</p>	<p>1 mg.L⁻¹ (6 µmol.L⁻¹) avant la reprise du travail (date de parution 2016)</p>
	<p>Québec - IRSST (IBE)</p>	<p>0,5 mg.L⁻¹ (3 µmol.L⁻¹) avant le dernier poste de travail de la semaine (2012) (valeur correspondant à une valeur d'exposition moyenne pondérée de 25 ppm)</p>
	<p>EU - SCOEL (BLV)</p>	<p>0,4 mg.L⁻¹ avant le dernier poste de travail de la semaine (2009, dernière mise à jour) (valeur moyenne)</p>

		correspondant à une 8h-TWA de 20 ppm)

*BAT= Biological Tolerance Value at the workplace ; DP = début de poste ; DS DP = début de semaine début de poste ; ET = écart type; FP = fin de poste; FSDP = fin de semaine début de poste; LOD = limite de détection Mer : mercredi; Moy geo : Moyenne géométrique;

Nom	Perchloroéthylène urinaire (PERCu)
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Non
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> • Etudes de terrain : - Furuki et al. (2000) N = 44 travailleurs du secteur du dégraissage de textile, 8 h de travail / jour [PERC-TWA]atmo moy geo= 13 ppm ; valeur max = 46 ppm (exclusion si co-expo avec TCE, échantillonnage passif individuel, GC-FID, LOD = 1 ppm) *[PERCu] FP moy géo = 167 µg.L⁻¹ ; valeur max = 422 µg.L⁻¹ (HS-GC-ECD, LOD = 1 µg.L⁻¹, N = 54) - Trevisan et al. (2000) N = 40 employées de pressings [PERC]atmo moy = 8,65 ppm (échantillonnage passif individuel, HS-GC-ECD) *[PERCu] jeudi FP = 32,4 (± 51,2) µg.g⁻¹ de créat ; [PERCu] vend DP = 9,1 (± 8,4) µg.g⁻¹ de créat (HS-GC-ECD) - Gobba et al. (2003) N = 26 employés de 7 pressings, âge moyen : 40 ans (± 14) [PERC-TWA-8h]atmo moy = 6,4 ppm ; méd = 2,81 ppm (ET 6,30) (échantillonnage passif individuel, GC) *[PERCu] merc FP moy = 29,8 µg.L⁻¹ ; méd = 20,2 µg.L⁻¹ (ET 25,8) (vessie vidée à mi-journée, GC-ECD, LOD = 0,1 ng, N = 25) - Poli et al. (2005) N = 39 employés de pressing, âge moyen : 37,2 ans ; [PERCatmo] non précisée *[PERCu] méd = 0,58 µg.L⁻¹ (0,27-1,85) (HS-SPME-GC-MS, LOD = 5 ng.L⁻¹) - Rastkari et al. (2011) 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 [PERC]atmo par échantillonnage passif individuel et SPME-HS-GC-MS quadrupôle (LOD = 20 ng.L⁻¹) Analyse de PERCu par HS-SPME-GC-MS quadrupôle (LOD = 20 ng.L⁻¹) : - Machine 8L : [PERC]atmo moy = 4,50 ppm (ET 2,00) : *[PERCu] DP = 6,58 µg.L⁻¹ (ET 2,49) ; [PERCu] FP = 18,04 µg.L⁻¹ (ET 7,28) - Machine 12L : [PERC]atmo moy = 7,37 (ET 2,43) : *[PERCu] DP = 14,17 µg.L⁻¹ (ET 4,40) ; [PERCu] FP = 36,77 µg.L⁻¹ (ET 12,45) - Machine 18L : [PERC]atmo moy = 17,53 (ET 2,94) :

	<p>*[PERCu] DP = 21,95 µg.L⁻¹ (ET 6,85) ; [PERCu] FP = 63,55 µg.L⁻¹ (ET 13,80)</p> <p>- Maccà et al. (2012)</p> <p>N = 71 employés (42 femmes + 29 hommes) de 40 pressings</p> <p>[PERC]atmo moy = 7,58 ppm ; méd = 5,06 ppm (échantillonnage passif individuel, GC-ECD, LOD = 2 µg.L⁻¹)</p> <p>*[PERCu] jeudi FP moy = 24 µg.L⁻¹ ; méd = 15 µg.L⁻¹ (ET 25) ; [PERCu] vend DP moy = 12 µg.L⁻¹ ; méd = 10 µg.L⁻¹ (ET 8) (HS-GC-ECD, LOD = 1 µg.L⁻¹, N = 71)</p>
Facteur de conversion	<p>1 µmol.L⁻¹ = 166 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6,0 µmol.L⁻¹</p>
Concentrations dans la population générale ²	<p>N = 120 sujets de population générale, âge moyen : 38,6 (± 6,6) ans</p> <p>[PERCu] moy = 0,08 µg.L⁻¹ ; méd = 0,05 µg.L⁻¹ (0,01 - 0,70) (ET 0,11) (SPME-GC-MS, 68% des échantillons > LOD = 0,005 µg.L⁻¹) (Poli et al. 2005)</p> <p>N = 136 sujets de la population générale italienne (94 ruraux, 42 citadins)</p> <p>Analyse de PERCu par HS-GC-MS et techniques de pièges cryogéniques :</p> <p>[PERCu] 95^{ème} percentile = 0,407 µg.L⁻¹</p> <p>[PERCu] moy = 0,110 µg.L⁻¹ ; méd = 0,016 µg.L⁻¹ (76% des échantillons > LOD)</p> <p>Sujets ruraux vs citadins : [PERCu] = 0,094 µg.L⁻¹ vs 0,042 µg.L⁻¹ (Brugnone et al. 1994)</p>
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	ND

ET = écart-type ; DP = début de poste ; FP = fin de poste ; merc = mercredi ; méd = médiane ; moy = moyenne ; moy géo = moyenne géométrique ; N = effectif ; TWA = time weighted average

Nom	Perchloroéthylène dans l'air expiré (PERCa)
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Non
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> Etudes de terrain : - Lauwerys et al. (1983) N = 26 employés de 6 pressings [PERC-TWA]atmo = 20,8 ppm (8,9 - 37,5) (échantillonnage actif individuel, protocole NIOSH, HS-GC, N = 26) *[PERCa] merc DP = 1,9 ppm (0,1 - 5,5) ; [PERCa] merc FP = 5,1 ppm (0,2 - 10) (HS-GC, N = 26)

² 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)

- Solet et al. (1990)

N = 195 employés de 13 pressings (12 commerciaux + 1 industriel)

[PERCatmo] : échantillonnage passif selon protocole NIOSH S335 avec analyse par injection directe en GC

[PERCa] : analyse d'air mixte exhalé dans des sacs Saran 12L, après 3 h d'activité min, hors lundi et vend si possible

- Non-opérateurs : [PERC-TWA-8 h]atmo = 12,85 (± 12,8) ppm (n = 27) :

***[PERCa] moy = 4,94 (± 4,7 ppm) (n = 95)**

- Opérateurs : [PERC-TWA-8 h]atmo = 46,50 (± 34,1) ppm (n = 12) :

***[PERCa] moy = 12,45 (± 9,7 ppm) (n = 11)**

- Aggazzotti et al. (1994)

N = 60 travailleurs de 26 pressings ; 2 méthodes de mesure d'exposition :

1) échantillonnage toutes les heures par tubes en verres (6 à 8 prélèvements/j) puis GC-ECD (LOD = 1 mg.m⁻³) : [PERC]atmo méd = 0,087 - 10,87 ppm selon les établissements de nettoyage à sec

2) Badges individuels changés en milieu de journée, protocole NIOSH, GC-ECD (LOD = 3,5 mg.m⁻³) : [PERC-TWA-8h]atmo moy = 0,38 - 32,10 ppm selon les établissements de nettoyage (N = 52 employés à plein temps)

***[PERCa] moy = 15,42 mg.m⁻³ ; méd = 16,45 mg.m⁻³ (0,49 - 353)** (tubes en verre, GC-ECD, LOD = 1 mg.m⁻³)

- Gobba et al. (2003)

N = 26 employés de pressings

[PERC-TWA-8 h]atmo moy = 6,4 ppm ; méd = 2,81 ppm (ET 6,30) (badges individuels, GC)

***[PERCa] moy = 7,7 ppm (44 mg.m⁻³) ; méd = 2,3 ppm (19 mg.m⁻³) (ET: 11,9 ppm)** (tubes en verre, GC, LOD = 0,1 ng, N = 26)

- McKernan et al. (2008)

N = 18 employées de pressings

[PERC-TWA]atmo moy = 3,15 ppm (ET 4,51) ; moy géo = 1,64 ppm (ET géo 3,26) (échantillonnage actif individuel sur 2 jours consécutifs, protocole NIOSH 1003, GC-FID, LOD = 0,0008 - 0,002 mg/échantillon)

***[PERca] tot DP moy = 0,51 ppm (ET 0,37) ; moy géo = 0,51 ppm (ET géo 0,37)** (N = 51)

***[PERca] tot FP moy = 1,21 ppm (ET 0,87) ; moy géo = 0,87 ppm (ET géo 2,51)** (N = 45)

- Azimi Pirsaraei et al. (2009)

N = 179 employés de 69 de pressings

[PERC-TWA-8 h]atmo : échantillonnage actif individuel, protocole NIOSH, GC-FID ; [PERCa] : air exhalé normalement dans sac Tedlar 1L, GC-FID

- Opérateurs de machines (N = 71) : [PERC-TWA]atmo = 11,5 (± 16,9) ppm

***[PERCa] DP DS = 1,7 (± 2,5) ppm ; [PERCa] FP FS = 2,4 (± 3,4) ppm**

- Presseurs (N = 63) : [PERC-TWA]atmo = 9,6 (± 20,4) ppm

***[PERCa] DP DS = 1,5 (± 3,0) ppm ; [PERCa] FP FS = 2,0 (± 4,1) ppm**

- Employés d'accueil (N = 45) : [PERC-TWA]atmo = 7,2 (± 11,9) ppm

	<p>*[PERCa] DP DS = 1,1 (± 1,7) ppm ; [PERCa] FP FS = 1,5 (± 2,5) ppm</p> <ul style="list-style-type: none"> Etudes sur volontaires : <p>- Jang et al. (1997)</p> <p>N = 12 volontaires mâles (6 Caucasiens + 6 Asiatiques) ; [PERCatmo] = 50 ppm pendant 6h en chambre d'exposition</p> <p>*[PERCa] FP Asiatiques = 8,3 (± 0,9) ppm ; Caucasiens = 9,5 (± 1,7) ppm</p> <p>*[PERCa] DP suivant Asiatiques = 1,27 (± 0,15) ppm ; Caucasiens = 1,33 (± 0,23) ppm</p>	
Facteur de conversion	<p>1 µmol.L⁻¹ = 166 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6,0 µmol.L⁻¹</p>	
Concentrations dans la population générale ³	<p>N = 54 volontaires sains, d'une population urbaine à Chicago</p> <p>[PERCa] moy = 0,0026 µg.m⁻³ = 0,37 ppb (traces de PERCa pour 30,2% des sujets) (Krotoszynski et al. 1979)</p> <p>N = 300 résidents du New Jersey</p> <p>[PERCa] moy = 13,3 µg.m⁻³ = 1,92 ppb (détection pour 93% des échantillons d'air exhalé) (Wallace (1986) cité par l'ATSDR (1997))</p> <p>N = 10 adultes domiciliés à côté d'une usine ou d'une décharge</p> <p>[PERCa] moy = 7,8 µg.m⁻³ = 1,13 ppb ; [PERCa] max = 4 ppb (Monster and Smolders (1984) cité par l'ACGIH (2009))</p>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	3 ppm (0,435 mg.m ⁻³) dans l'air de fin d'expiration, en DP après au moins 2 jours d'exposition (2015 dernière mise à jour 2008)
	Allemagne - DFG (BAT, EKA)	Valeur de 1982 de 9,5 ppm (64 mg.m ⁻³) supprimée en 1983
	EU - SCOEL (BLV)	3 ppm (0,435 mg.m ⁻³) dans l'air de fin d'expiration, avant le dernier poste de travail de la semaine (2009, dernière mise à jour)

(ET = écart-type ; ET géo = ET géométrique ; DP = début de poste ; DP DS= début de poste début de semaine ; FP = fin de poste ; HS = headspace ; GC = chromatographie en phase gazeuse ; merc = mercredi ; méd = médiane ; moy = moyenne ; moy géo = moyenne géométrique ; N = effectif ; PC = poids corporel ; TWA = time weighted average ; vend = vendredi)

³ 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)

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

D'après l'analyse de la littérature scientifique existante, aucune corrélation entre les concentrations biologiques des trois IBE retenus comme pertinents (PERCs, PERCu et PERCa) et des effets sur la santé n'a pu être identifiée.

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

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

PERC sanguin

Equation reliant l'exposition aux concentrations de PERCs (moment de prélèvement)	Calcul de [PERCs] pour une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ; 138 mg.m ⁻³)	Référence
Etudes de terrain		
Prélèvements sanguins en FP		
[PERCs] FP Merc ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = $-93,918 + 27,322 [\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ (mg.m^{-3}) ⁽¹⁾ ($[\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ moy = 6,4 ppm ; $r = 0,938$, $p < 0,001$, $N = 20$)	3676 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Gobba <i>et al.</i> (2003)
[PERCs] FP après min 2 j d'expo ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = $331 + 51,5 [\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ (ppm) ⁽¹⁾ ($[\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ moy = 13 ppm ; $r = 0,770$, $p < 0,01$, $N = 54$)	1361 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Furuki <i>et al.</i> (2000)
[PERCs] FP Jeudi ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = $295,28 + 5,96 [\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ (mg.m^{-3}) ⁽¹⁾ ($[\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ moy = 7,7 ppm ; $r = 0,68$, $p < 0,001$, $N = 71$)	1118 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Maccà <i>et al.</i> (2012)
In[PERCs] FP (15-30 min après) FS ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) = $-7,03 + 1,26 \ln [\text{PERC-TWA-sem}]$ ($\mu\text{mol.m}^{-3}$) ⁽²⁾ ($[\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ = 1,6 - 159,4 ppm ; $r^2 = 0,953$, $r = 0,976$, $p = 0,05$, $N = 21$)	701 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Monster <i>et al.</i> (1983)
In [PERCs] FP FS ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) = $(-5,66 + \ln [\text{PERC-TWA-sem}]$ ($\mu\text{mol.m}^{-3}$)) / 0,756 ⁽²⁾ ($[\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ = 1,6 - 159,4 ppm ; $r^2 = 0,953$, $r = 0,976$, $p = 0,05$, $N = 21$)	673,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Monster <i>et al.</i> (1983)
Prélèvements sanguins en DP		
[PERCs] DP Vend ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = $145,17 + 3,03 [\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ (mg.m^{-3}) ⁽¹⁾ ($[\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ moy = 7,7 ppm ; $r = 0,70$, $p < 0,001$, $N = 71$) <i>Durée moyenne journalière de travail : 8-9h (5-6j/semaine)</i>	563,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Maccà <i>et al.</i> (2012)
[PERCs] DP FS ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = $44,44 + 1,6904 [\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ (mg.m^{-3}) ⁽³⁾ ($r = 0,64$, $p < 0,01$, $N = 49$) et ajustement temporel pour tenir compte d'une durée d'exposition journalière médiane de 5h45 et non de 8h <i>Durée médiane journalière de travail le jour des ports de badges : 5h45</i>	386,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Lucas <i>et al.</i> (2015)
In [PERCs] DP DS ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) = $(-6,15 + \ln [\text{PERC-TWA-sem}]$ ($\mu\text{mol.m}^{-3}$)) / 0,941 ⁽²⁾ ($[\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ = 1,6 - 159,4 ppm ; $r^2 = 0,786$, $r = 0,887$, $p = 0,05$, $N = 19$) <i>Durée journalière de travail : 8h</i> <i>Remarque : étude réalisée chez des travailleurs réalisant une activité de dégraissage de métaux</i>	294 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Monster <i>et al.</i> (1983)
[PERCs] DP FS (mg.L^{-1}) = $0,277 + 0,0258 [\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ (ppm) ⁽⁴⁾ ($[\text{PERC}]_{\text{atmo}}$ moy = 7 ppm ; $r = 0,825$, $p < 0,001$, $N = 13$) <i>Durée journalière de travail : 8h</i>	793 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Jang <i>et al.</i> (1993)
[PERCs] DP FS (après 3j d'exposition) pour une exposition atmosphérique individuelle (tubes charbon actif) de 20,8 ppm	400 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Lauwerys <i>et al.</i> (1983)

(N = 26)

(¹) Mesure passive de PERCatmo sur 8 h ; (²) Mesure active de PERCatmo sur 5 j à raison de 4 - 6 h/j ; (³) Mesure passive de PERCatmo sur 3,25 - 8 h ; (⁴) Mesure active de PERCatmo sur 8 h

PERC urinaire

Equation reliant l'exposition aux concentrations de PERCu (moment de prélèvement)	Calcul de [PERCu] pour une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ; 138 mg.m ⁻³)	Référence
Etudes de terrain		
[PERCu] FP Merc (8 h d'expo ; urines de 4 h) (µg.L ⁻¹) = 16,411 + 0,303 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) (¹) ([PERC]atmo moy = 6,4 ppm ; r = 0,667, p < 0,001, N = 26)	58,2 µg.L⁻¹	Gobba <i>et al.</i> (2003)
[PERCu] midi (4 h d'expo ; urines de 4 h) (µg.L ⁻¹) = 12 + 0,33 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) (²) ([PERC]atmo méd = 9,5 ppm ; r = 0,88, p = ND, N = 55)	57,5 µg.L⁻¹	Imbriani <i>et al.</i> (1988)
[PERCu] midi (4 h d'expo ; urines de 4 h) (µg.L ⁻¹) = 11,9 + 0,33 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) (¹) ([PERC]atmo = 0-70 ppm ; r = 0,87, p = ND, N = 40)	57,4 µg.L⁻¹	Ghittori <i>et al.</i> (1987)
[PERCu] FP (8 h d'expo) (µg.L ⁻¹) = 67,5 + 7,75 [PERC]atmo (ppm) (¹) ([PERC]atmo moy = 13 ppm ; r = 0,722, p < 0,01, N = 54)	222,5 µg.L⁻¹	Furuki <i>et al.</i> (2000)
[PERCu] FP Jeudi (8 h d'expo) (µg.L ⁻¹) = 8,74 + 0,29 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) (¹) ([PERC]atmo moy = 7,6 ppm ; r = 0,68, p < 0,001, N = 71)	48,8 µg.L⁻¹	Maccà <i>et al.</i> (2012)

(¹) Mesure passive de PERCatmo sur 8 h ; (²) Mesure passive de PERCatmo sur 4 h

PERC dans l'air expiré

Equation reliant l'exposition aux concentrations de PERCa (moment de prélèvement)	Calcul de [PERCa] pour une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ; 138 mg.m ⁻³)	Référence
Etudes de terrain		
Prélèvement d'air expiré en FP		
[PERCa] FP Merc (mg.m ⁻³) = 1,681 + 1,172 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) (¹) * ([PERC]atmo moy = 6,4 ppm ; r = 0,808, p < 0,001, N = 26)	23,7 ppm (163,42 mg.m⁻³)	Gobba <i>et al.</i> (2003)
Log [PERCa] FP 2^{ème} ou 3^{ème} j (mg.m ⁻³) = 0,31 + 0,783 log [PERC]atmo (mg.m ⁻³) (²) * ([PERC]atmo median = 2,2 ppm ; r = 0,758, p < 0,001, N = 49)	14,0 ppm (96,6 mg.m⁻³)	Aggazzotti <i>et al.</i> (1994)
[PERCa] FP FS (ppm) = 0,072 + 0,201 [PERC]atmo (ppm) (³) ** ([PERC]atmo moy = 7,2 - 11,5 ppm ; r = 0,98, p < 0,001, N = 179)	4,1 ppm (28,2 mg.m⁻³)	Azimi Pirsaraei <i>et al.</i> (2009)
ln [PERCa] FP Mer/Vend (15-30 min après) (µmol.m ⁻³) = -2,79 + 1,345 ln [PERC-TWA-4h]atmo (µmol.m ⁻³) (⁴) *** ([PERC]atmo moy = 7,2 - 11,5 ppm ; r ² = 0,927, r = 0,963, n = 63)	1,2 ppm (50,9 µmol.m⁻³ ; 8,5 mg.m⁻³)	Monster <i>et al.</i> (1983)
ln [PERCa] FP FS (µmol.m ⁻³) = (-2,78 + ln [PERC-TWA-sem] (µmol.m ⁻³)) / 0,708 (⁴) *** ([PERC]atmo moy = 1,6 à 159,4 ppm ; r ² = 0,931, r = 0,965, p < 0,05, N =	6,3 ppm (260,7 µmol.m⁻³ ; 43,3 mg.m⁻³)	Monster <i>et al.</i> (1983)

21)		
Ln [PERCa] FP = $\beta_0 + \beta_2$ (BMI) + β_3 Ln [PERC]atm Ln [PERCa] FP = $-0,46 + 0,042*28 + 0,52$ Ln [PERC]atm ($r^2 = 0,61$)	9,7 ppm (66,9 mg.m ⁻³)	Mc Kernan <i>et al.</i> , (2008)
[PERCa] FP FS (15-30min après la fin de poste en J3) pour une exposition atmosphérique individuelle (tubes charbon actif) de 20,8 ppm (N = 26)	5,1 ppm (35,0 mg.m ⁻³)	Lauwerys <i>et al.</i> , (1983)
Prélèvement d'air expiré en DP		
[PERCa] DP DS (ppm) = $0,031 + 0,147$ [PERC]atmo (ppm) ⁽³⁾ ** ($r = 0,99$, $p < 0,001$, N = 179)	3,0 ppm (20,5 mg.m ⁻³)	Azimi Pirsaraei <i>et al.</i> (2009)
ln [PERCa] DP DS ($\mu\text{mol.m}^{-3}$) = $(-2,30 + \ln$ [PERC-TWA-sem] ($\mu\text{mol.m}^{-3}$)) / $r^2=0,927$ ⁽⁴⁾ *** ($r^2 = 0,85$, $r = 0,921$, $p < 0,05$, N = 20)	2,0 ppm (83 $\mu\text{mol.m}^{-3}$; 13,8 mg.m ⁻³)	Monster <i>et al.</i> (1983)
Ln [PERCa] DP = $\beta_0 + \beta_1$ (Day) + β_2 (BMI) + β_3 Ln [PERC]atm Ln [PERCa] DP = $-0,42 + 0,15*Day + 0,028*28 + 0,15$ Ln [PERC]atm ($r^2 = 0,47$)	0,96 ppm (6,6 mg.m ⁻³)	McKernan <i>et al.</i> (2008)
[PERCa] DP (15 h après FP) (ppm ajusté à 5,5% de CO ₂) = $0,817 + 0,022$ [PERC]atmo (ppm.h) ⁽⁵⁾ **** ($r = 0,96$, N = 38) Ajusté pour une exposition de 20 ppm pendant 8h	4,3 ppm (29,7 mg.m ⁻³)	Droz et Guillemin (1986)

⁽¹⁾ Mesure passive de PERCatmo sur 8 h ; ⁽²⁾ Mesure passive de PERCatmo sur 4 h ; ⁽³⁾ Mesure active de PERCatmo sur 8 h ; ⁽⁴⁾ Mesure active de PERCatmo sur 5 j à raison de 4 - 6 h/j ; ⁽⁵⁾ Méthode de mesure individuelle du PERCatmo non décrite

* Air de fin d'expiration, prélèvement par tubes en verre ; ** Air de fin d'expiration, prélèvement par sac Tedlar™ ; *** Air de fin d'expiration après rétention de 5 s, prélèvement par tubes en verre ; **** Air de fin d'expiration forcée, prélèvement par sac Tedlar™

BMI : Body Mass Index

Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

En l'absence de mécanisme(s) d'action cancérigène élucidé chez l'Homme et de données quantitatives suffisamment solides pour établir une relation dose-réponse, la VLEP-8h recommandée par le CES (20 ppm soit 138 mg.m⁻³) est basée sur un autre effet que l'effet cancérigène pour le PERC. C'est la neurotoxicité, effet le plus sensible provoqué par l'exposition au PERC, qui a donc été retenue pour fixer la VLEP-8h.

Les études de terrain n'ont pas permis d'établir une relation dose-réponse entre les concentrations de PERCs, PERCu ou PERCa et les effets neurotoxiques. Il a donc été décidé de prendre en compte les études mettant en relation les concentrations atmosphériques de PERC aux concentrations biologiques des différents IBE retenus et de construire des VLB basées sur une exposition à la VLEP-8h.

PERC sanguin

Le PERCs est un indicateur spécifique, bien corrélé aux concentrations atmosphériques, même pour des niveaux nettement inférieurs à la VLEP-8h de 20 ppm.

Le PERCs mesuré en fin de semaine – fin de poste n'est pas retenu, malgré les très bonnes corrélations avec les concentrations atmosphériques, en raison de la rapide décroissance des concentrations sanguines après la fin du poste qui imposerait un prélèvement immédiatement après la fin de poste, ce qui n'est pas toujours facilement réalisable sur le terrain. Un prélèvement réalisé 1/2h ou 1h après la fin du poste risquerait de nettement sous-estimer les concentrations de fin de poste.

Le PERCs mesuré en fin de semaine début de poste (c'est à dire en début du dernier poste de travail de la semaine ou 16h après la fin du dernier poste) montre également une très bonne corrélation avec les niveaux atmosphériques de PERC et des variabilités plus faibles de concentrations si le moment de prélèvement diffère légèrement de l'horaire idéal. Les études de terrain de MacCà *et al.* (2012), Lucas *et al.* (2015), Jang *et al.* (1993), et Lauwerys *et al.* (1983) permettent d'estimer la concentration de PERCs résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm, soit 535 $\mu\text{g.L}^{-1}$ en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude. L'étude de Monster *et al.* (1983) est exclue en raison du moment de prélèvement considéré (début de semaine – début de poste).

La VLB basée sur une exposition à une VLEP-8h de 20 ppm recommandée par le CES pour le PERCs sur un prélèvement de FS-DP est par conséquent arrondie à 500 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Proposition de valeurs biologiques de référence

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux sanguins de perchloroéthylène sur de grands effectifs en population générale.

Les échantillons sanguins collectés en 2007-2008 pour l'étude américaine NHANES (n=1482) donnent une valeur pour le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations sanguines de PERC des hommes et des femmes âgés de 20 à 59 ans égale à 0,102 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (NHANES IV (2007-2008), CDC 2017)).

Les autres études en population générale (Brugnone *et al.*, (1993 &1994), Santé Canada (2015), Angerer (2002)) fournissent des percentiles 95 des concentrations de PERCs compris entre 0,17 et 0,38 $\mu\text{g.L}^{-1}$. A partir des données de l'étude de Santé Canada, un percentile 95 de PERCs de 0,14 $\mu\text{g.L}^{-1}$ a été déterminé en considérant la tranche d'âge 20-59 ans (n=1130).

En considérant la moyenne des percentiles 95 des deux études en population générale aux effectifs les plus importants (CDC et Santé Canada), la **concentration sanguine de 0,12 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour le PERCs est recommandée comme VBR.**

PERC urinaire

Il existe une corrélation entre les concentrations atmosphériques et urinaires de PERC même à des expositions inférieures à la VLEP-8h.

Le **PERCu** sur un échantillon recueilli en fin de semaine fin de poste est proposé comme IBE. L'étude de Furuji *et al.* (2010) est exclue en raison d'une ordonnée à l'origine très élevée dans l'équation de la droite de régression, conduisant à une VLB très différente des autres études retenues. Les études de terrain de Gobba *et al.* (2003), Imbriani *et al.* (1988), Ghittori *et al.* (1987) et Maccà *et al.* (2012) donnent des résultats proches et permettent d'estimer la concentration de PERCu résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm, **soit 55 $\mu\text{g.L}^{-1}$ en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude.**

La VLB basée sur une exposition à une VLEP-8h de 20 ppm recommandée par le CES pour le PERCu sur un prélèvement de FS-FP est par conséquent arrondie à 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Proposition de valeurs biologiques de référence

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de PERC sur de grands effectifs en population générale⁴. L'étude de Brugnone *et al.* (1994), réalisée chez 136 sujets italiens (dont 94 ruraux et 42 citadins), est ainsi retenue pour l'élaboration d'une valeur biologique de référence.

Le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires des sujets de cette étude est de **0,41 µg.L⁻¹**.

La concentration urinaire de 0,40 µg.L⁻¹ pour le PERCu est recommandée comme VBR.

PERC dans l'air expiré

Le PERCa mesuré en fin de semaine – fin de poste n'est pas retenu pour recommander une VLB et une VBR, malgré les très bonnes corrélations avec les concentrations atmosphériques, en raison de la rapide décroissance des concentrations dans l'air expiré après la fin du poste qui imposerait un prélèvement immédiatement après la fin de poste, ce qui n'est pas toujours facilement réalisable sur le terrain. Un prélèvement réalisé 1/2h ou 1h après la fin du poste risquerait en effet de nettement sous-estimer les concentrations de fin de poste.

Le PERCa mesuré sur un échantillon d'air expiré recueilli en fin de semaine – début de poste (FS-DP) serait un bon candidat comme IBE. Néanmoins, cet indicateur n'est pas retenu pour recommander une VLB et une VBR en raison :

- du faible nombre d'études disponibles et de la discordance des résultats obtenus par ces études (facteur de 1 à 4,5 entre les concentrations de PERCa estimées pour une exposition à 20 ppm),
- du manque de standardisation du prélèvement et des difficultés pratiques de réalisation (matériel spécifique, apprentissage par les travailleurs de la technique d'expiration pour récupération de l'air alvéolaire) et de conservation des prélèvements avant analyse.

Par conséquent, aucune VLB ou VBR n'est recommandée pour le PERCa.

Conclusions de l'expertise collective

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

PERC sanguin en fin de semaine – début de poste :

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ou 138 mg.m ⁻³)	500 µg.L ⁻¹
Valeur biologique de référence	0,12 µg.L ⁻¹

⁴ Pas de résultats concernant des dosages d'IBE pour le perchloroéthylène dans les enquêtes nationales françaises (ENNS et Esteban).

PERC urinaire en fin de semaine – fin de poste :

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ou 138 mg.m ⁻³)	50 µg.L ⁻¹
Valeur biologique de référence	0,40 µg.L ⁻¹

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

Perchloroéthylène sanguin (PERCs)

Les prélèvements doivent être réalisés avant de prendre le poste, en dehors du lieu de travail. Les échantillons doivent être prélevés sur tubes héparinés ou EDTA sous vide, remplis au maximum. Les échantillons seront immédiatement transférés dans un tube en verre avec bouchon en teflon® (pour analyses de solvants) qui seront scellés et conservés entre +2 et +8°C jusqu'à l'arrivée au laboratoire d'analyse (ACGIH 2009). Les échantillons peuvent être conservés pendant 5 jours à 4°C (UCL – LTAP)⁵.

Perchloroéthylène urinaire (PERCu)

Les prélèvements doivent être réalisés en dehors du lieu de travail. Afin de prévenir les risques de contamination biologique externe de l'échantillon, un lavage des mains, une douche et un changement des vêtements sont recommandés avant la collecte. Les prélèvements seront recueillis dans des flacons en polypropylène. Le volume minimal est de 10 mL. Conservation et transport se feront au minimum entre +2 et +8°C et idéalement congelé (-20°C).

L'absorption de PERC est influencée par la charge physique (facteur 3 par rapport au repos) ainsi que par l'indice de masse corporelle.

Les prélèvements biologiques doivent être réalisés après plusieurs semaines d'exposition le temps qu'un état d'équilibre soit atteint entre absorption, stockage dans le tissu adipeux et élimination.

Biométrie

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

⁵ Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology à l'Université catholique de Louvain http://www.toxi.ucl.ac.be/biological_monitoring/biomarqueur/1083

PERC SANGUIN			
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 capture d'électron (HS-GC-ECD)	Chromatographie en phase gazeuse et détection par capture d'électron (GC-ECD)	Méthode de purge et piégeage puis chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (Purge&trap-HR-GC-MS)
Références bibliographiques	Jang <i>et al.</i> (1993) ; Monster <i>et al.</i> (1983) ; Furuki <i>et al.</i> (2000) ; MacCà <i>et al.</i> (2012) ; Trevisan <i>et al.</i> (2000) ; Emara <i>et al.</i> (2010) ; Lucas <i>et al.</i> (2015)	Gobba <i>et al.</i> (2003)	McKernan <i>et al.</i> (2008)
Limite détection	2 µg.L ⁻¹ (Jang <i>et al.</i> (1993), MacCà <i>et al.</i> (2012)) Lucas <i>et al.</i> (2015) 0,5 µg.L ⁻¹ (Emara <i>et al.</i> (2010))	0,1 ng/mL soit 0,1 µg/L	0,02 ppb soit 0,02 µg/L
Fidélité		CV : 1,5-4,5%	

PERC 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-MS)	Chromatographie en phase gazeuse et détection par capture d'électron (GC-ECD)	Chromatographie en phase gazeuse avec injection de l'espace de tête et détection par capture d'électron (HS-GC-ECD)
Références bibliographiques	Imbriani <i>et al.</i> (1988) ; Ghittori <i>et al.</i> (1987)	Gobba <i>et al.</i> (2003)	Furuki <i>et al.</i> (2000), Trevisan <i>et al.</i> (2000) ; MacCà <i>et al.</i> (2012)
Limite détection	0,5 µg.L ⁻¹ (Imbriani <i>et al.</i> (1988)) 0,02 µg.L ⁻¹ (Rastkari <i>et al.</i> (2011))	0,1 µg.L ⁻¹	1 µg.L ⁻¹
Fidélité			
Justesse			
Étalon de référence			

Rapport d'expertise collective

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CES : Comité d'experts spécialisé

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer (IARC en anglais)

CYP : cytochromes P

DER : Direction de l'Évaluation des Risques

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft

DP : début de poste ; DS : début de semaine

ECD : electron capture detector (détecteur à capture d'électron)

EPI : équipements de protection individuelle

ERI : excès de risque individuel

ERP : évaluation des risques professionnels

FP : fin de poste ; FS : fin de semaine

FID : flame ionization detector (détecteur à ionisation de flamme)

FIOH : Finnish Institute of Occupational Health

GC : gas chromatography (chromatographie en phase gazeuse)

GST : glutathion S-transférase

GT : groupe de travail

HS : headspace (technique de l'injection de l'espace de tête)

IBE : indicateur biologique d'exposition

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

ICPE : installation classée pour la protection de l'environnement

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail

LOAEC : lowest observed adverse effect concentration

LOD : limite of detection (limite de détection)

LOQ : limite of quantification (limite de quantification)

OMS : Organisation Mondiale pour la Santé (WHO en anglais)

Méd : médiane

Merc : mercredi

Moy : moyenne

Moy géo : moyenne géométrique

MS : spectrométrie de masse

NACTCVC : N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine

NACTCVCu : N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine urinaire

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

PBPK : physiologically based pharmacokinetic (pharmacocinétique à base physiologique)

PC : poids corporel

PERC : perchloroéthylène

PERCa : perchloroéthylène dans l'air expiré

PERCatmo : perchloroéthylène atmosphérique

PERCs : perchloroéthylène sanguin

PERCu : perchloroéthylène urinaire

PST : Plan Santé Travail

SBEP : surveillance biologique des expositions professionnelles

SCOEL : Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

SPME : Solid phase microextraction (Microextraction en phase solide)

SUVA : Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents)

TCA : acide trichloroacétique

TCAs : acide trichloroacétique sanguin

TCAu : acide trichloroacétique urinaire

TCE : trichloroéthylène

TCOH : trichloroéthanol

TCVC : S-(1,2,2-trichlorovinyl)cystéine

TCVG : S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathion

TLV : threshold limit value

UESC : Unité d'Evaluation des Substances Chimiques

US-EPA : United States Environmental Protection Agency

VBR : valeur biologique de référence

Vend : vendredi

VLB : valeur limite biologique

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

Liste des tableaux

Tableau 1- Synthèse des paramètres de toxicocinétique du PERC et de ses métabolites _____	13
Tableau 2 : Synthèse des paramètres de toxicocinétique du PERC et de ses métabolites _____	46
Tableau 3 : Synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats _____	69

Liste des figures

Figure 1 - Voie oxydative de la métabolisation du Perchloroéthylène (IARC 2014) _____	39
Figure 2 - Voie de conjugaison au Glutathion de la métabolisation du Perchloroéthylène (IARC 2014) _____	41

Préambule

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

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

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

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

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

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

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

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

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...) (Anses 2017).

1 Résumé du profil toxicologique

Les données décrites ci-dessous proviennent essentiellement du rapport d'expertise collective de l'Anses publié en 2010 (Anses 2010).

Plusieurs effets non cancérogènes sur la santé ont été observés chez l'Homme et les animaux à la suite de l'inhalation ou de l'ingestion de PERC, notamment des effets sur le système nerveux, le foie, les reins, la reproduction et le développement. Les études d'exposition contrôlée réalisées chez l'Homme montrent que les principaux effets observés sont l'irritation des yeux et du système respiratoire, une perte de la coordination ainsi que d'autres effets sur le système nerveux central. Les études épidémiologiques confirment la neurotoxicité du PERC et montrent que de tels effets doivent être attendus en cas d'exposition à des concentrations supérieures à 100 ppm (690 mg.m⁻³). Les effets observés incluent : céphalées, vertiges, étourdissements, rougeurs, difficultés d'élocution, somnolence, perte des inhibitions, réjouissance, sentiment d'extase *et altération* de la coordination motrice.

Bien qu'il existe de nombreuses études épidémiologiques examinant la mortalité et l'incidence de cancers en particulier chez les salariés d'entreprises de nettoyage à sec, peu fournissent des informations utiles imputant spécifiquement la responsabilité au PERC (EU-DRAR 2008).

Le PERC est classé cancérogène probable pour l'Homme (Groupe 2A) par le Centre International de Recherche sur le Cancer sur la base de preuves limitées de cancérogénicité chez l'Homme associée à des preuves suffisantes chez l'animal (IARC, 2012). De nombreuses études mettent en cause le PERC dans le déclenchement de divers types de cancers chez les animaux de laboratoire exposés à cette substance par inhalation ou par ingestion, notamment des tumeurs du foie chez la souris et des leucémies chez le rat. Les données humaines sur les effets cancérogènes du PERC chez l'Homme, y compris celles sur l'exposition professionnelle à long terme, sont contradictoires. Certaines études épidémiologiques suggèrent toutefois des associations positives entre l'exposition au PERC et le risque de lymphomes non hodgkiniens, de cancers de l'œsophage, de la vessie et du col de l'utérus. L'interprétation des résultats de ces études est difficile en raison de limites liées à leur méthodologie. De plus, les mécanismes d'action de cancérogénèse ne sont pas établis chez l'Homme.

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

Les données sont essentiellement des données humaines ; lorsqu'elles ne le sont pas, ceci est précisé dans le texte.

2.1 Absorption

2.1.1 Pulmonaire

La voie majeure d'absorption du perchloroéthylène (PERC) est l'inhalation, elle est rapide (coefficient de partage sang/air alvéolaire probablement compris entre 15 et 18 d'après une revue d'études expérimentales sur volontaires exposés au PERC par inhalation de Hattis *et al.* 1993) et importante (de 60 - 90% au repos) (Monster and Zielhuis 1983, Chiu *et al.* 2007, US EPA 2012). L'absorption pulmonaire du PERC est influencée par l'activité physique, la masse grasseuse ainsi que la durée et l'intensité d'exposition (Opdam 1989). Il semble néanmoins que l'absorption pulmonaire totale soit plus influencée par la masse corporelle maigre que par la quantité de tissus adipeux, le poids corporel (PC) ou le débit ventilatoire (Monster *et al.* 1979). La fraction résorbée diminue au fur et à mesure que le sang et les tissus corporels deviennent saturés.

Dans l'étude expérimentale de Monster *et al.* (1979), l'absorption pulmonaire décroît au fur et à mesure de l'exposition, (absorption diminuée d'environ 25% lors de la 4^{ème} heure par rapport à la 1^{ère} heure). Dans cette étude, 6 volontaires masculins au repos ont été exposés à 72 ppm (488 mg.m⁻³) de PERC par inhalation durant 4 heures. Une absorption moyenne de 455 mg (370-530) de PERC a été estimée à cette concentration. Pour une exposition de 144 ppm (976 mg.m⁻³), l'absorption moyenne a été estimée à 945 mg (670-1210). Ces 6 mêmes volontaires exposés de nouveau à 144 ppm (976 mg.m⁻³), mais cette fois avec une alternance de repos et d'exercices physiques (100W, 2x30 minutes), ont présenté une absorption moyenne de 1317 mg (1060 - 1510) de PERC. La dose de PERC absorbée augmente donc avec l'augmentation de la concentration atmosphérique et avec l'intensification de l'activité physique, ce que confirme l'étude de Hake (1977) qui indique une augmentation d'un facteur 4 de la concentration de PERC sanguin suite à un exercice physique de 30 min.

Le modèle mathématique de Guberan et Fernandez (1974) appliqué à des données expérimentales obtenues sur volontaires indique une résorption globale importante de PERC au début d'une exposition à 100 ppm (91%), puis une diminution jusqu'à 36% après 8h d'exposition. La résorption moyenne calculée sur la période des 8 h est de 48%. Fernandez *et al.* (1976) ont mesuré la concentration de PERC dans l'air alvéolaire de sujets exposés à 100 ppm de PERC. Celle-ci augmente rapidement les 15 premières minutes d'exposition puis plus lentement jusqu'à la fin de l'exposition de 8h. La quantité relative absorbée diminue au fur et à mesure de l'exposition au repos : de 75% trente minutes après le début de l'exposition, elle chute à 47% en fin d'exposition de 8 h. Le coefficient de résorption n'augmente donc pas proportionnellement avec la durée d'exposition. Guberan et Fernandez (1974) estiment que pour une exposition professionnelle de 5 jours/semaine et 8 h de travail/jour, l'état d'équilibre entre l'absorption du PERC par les tissus adipeux pendant les heures d'exposition au travail et l'élimination du PERC de l'organisme pendant les nuits et les weekends, serait atteint après 4 semaines. Toutefois, le modèle mathématique qu'ils ont paramétré est basé sur des coefficients de partage sang/gaz de 9 et graisse/gaz de 960 seulement, soit des coefficients moins élevés que ceux communément retrouvés dans la littérature. Le temps pour atteindre l'état d'équilibre serait donc plus court et l'excrétion prédite serait plus rapide dans cette étude.

Dans l'étude de Benoit *et al.* (1985) cité par le WHO (2006), l'absorption pulmonaire à l'équilibre du PERC (définie par une absorption se produisant lorsque la concentration de PERC dans l'air exhalé par unité de temps est constante) est estimée à 78 - 93%, pour 7 volontaires exposés par inhalation pour de courtes périodes d'exposition à des concentrations de 50 - 92 ppm (345 - 634 mg.m⁻³) de PERC. La rétention moyenne est quant à elle estimée à 87%.

Des expériences d'inhalation contrôlées chez l'animal indiquent également un passage rapide du PERC dans le flux sanguin via les poumons (Pegg *et al.* 1979). Dallas *et al.* (1994b) ont étudié l'absorption du PERC chez des rats Sprague-Dawley lors d'expositions exclusivement par voie d'inhalation (50 et 500 ppm, 3 heures) : l'absorption respiratoire était quasiment constante lors des 20 premières minutes d'exposition et avoisinait les 50% à 50 ppm et les 40% à 500 ppm. La comparaison des quantités totales absorbées en fin d'exposition à 50 ou 500 ppm de PERC indique une absorption pulmonaire non proportionnelle à la concentration d'exposition.

2.1.2 Cutanée

L'absorption cutanée de vapeurs de PERC est faible et très minoritaire par rapport à l'absorption par voie pulmonaire en cas d'exposition atmosphérique à des vapeurs. L'Anses n'a pas retenu la mention peau⁶ dans son rapport d'expertise de 2010 en vue de la fixation de VLEP pour le PERC (Anses 2010), en précisant toutefois que la contribution de l'absorption cutanée pouvait devenir significative en cas d'exposition cutanée accidentelle à du PERC liquide.

L'absorption percutanée de vapeurs de PERC a été étudiée chez des volontaires. Kezic *et al.* (2000) ont évalué par le biais d'une étude sur 5 volontaires, dont une main et un avant-bras ont été exposés à des vapeurs de PERC, un ratio d'absorption de vapeurs de PERC par la voie cutanée rapporté à la voie inhalatoire de 0,3% (exposition à 164 ppm pendant 20 min ; coefficient de perméabilité $K_p = 0,054 \text{ cm.h}^{-1}$). Riihimaki and Pfaffli (1978) ont exposé 3 volontaires équipés de masques respiratoires à 600 ppm de PERC pendant 3,5 h. Ils estiment l'absorption cutanée de vapeurs de PERC à 1,1% de l'absorption par inhalation, avec l'hypothèse que 98% du PERC absorbé serait exhalé. Ces données humaines d'exposition cutanée contrôlée à des vapeurs ont été retenues dans le projet d'évaluation de risque européen (EU-DRAR, 2008) qui conclut à une absorption percutanée de vapeurs de PERC non significative par rapport à l'inhalation.

Les données chez l'animal confirment la contribution minimale de la voie percutanée par rapport à l'inhalation dans l'absorption globale de PERC par exposition aux vapeurs. Un flux d'absorption percutanée de 0,002 mg de PERC.cm⁻².h⁻¹ est rapporté pour des souris nude Balb/cAnNCrj équipées de masques et exposées à 200 ppm dans l'étude de Tsuruta (1989). Dans l'étude de McDougal *et al.* (1990), 3,5% du PERC est absorbé par voie cutanée chez des rats Fischer-344 tondu et équipés de masques, exposés à 12500 ppm. Cependant, les coefficients de perméabilité cutanée des substances testées chez le rat sont souvent plus élevés que celles de l'Homme.

Des données sont également disponibles sur une exposition cutanée à du PERC liquide. Dans l'étude de Stewart et Dodd (1964) cité par Hake (1977), 5 volontaires protégés des vapeurs de PERC ont immergé un pouce dans du PERC liquide durant 40 minutes : la concentration maximale de PERC dans l'air alvéolaire des sujets a été mesurée en fin d'exposition (0,31 ppm), avant de diminuer (0,23 ppm 2 h après). Selon les auteurs, la quantité de PERC absorbée par voie percutanée lors de cette expérience serait équivalente à une absorption par inhalation de 10 - 15 ppm de PERC.

⁶ 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)

Kezic *et al.* (2001) ont effectué une étude expérimentale sur 6 volontaires, pour lesquels du PERC liquide est appliqué sur une surface de peau de 27 cm² de l'avant-bras, pendant 3 min. Les auteurs estiment l'absorption du PERC liquide par voie cutanée à 46% (avec extrapolation à 360 cm² de peau exposée pendant 3 min 8 fois dans la journée) rapporté à l'absorption par voie inhalatoire lors d'une exposition atmosphérique de 8 heures à 170 mg/m³ de PERC. Le flux moyen d'absorption par la peau est estimé à 69 (± 27) nmol.cm⁻².min⁻¹ (soit 0,68 mg/cm²/h). Dans cette étude, l'absorption cutanée de PERC liquide apparaît équivalente à celle issue d'une exposition respiratoire à hauteur de la VLEP-8h.

Ces résultats indiquent que si l'absorption percutanée de vapeurs est minime en comparaison de celle issue d'une exposition par inhalation, l'absorption cutanée de PERC liquide peut contribuer de façon importante à l'exposition globale en complément de l'inhalation.

2.1.3 Digestive

Il existe peu de données sur l'absorption par voie orale du PERC. Une concentration de 21,5 µg.mL⁻¹ de PERC a été mesurée dans le sang d'un garçon de 6 ans, 1 h après l'ingestion accidentelle de 12 - 16 grammes de PERC, démontrant l'absorption de la substance après exposition par voie orale (Köppel *et al.* 1985).

Les résultats d'études conduites chez l'animal indiquent une absorption par voie orale rapide et proche de 100% (Dallas *et al.* 1994a).

2.2 Distribution

Le PERC est distribué dans tout l'organisme après absorption. Son caractère lipophile se traduit par des concentrations élevées chez les humains et les animaux au niveau des organes ou tissus les plus riches en graisse (foie, reins, cerveau, poumons) avec une forte rétention au niveau des tissus adipeux. Le modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBPK) de Guberan et Fernandez 1974 permet de prédire que la moitié de la charge corporelle d'un adulte de 70 kg exposé pendant 8h à 100 ppm de PERC serait présente dans les tissus adipeux. Une analyse des tissus d'un teinturier décédé par surexposition au PERC a révélé des concentrations élevées de PERC dans le foie (240 mg.kg⁻¹), les reins (71 mg.kg⁻¹), le cerveau (69 mg.kg⁻¹) et moindre dans les poumons (30 mg.kg⁻¹) (Levine *et al.* 1981). Des expériences d'exposition par inhalation sur modèles animaux (Dallas *et al.* 1994b) montrent une distribution du PERC dans les tissus suivants : graisse > cerveau > foie > cœur > reins.

Son coefficient de partage graisse:air est de 1638 dans l'étude de Ward *et al.* (1988), de 1450 dans celle de Gearhart *et al.* (1993). Son coefficient de partage graisse:sang est compris entre 125 et 159 (Gearhart *et al.* 1993). Le PERC peut passer dans le lait maternel comme l'indique une étude de cas chez l'homme (Bagnell et Ellenberger 1977), et également une étude chez le rat (Byczkowski and Fisher 1994).

Il peut également traverser la barrière placentaire et se distribuer dans le fœtus et le liquide amniotique de souris exposées par inhalation (Ghantous *et al.* 1986).

Des données pertinentes de distribution après exposition cutanée chez l'Homme ou chez l'animal ne sont pas disponibles (ATSDR 1997) et bien que sa distribution chez l'Homme après exposition par voie orale n'ait pas été expérimentalement étudiée, elle ne devrait pas varier en fonction de la voie d'exposition, comme on l'a constaté chez le rat (Pegg *et al.* 1979).

2.3 Métabolisation

Chez l'Homme, la majeure partie du PERC absorbée n'est pas métabolisée mais excrétée inchangée dans l'air expiré (80-100%) quelle que soit la voie d'absorption (Chiu *et al.* 2007, Monster *et al.* 1979).

Un taux maximal de métabolisation de $13 \text{ nmol.}(\text{min.kg de poids corporel})^{-1}$ a été calculé par Hattis *et al.* (1990), sur la base de 8 modèles PBPK. On estime que seulement 1 à 3% du PERC inhalé est transformé en métabolites chlorés. Cette fraction métabolisée est très faible en comparaison au TCE dont 40 - 75% de la dose absorbée est métabolisée (US EPA 2012).

Le PERC est aussi majoritairement exhalé sous forme inchangée chez les animaux de laboratoire, tel qu'indiqué dans la littérature (Pegg *et al.* 1979). La métabolisation du PERC est plus élevée chez les rongeurs que chez l'Homme : à titre d'exemple, 12% seulement de la quantité globale de PERC absorbée est retrouvée sous forme inchangée dans l'air expiré chez la souris (Schumann *et al.* 1980).

La fraction métabolisée peut suivre 2 voies métaboliques qui sont similaires chez l'Homme, le rat et la souris même si leur importance respective varie selon les espèces :

- 1) la voie oxydative sous la dépendance des cytochromes P450 (CYP450)
- 2) la voie de conjugaison au glutathion (GSH) qui prédomine lorsque les enzymes associées au métabolisme oxydatif sont saturées (Lash and Parker 2001).

1) La **métabolisation par voie oxydative** (Fig. 1) a lieu principalement dans le foie, les autres organes métabolisant de plus faibles quantités du produit. L'enzyme CYP2E1 constituerait la principale isoforme en jeu dans le métabolisme du PERC (Lash and Parker 2001, Chiu et Ginsberg 2011).

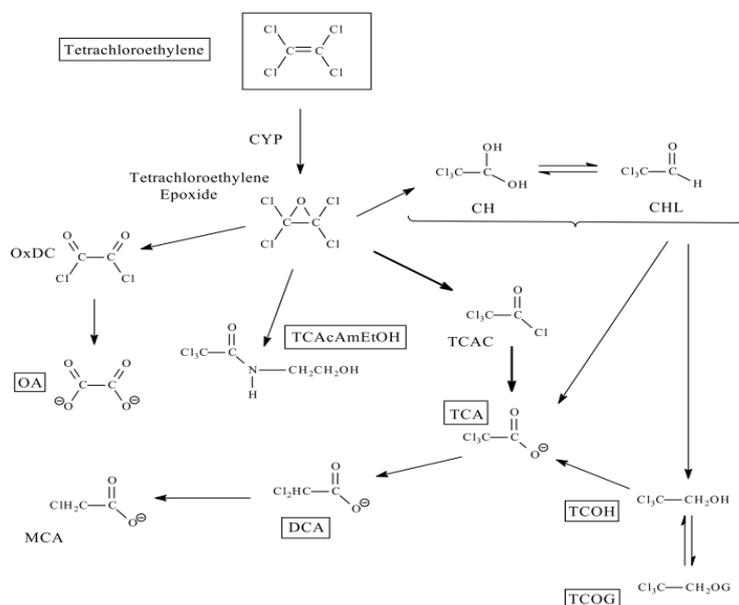


Figure 1 - Voie oxydative de la métabolisation du Perchloroéthylène (IARC 2014)

CHL : chloral ; **CH** : hydrate de chloral ; **TCAC** : chlorure de trichloroacétyl ; **TCACAmEtOH** : trichloroacétyl aminoéthanol ; **OxDC** : dichlorure d'oxalate ; **TCA** : trichloroacétate ; **TCOH** : trichloroéthanol ; **TCOG** : glucuronide de trichloroéthanol ; **DCA** : dichloroacétate, **MCA** : monochloroacétate ; **OA** : oxalate.

L'étape initiale du métabolisme par la voie oxydative est la formation de l'intermédiaire tétrachlororéthylène-oxyde de fer, puis de l'oxyde de 1,1,2,2-tétrachlororéthylène (un époxyde qui n'a pas pu être isolé jusqu'à présent). L'époxyde peut subir plusieurs transformations : il peut être déchloré en **acide oxalique (OA)** ou en **chlorure d'oxalyle** (lui-même peut être transformé en monoxyde et dioxyde de carbone), être converti en **trichloroacétyl aminoéthanol (TCAcAmEtOH)**, ou encore en **chlorure de trichloroacétyl (TCAC)**. Ce dernier génère ensuite de l'**acide trichloroacétique (TCA)** (Yoshioka *et al.* 2002, IARC 2014). Le **TCA** est le métabolite urinaire majeur de la voie oxydative chez l'Homme et il est retrouvé dans l'urine de tous les animaux testés. Le **TCA** est un cancérigène hépatique chez la souris et pourrait contribuer à la toxicité hépatique et à la cancérogenèse du PERC. Ce métabolite n'est pas spécifique de l'exposition au PERC, car il peut aussi résulter de la métabolisation d'autres solvants chlorés tels que le TCE, le tétrachloroéthane, l'hydrate de chloral ou le méthylchloroforme.

Du **trichloroéthanol (TCOH)** a été détecté dans les urines de sujets exposés à du PERC dans certaines études (Birner *et al.* 1996), mais non dans d'autres. La plupart des études qui rapportent la détection de **TCOH** concernent des expositions environnementales ou professionnelles avec éventuelle co-exposition au TCE, dont le **TCOH** est un métabolite urinaire majeur (Volkel *et al.* 1998). Les études expérimentales d'exposition au PERC pur échouent à le détecter.

Chez l'Homme, la métabolisation par voie d'oxydation est saturable : des études appliquées à des travailleurs du secteur du nettoyage à sec ou du milieu industriel montrent un plateau dans la courbe d'excrétion urinaire des métabolites trichlorés, pour des concentrations d'exposition atmosphérique supérieures à 100 ppm (Seiji *et al.* 1989, Ikeda *et al.* 1972).

L'**acide dichloroacétique (DCA)**, un métabolite détecté dans l'urine de rats exposés, pourrait être généré à partir du **TCA** par conversion dans la microflore intestinale, en plus d'être formé par voie de conjugaison au GSH. Il n'a pas été détecté dans l'urine humaine (Volkel *et al.* 1998).

Du chloral (**CHL**) a été retrouvé dans les urines de rats exposés au PERC (Pegg *et al.* 1979) ; un conjugué, la GST-N-acétylcystéine a également été retrouvé dans l'urine de rats et de souris, ainsi que dans la bile de rats exposés (Dekant 1986, Green *et al.* 1990).

Le **DCA**, le **TCOH** et le **CHL** sont également des produits de biotransformation du TCE, donc non spécifiques d'une exposition au PERC. La quantité d'acides mercapturiques excrétés par voie urinaire suggère qu'en comparaison avec le TCE, la proportion de PERC métabolisé par la voie de conjugaison au glutathion est plus importante que celle empruntant la voie oxydative.

2) La **voie de conjugaison au GSH** (Fig. 2) fait intervenir les glutathion S-transférases (GST). Cette voie devient prédominante lorsque les concentrations de PERC sont suffisamment élevées pour saturer les CYP. Elle peut cependant aussi être active avant saturation de la voie oxydative (Chiu et Ginsberg 2011). Cette voie de conjugaison transforme quantitativement moins de PERC à des niveaux d'exposition faibles, son importance réside cependant dans la production de métabolites réactifs qui seraient particulièrement associés à la toxicité rénale du PERC et à sa cancérogénicité chez le rat.

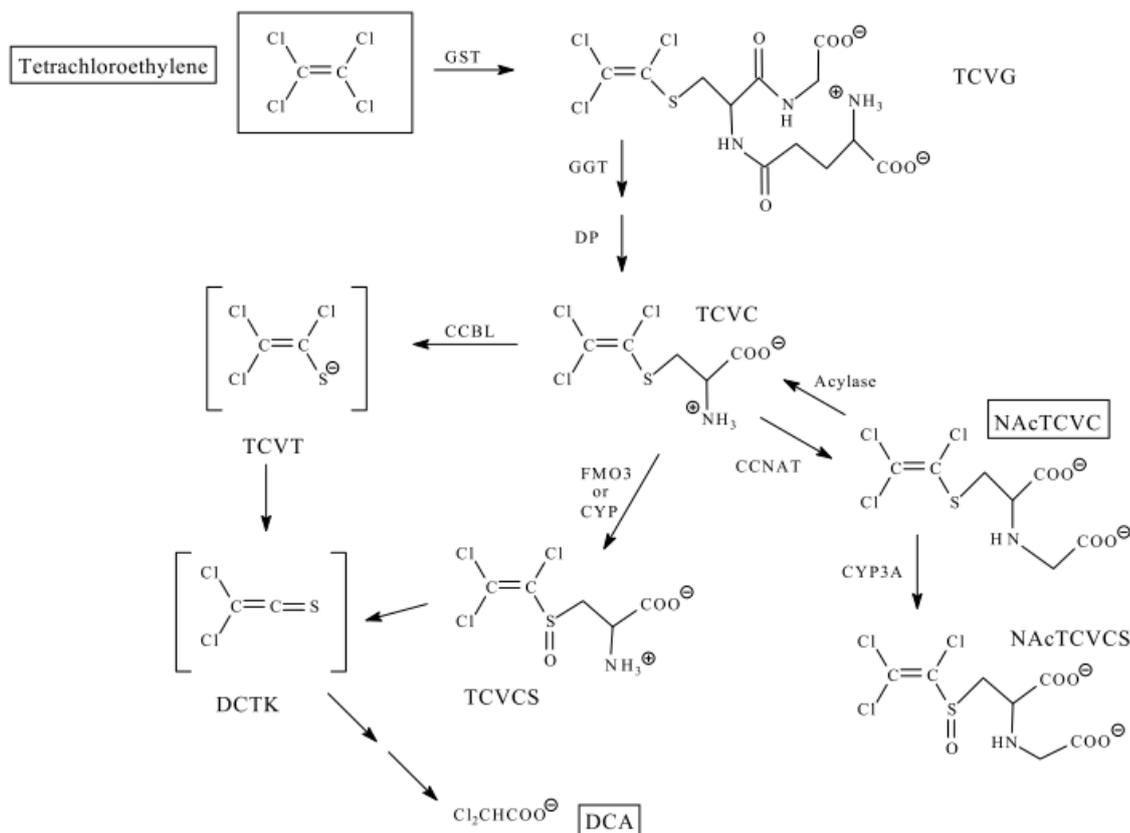


Figure 2 - Voie de conjugaison au Glutathion de la métabolisation du Perchloroéthylène (IARC 2014)

CCBL : conjugué cystéine β -lyase; **CCNAT** : conjugué cystéine N-acétyltransférase; **CYP3A** : cytochrome P-450 3A ; **DCA** : dichloroacétate ; **DCTK** : 1,1 dichlorothiocétène ; **DP** : dipeptidase ; **FMO3** : flavine mono-oxygénase-3 ; **GGT** : γ -glutamyltransférase ; **GSH** : glutathion ; **GST** : glutathion S-transférase ; **TCVC** : S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine ; **TCVCS** : sulfoxyde de TCVC ; **TCVG** : S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathion ; **TCVT** : 1,2,2,-trichlorovinylthiol ; **NAcTCVC** : N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine, **NAcTCVCS** : sulfoxyde de NAcTCVC

La conjugaison initiale du PERC au GSH a lieu principalement dans le foie, dans les reins de façon minoritaire (Lash *et al.* 1998). Le produit de conjugaison **S-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathion (TCVG)** est transporté dans les reins pour y être transformé en **S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (TCVC)** par la γ -glutamyltransférase (GGT) et des dipeptidases membranaires (Lash et Parker 2001). Ces enzymes se situent dans d'autres organes que les reins (dans le cerveau par ex.), ce qui pourrait indiquer un potentiel de formation de métabolites toxiques dans d'autres tissus. La conversion en **TCVC** conduit à un point critique de la voie GSH, car il peut alors soit générer des espèces réactives, soit être métabolisé en produit d'excrétion (Lash et Parker 2001) :

- Le **TCVC** peut servir de substrat aux β -lyases rénales (Lash et Parker 2001), qui le clivent en un thiol instable, le **1,2,2-trichlorovinylthiol (TCVT)** susceptible de produire des espèces réactives cytotoxiques et mutagènes tel que le **1,1 dichlorothiocétène (DCTK)** (Dekant 1986). Les rats, d'avantage sensibles aux effets rénaux du PERC que l'Homme, ont une activité β -lyase rénale plus importante que celle des humains (US EPA 2012). Or, ces enzymes induiraient la bioactivation du **TCVC** en intermédiaires réactifs puis en **DCA** par un mécanisme à seuil (ATSDR 1997). L'atteinte sélective du PERC sur le segment S2 tubulaire rénal de rats mâles, par accumulation de α 2u-globuline a été démontrée. Ce mécanisme ne serait pas pertinent chez l'Homme, qui ne produit pas/très peu de α 2u-globuline ou de protéines de la même famille. Le TCVC peut également, sous l'action de la

flavine mono-oxygénase-3 (FMO3) et des CYP (CYP3A4 chez l'Homme), être transformé en **sulfoxyde de TCVC (TCVCSO)**, un néphrotoxique puissant (Elfarra et Krause 2007, Ripp *et al.* 1997, Werner *et al.* 1996b). Celui-ci, tout comme les produits de clivage des β -lyases, pourrait se réarranger afin de former du **DCTK** (Ripp *et al.* 1997) susceptible de se lier à des macromolécules cellulaires (Birner *et al.* 1996), ou être dégradé en **DCA** chez le rat (Volkel *et al.* 1998).

- Le **TCVC** peut être converti en **N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine (NAcTCVC)**, une réaction catalysée par la N-acétyltransférase (Werner *et al.* 1996b). La **NAcTCVC** peut être excrétée par voie urinaire ou être transportée vers d'autres organes pour y subir une reconversion en TCVC, alors candidat aux différentes biotransformations citées ci-dessus (Uttamsingh *et al.* 1998). Les dérivés N-acétylcystéine (acides mercapturiques urinaires) représentent quantitativement de 0,03 à 1% des métabolites urinaires totaux, pourcentage qui ne représente que la proportion excrétée (obtenue sur des temps limité d'études), et non la totalité des métabolites issus de la voie GSH (Lash et Parker 2001).

Le métabolisme du PERC apparaît comme saturable chez l'Homme après une exposition par inhalation à des concentrations élevées (> à 50 ou 100 ppm selon les études). Les concentrations de métabolites trichlorés, mesurées dans l'urine de travailleurs de pressings, atteignent un plateau pour des expositions au PERC à partir de 50 ppm (Ikeda *et al.* 1972), ou 100 ppm (Ohtsuki *et al.* 1983). Cette saturation métabolique apparaît à plus faible dose d'exposition que pour le TCE, les CYP semblant avoir une capacité métabolique moindre pour le PERC que pour le TCE (Volkel *et al.* 1998, Ohtsuki *et al.* 1983).

Un polymorphisme d'enzymes impliquées dans la métabolisation du PERC (CYP et GST notamment) existe chez l'Homme tout comme chez les rongeurs. Cependant, le mécanisme spécifique expliquant les différences de susceptibilité toxicologique interespèces (selon les différentes isoformes de CYP par ex.), n'est pas connu. Des variations mesurables de pourcentage ou de vitesse de métabolisation du PERC ont été observées selon l'ethnie (Seiji *et al.* (1989), Jang *et al.* (1997)), le genre (Clewell *et al.* (2004), Opdam et Smolders (1986)), la consommation d'alcool, l'existence de maladies pré-existantes telles que cancer (US EPA 2012) ou obésité (Guberan et Fernandez 1974) ou encore de l'influence de différentes substances chimiques (US-EPA 2012).

2.4 Excrétion

Quelle que soit la voie d'exposition chez l'Homme et les animaux de laboratoire, la voie d'élimination principale est l'exhalation du composé inchangé (environ 95% chez l'homme), avec de petites quantités présentes dans les urines sous forme de métabolites. La concentration de PERC dans l'air exhalé varie en fonction de la concentration du PERC dans le sang et les tissus du débit ventilatoire et cardiaque du sujet, ainsi que de sa masse graisseuse (variations interindividuelles particulièrement importante pour des mesures au-delà de 100 h de post-exposition). La mesure de **PERC alvéolaire (PERCa)** mesuré dans l'air de fin d'expiration immédiatement en fin d'exposition reflète l'exposition la plus récente. Selon l'ACGIH (2009), la mesure du **PERCa** en début de poste (soit 16 h environ après une fin d'exposition), est un indicateur de l'exposition moyenne du ou des jours précédents.

L'élimination urinaire du PERC inchangé est minime mais détectable, avec une quantité estimée à 0,03% de PERC total absorbé.

L'excrétion chez l'Homme des métabolites du PERC ne représente qu'un faible pourcentage de la dose absorbée par exposition respiratoire : l'excrétion urinaire de **TCA** est ainsi estimée à 1 - 2% de la dose totale absorbée de PERC (Chiu *et al.* 2007). La faible quantité excrétée par la peau représente un pourcentage insignifiant du devenir global du PERC (US EPA 2012).

2.4.1 Cinétique d'excrétion du PERC sanguin (PERCs)

Pour une exposition atmosphérique à faible dose (1 ppm), la concentration du PERCs atteint son maximum, soit $0,175 (\pm 0,058) \mu\text{mol.L}^{-1}$ dans le sang / ppm exposition TWA, au bout de 5 h 45 (Chiu *et al.* 2007). Skender *et al.* (1987) cité par l'ATSDR (1997) détectent du PERC dans le sang de travailleurs du nettoyage à sec ($1,8 - 31,8 \mu\text{mol.L}^{-1}$) le lundi avant la prise de poste. Les concentrations obtenues indiquent qu'une durée de 2 jours sans exposition n'est pas suffisante pour l'élimination complète du PERC accumulé dans l'organisme en une semaine de travail.

Monster *et al.* (1979) indiquent une diminution rapide du **PERCs** en post-exposition : la concentration de **PERCs** mesurée chez 6 volontaires 2 h après la fin d'une exposition de 4 h était d'environ 37% de sa valeur mesurée 5 min après la fin d'exposition. Ces résultats, ainsi que ceux de Chien (1997) indiquent des demi-vies initiales d'élimination du PERCs très rapides, de l'ordre de quelques minutes. Dans la même étude, à partir des pentes des courbes de concentrations de PERCs et PERCa mesurées à 20h, 50h et 100h après exposition sur 6 volontaires au repos ou en activité, Monster *et al.* (1979) indique que la cinétique d'élimination du **PERCs** comporterait ultérieurement 3 phases : une 1^{ère} phase ($T_{1/2}$: 12 - 16h) correspondant à l'élimination du PERC contenu dans les tissus les plus vascularisés, une 2^{ème} phase ($T_{1/2}$: 30 - 40h) liée à l'élimination du PERC contenu dans les muscles, et une 3^{ème} phase ($T_{1/2}$: 55h) relative à l'élimination du PERC contenu dans les tissus adipeux. La faible métabolisation du PERC et sa forte affinité pour les graisses favorisent son accumulation dans les tissus adipeux et son élimination pulmonaire sous forme inchangée. La biotransformation, plus lente que l'élimination du **PERCs** via la respiration, ne contribue donc pas de façon importante à l'élimination du **PERCs**.

2.4.2 Cinétique d'excrétion du PERC dans l'air alvéolaire (PERCa)

Plusieurs études ont montré que la concentration de **PERC** dans l'air expiré diminuait de façon exponentielle en fin d'exposition. Par exemple dans l'étude de Chien (1997) avec une exposition contrôlée de volontaires pendant 30 min ou 90 min, 5 à 6 prélèvements d'air expiré réalisés lors des 30 premières min de post-exposition attestent d'une décroissance exponentielle des concentrations dans l'air alvéolaire. En supposant un modèle tri-phasique d'élimination du **PERCa**, 3 demi-vies moyennes ont été calculées : 3,68 min (clairance du **PERC** du sang artériel), 31,3 min (clairance des tissus richement vascularisés) et 229 minutes (clairance des tissus faiblement vascularisés), les tissus adipeux n'étant pas spécifiquement pris en compte dans le modèle compartimental de l'étude.

Le modèle PBPK de Guberan et Fernandez (1974) a également permis d'identifier une modélisation tri-phasique de l'excrétion pulmonaire de la forme inchangée de **PERC** en fin d'exposition. Le modèle prévoit une élimination rapide du **PERC** à partir des tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur, système porte hépatique, reins et glandes endocrines), une élimination plus lente à partir des muscles, de la peau et des tissus peu vascularisés (tissus conjonctifs, tissus pulmonaires) et une élimination très lente à partir des tissus adipeux, avec des cinétiques de 1^{er} ordre. L'élimination du **PERC** des tissus richement ou moyennement vascularisés serait quasiment complète 20 h après la fin d'exposition (Guberan et Fernandez 1974). D'autres équipes de recherche ont estimé la demi-vie terminale du **PERC** (à partir des tissus adipeux et représentative de la charge corporelle totale) via la respiration à 71,5 h (Guberan et Fernandez 1974), ou encore 79 h (Benoit *et al.* (1985) cité par Santé Canada (2015b)).

2.4.3 Cinétique d'excrétion du PERC urinaire (PERCu)

De faibles quantités de **PERCu** sont détectées dans les études de terrain ou expérimentales de Ghittori *et al.* (1987) et Imbriani *et al.* (1988). Les auteurs indiquent que la concentration urinaire du PERC en fin d'exposition peut être considérée comme le résultat de l'intégration des échanges air:sang artériel et sang artériel:urine en fonction du temps. Une quantité correspondant à 0,03% du PERC inhalé serait éliminée sous forme inchangée via les urines (Furuki *et al.* 2000).

Le mécanisme d'excrétion urinaire du PERC non métabolisé est principalement régi par simple diffusion selon la loi de Fick, avec une cinétique de premier ordre. De ce fait, la cinétique d'excrétion rénale du PERCu suit globalement la cinétique d'élimination sanguine, avec une demi-vie (apparente) d'élimination très rapide de quelques minutes.

2.4.4 Cinétique d'excrétion du TCA sanguin et urinaire

Chiu *et al.* (2007) détectent un pic de **TCA sanguin (TCAs)** (estimé à 0,1 µmol/L) environ 47 h (± 20,7) après le début d'une exposition de 7 h à 1 ppm de PERC, avec une variabilité interindividuelle significative de concentration de **TCAs** (N = 10, p<0,10). Dans l'étude de Monster *et al.* (1979), au cours de laquelle 6 adultes ont été exposés au PERC (72 ppm au repos, 144 ppm au repos, 144 ppm repos + exercices) la concentration de **TCAs** atteint son maximum entre 20 et 50 h après la fin de l'exposition. Elle diminue au-delà de 60 h de façon exponentielle, avec une demi-vie de 75 - 80 h. Une demi-vie du **TCAs** de 90 h a été calculée dans une étude de terrain sur la base de prélèvements réalisés le vendredi soir et le lundi matin suivant (Monster *et al.* 1983). Le **TCA** va donc s'accumuler en cas d'exposition chronique.

Le **TCA** est le métabolite urinaire majeur du PERC, avec une quantité excrétée dans les urines estimée à 1 - 2% du PERC absorbé et une demi-vie d'élimination urinaire de 45,6 h - 60 h selon les études. Une variabilité interindividuelle d'excrétion a été rapportée, ainsi qu'une saturation métabolique pour des niveaux atmosphériques de PERC élevés (50 à 100 ppm selon les études). Du fait des inconvénients de non-spécificité d'une exposition au PERC et de variabilité interindividuelle, l'ACGIH a décidé de supprimer leur valeur de Biological Exposure Index (BEI) du **TCA urinaire (TCAu)** en 2008.

L'excrétion urinaire totale de **TCA** est estimée à 2% de la quantité absorbée de PERC (Monster *et al.* 1979), 1,8% dans une étude chez 4 volontaires (Ogata *et al.* 1971), 1,28% de la quantité de PERC absorbée (Furuki *et al.* 2000) ou inférieure à 1% de la dose totale de PERC absorbée chez l'homme avec une quantité cumulée de 0,315 µmol de **TCAu** obtenue 140 h après le début d'une exposition de 6h à 1 ppm dans l'étude de Chiu *et al.* (2007). Un pic maximum d'excrétion de **TCAu** est observé 24 à 48 h après la fin de l'exposition (Fernandez *et al.* (1976)) avec un retour à la concentration initiale de pré-exposition 64 h après la fin de l'exposition (Ogata *et al.* 1971). La quantité de **TCAu** (mesurée en FP) double entre le début et la fin d'une semaine de travail (5 jours) mais retrouve sa valeur initiale après 2 jours de weekend (Monster *et al.* 1983). Les travaux de Skender *et al.* 1987 cité par l'ATSDR (1997) indiquent une détection de **TCAu** (0,71-15,8 mmol.mol⁻¹ de créatinine) le lundi avant la prise de poste chez des travailleurs du nettoyage à sec, ce qui indique une longue demi-vie du **TCAu**. Chiu *et al.* (2007) ont quant à eux relevé des différences inter-individuelles significatives de la quantité de **TCAu** (N = 10, p<0,05). McKernan *et al.* (2008) ont étudié la diminution des concentrations de **TCAu** entre le vendredi en fin de poste (FS-FP) et le lundi en début de poste (DS-DP) chez 18 employées de pressing sur 3 weekends consécutifs. Ils observent une diminution variable des concentrations pendant le week-end allant de 3 à 38%, avec des différences FS-FP/DS-DP proches de la significativité.

L'excrétion de **TCAu** augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la concentration atmosphérique de PERC et ne témoigne pas d'une éventuelle saturation métabolique pour une fenêtre d'exposition de 10 à 40 ppm (Volkel *et al.* 1998). La corrélation entre concentration atmosphérique de PERC et concentration de **TCAu** n'est pas améliorée par l'ajustement de la

concentration de **TCAu** sur la créatinine ou la densité urinaire (Furuki *et al.* 2000, Gobba *et al.* 2003). En revanche, la concentration de **TCAu** atteint un plateau à partir de concentrations d'exposition aux alentours de 100 ppm de PERC (Ikeda 1977). Cette observation suggère une saturation de la métabolisation du PERC pour des niveaux de concentration atmosphérique élevés. La relation entre **TCAs** ou **TCAu** et la concentration de PERC dans l'air ambiant n'est alors plus linéaire.

Le **TCA** est l'un des principaux métabolites urinaire du PERC chez le rat, qui l'élimine plus rapidement que l'homme (demi-vie d'élimination 4 fois plus élevée) (Volkel *et al.* 1998). A concentration d'exposition identique, la concentration plasmatique de **TCA** est également plus élevée chez le rat que chez l'homme (3 à 8 fois selon la dose d'exposition). Les souris, qui sont sensibles aux effets hépatiques du PERC, produisent plus de **TCA** que l'homme.

Composés trichlorés

Les composés trichlorés totaux comprennent le TCA, le TCOH libre ainsi que son glucuro-conjugué (Ikeda 1987).

Ikeda et Imamura (1973) estiment la demi-vie moyenne d'excrétion pulmonaire des composés trichlorés à 65 h, selon des calculs faits à partir de données de Stewart *et al.* (1970). La demi-vie moyenne d'excrétion urinaire de ces composés est de 144 h, soit environ 6 jours. Seiji *et al.* (1989) indiquent une variation linéaire des concentrations urinaires de composés trichlorés dans l'urine de travailleurs de nettoyage à sec avec les concentrations atmosphériques du PERC mesurées sur les lieux de travail, jusqu'à un maximum de 112 ppm de PERC atmosphérique. L'équipe d'Ohtsuki *et al.* (1983) confirme que la concentration de composés trichlorés mesurés dans l'urine de travailleurs de l'industrie du nettoyage à sec ou du textile atteint un plateau, pour des expositions professionnelles supérieures ou égales à 100 ppm.

TCOH :

Du **TCOH** est détecté dans les urines de 4 employés de pressing exposés en moyenne à 50 ppm de PERC, selon l'étude de terrain de Birner *et al.* (1996). Il est également détecté dans une autre étude de terrain, cette fois chez 34 employés de pressing exposés (Ikeda *et al.* 1972). Cependant, la majorité des études expérimentales, qui attestent d'une exposition au PERC uniquement, n'ont pas mis en évidence de **TCOH** dans les urines de l'Homme (Fernandez *et al.* 1976, Hake 1977, Monster *et al.* 1979, Volkel *et al.* 1998). De ce fait, cet IBE n'est pas retenu.

NAcTCVC :

Le **NAcTCVC** a été mesuré dans l'urine humaine après exposition au PERC (Birner *et al.* 1996, Volkel *et al.* 1998). Sa concentration urinaire ne diffère pas significativement entre le début et la fin de la semaine de travail, selon les analyses effectuées chez des employés de pressing par Birner *et al.* (1996). L'équipe de Volkel *et al.* (1998) indique une élimination rapide du **NAcTCVC** via les urines (demi-vie de 14,1 h) et l'augmentation linéaire de sa concentration urinaire pour une augmentation de la concentration atmosphérique de PERC (dans la gamme de concentrations d'exposition utilisées dans l'expérience soit 10, 20 et 40 ppm, pour 6 volontaires exposés à chaque fois durant 6 h). Le **NAcTCVC** a également été détecté dans les urines de rats, qui présentent une capacité de sa biosynthèse supérieure à l'homme (Birner *et al.* 1996).

Thioéthers :

Lafuente et Mallol (1986) indiquent la détection de **thioéthers** dans les urines de 6 employés de pressings, pour des concentrations d'exposition de PERC de 15 à 50 ppm. Les valeurs obtenues ne sont pas augmentées significativement par rapport au groupe contrôle, malgré l'augmentation des concentrations lors de la semaine de travail chez les exposés. La présence de **thioéthers**

dans l'urine en population générale, leur manque de spécificité, leurs variations interindividuelles et l'influence du tabagisme sur leur concentration urinaire est bien connue et limitent donc leur intérêt en tant que biomarqueurs (Ikeda 1987). Cet IBE n'est donc pas retenu.

Tableau 2 : Synthèse des paramètres de toxicocinétique du PERC et de ses métabolites

	Pourcentage estimé de la dose absorbée	Moment du pic de concentration	Demi-vie
PERCs		5 h 45 après le début d'une exposition de 6h (Chiu <i>et al.</i> 2007)	Elimination triphasique avec demi-vies similaires à celles du PERC dans l'air exhalé : 12 - 16 h puis 30 - 40 h puis 55 - 65 h (Monster, 1979)
PERCu	0,03% (Furuki <i>et al.</i> 2000)		Reflet de l'élimination triphasique du PERCs
PERCa	80 - 100% (Monster <i>et al.</i> 1979) 90 - 99% (Chiu et Ginsberg 2011)		*5 - 20 min (Chien 1997, IARC 2014) *12 - 16 h (tissus richement vascularisés +++) puis 30 - 40 h (muscles, peau, tissus vascularisés +) puis 55 - 65 h (tissus adipeux) (Monster <i>et al.</i> 1979) *71,5 h (tissus adipeux, charge globale) (Guberan et Fernandez 1974) *79 h (Benoit <i>et al.</i> 1985)
TCA_s		*20 - 50 h après la fin de l'exposition (Monster <i>et al.</i> 1979) *47 h après le début d'une exposition à 1 ppm (Chiu <i>et al.</i> 2007)	*75 - 80 h (Monster <i>et al.</i> 1979) > 60h après exposition *90 h (Monster <i>et al.</i> 1983)
TCA_u	1,8% 64 h après la fin d'une exposition de 3 h à 87 ppm (Ogata <i>et al.</i> 1971) 2% (Monster <i>et al.</i> 1979) 1,28% (Furuki <i>et al.</i> 2000)	*24 - 48 h après la fin de l'exposition (Fernandez <i>et al.</i> 1976)	*65 h (Monster <i>et al.</i> 1983) *45,6 h (Volkel <i>et al.</i> 1998)
NAcTCVCu			14,1 h (Volkel <i>et al.</i> 1998)

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

3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Perchloroéthylène	Sang
Perchloroéthylène	Urine
Perchloroéthylène	Air expiré
Acide trichloroacétique	Sang
Acide trichloroacétique	Urine
N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine	Urine

3.1.1 Informations générales

(ET = écart-type ; ET géo = ET géométrique ; DP = début de poste ; FP = fin de poste ; HS = headspace ; GC = chromatographie en phase gazeuse ; merc = mercredi ; méd = médiane ; moy = moyenne ; moy géo = moyenne géométrique ; N = effectif ; PC = poids corporel ; TWA = time weighted average ; vend = vendredi)

Nom	Perchloréthylène sanguin (PERCs)
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Non
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> • Etudes de terrain : - Lauwerys R. et al. (1983) N = 26 employés de 6 pressings [PERC-TWA]atmo = 20,8 ppm (8,9 - 37,5) (échantillonnage actif individuel, protocole NIOSH, chromatographie en phase gazeuse (GC)) *[PERCs] mercredi (merc) DP moy = 0,4 mg.L⁻¹ (0,1 - 0,8) ; [PERCs] merc 30 min après la FP = 1,2 mg.L⁻¹ (0,4 - 3,1) (analyse de PERCs par HS-GC) - Skender et al. (1991) N = 18 employés de pressing [PERC-TWA8h] = 33-53 ppm (échantillonnage actif individuel, GC) *[PERCs] DS DP médiane (méd) = 0,62 mg.L⁻¹ (0,29 - 5,27) (GC)

***[PERCs] merc FP méd = 1,48 mg.L⁻¹ (0,79 - 13,27) (GC)**

- Jang *et al.* (1993)

N = 13 dégraisseurs de métaux coréens de 20-29 ans, 8 h de travail / jour

[PERC]atmo moy = 22,4 ppm (échantillonnage actif individuel, protocole NIOSH, GC)

***[PERCs] FS DP moyenne (moy) = 0,85 (± 0,72) mg.L⁻¹ (0,2-2,5) (HS-GC-ECD)**

- Gobba *et al.* (2003)

N = 26 employés de 7 pressings, âge moyen : 40 ans (± 14), durée d'expo moyenne : 11 ans (± 12)

[PERC-TWA-8 h]atmo moy = 6,4 ppm ; méd = 2,81 ppm (écart-type (ET) 6,30) (échantillonnage passif individuel, GC)

***[PERCs] merc FP moy = 0,726 mg.L⁻¹ ; méd = 0,335 mg.L⁻¹ (ET 0,9371 mg.L⁻¹) (GC-ECD, LOD = 0,1 ng, N = 26)**

- McKernan *et al.* (2008)

N = 18 femmes employées de pressings, exposition limitée à d'autres solvants, âge moyen : 41 ans

[PERC-TWA]atmo moy = 3,15 ppm (ET 4,51) ; moy géo = 1,64 ppm (ET géo 3,26) (échantillonnage actif individuel sur 2 jours consécutifs, protocole NIOSH 1003, GC-FID, LOD = 0,0008 - 0,002 mg/échantillon)

***[PERCs] jeudi DP moy = 0,705 mg.L⁻¹ (ET 0,1064) ; méd = 0,0367 mg.L⁻¹ (ET géo 0,0334) (purge-and-trap GC-MS, LOD = 0,02 ppb, n = 15)**

- Furuki *et al.* (2000)

N = 44 travailleurs du secteur du dégraissage de textile, 8h de travail / jour

[PERC-TWA]atmo moy géo = 13 ppm ; valeur max = 46 ppm (exclusion si co-expo avec TCE, échantillonnage passif individuel, GC-FID, LOD = 1 ppm)

***[PERCs] merc, jeudi ou vend FP moy = 0,0011 mg.L⁻¹ ; valeur max = 0,0033 mg.L⁻¹ (HS-GC-ECD, LOD = 1 µg.L⁻¹, N = 54)**

- Trevisan *et al.* (2000)

N = 40 employées de pressings

[PERC]atmo moy = 8,65 ppm (échantillonnage passif individuel, HS-GC-ECD)

***[PERCs] jeudi FP moy = 0,69 (± 0,54) mg.L⁻¹ ; [PERCs] vend DP moy = 0,35 (± 0,28) mg.L⁻¹ (HS-GC-ECD)**

- Toraason *et al.* (2003)

N = 18 femmes employées de 7 pressings, < 70 ans

[PERC-TWA]atmo merc = 2,4 (± 3,4) ppm ; jeudi = 3,8 (± 5,3) ppm (protocole NIOSH 1003, GC-FID)

***[PERCs] jeudi DP moy = 0,075 (± 0,104) mg.L⁻¹ (GC-MS)**

- Emara *et al.* (2010)

N = 40 travailleurs mâles de pressings (Egypte), 8 h de travail / jour

[PERCatmo] ≤ 140 ppm (tubes colorimétriques, moy de 5 mesures)

***Non-fumeurs : [PERCs] moy = 1,681 (± 0,372) mg.L⁻¹ ; Fumeurs : [PERCs] moy = 1,695 (± 0,454) mg.L⁻¹ (GC-ECD, LOD = 0,5 µg.L⁻¹)**

- Maccà *et al.* (2012)

	<p>N = 71 employés (42 femmes + 29 hommes) de 40 pressings</p> <p>[PERC]atmo moy = 7,58 ppm ; méd = 5,06 ppm (échantillonnage passif individuel, GC-ECD, LOD = 2 µg.L⁻¹)</p> <p>*[PERCs] jeudi FP moy = 0,617 mg.L⁻¹ ; méd = 0,453 mg.L⁻¹ (ET 0,519) ; [PERCs] vend DP moy = 0,304 mg.L⁻¹ ; méd = 0,266 mg.L⁻¹ (ET 0,258) (HS-GC-ECD, LOD = 2 µg.L⁻¹, N = 71)</p> <p>- Lucas et al. (2015)</p> <p>N = 50 employés de 22 pressings, portée de badge/jour : 3,25 h - 8 h</p> <p>[PERC]atmo moy = 7 ppm (0,22 - 33) ; méd = 3,8 ppm (échantillonnage passif individuel, GC selon la DFG)</p> <p>*[PERCs] FS DP moy = 0,1259 mg.L⁻¹ (0,0118 - 0,5440) ; méd = 0,0736 mg.L⁻¹ (HS-GC-ECD selon la DFG, LOD = 2 µg.L⁻¹, N = 49)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes sur volontaires :</u> <p>- Jang et al. (1997)</p> <p>N = 12 volontaires mâles (6 caucasiens et 6 asiatiques)</p> <p>[PERC]atmo = 50 ppm pendant 6h en chambre d'exposition</p> <p>*[PERCs] 30 min après fin d'expo Caucasiens = 1,69 (± 0,35) mg.L⁻¹ ; Asiatiques = 1,60 (± 0,47) mg.L⁻¹ (HS-GC)</p>
Facteur de conversion	<p>1 µmol.L⁻¹ = 166 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6,0 µmol.L⁻¹</p>
Concentrations dans la population générale ⁷	<p>N = 1482 sujets de 20-59 ans, non exposés professionnellement</p> <p>[PERCs] 95^{ème} percentile = 0,102 µg.L⁻¹</p> <p>[PERCs] moy non déterminée (fort % de prélèvements < LOD = 0,048 µg.L⁻¹) (NHANES IV (2007-2008), (CDC 2017))</p> <p>N = 590 sujets non exposés professionnellement</p> <p>[PERCs] moy = 0,190 µg.L⁻¹ (Brugnone et al. (1993) cité par Ashley et al. (1996))</p> <p>N = 248 sujets de la population générale italienne (107 ruraux, 106 citadins et 35 travailleurs citadins potentiellement exposés à des solvants occasionnellement)</p> <p>Analyse de PERCs par HS-GC-MS et techniques de pièges cryogéniques :</p> <p>[PERCs] 95^{ème} percentile = 0,36 µg.L⁻¹</p> <p>[PERCs] moy = 0,149 µg.L⁻¹ ; méd = 0,039 µg.L⁻¹ (60% des échantillons > LOD)</p> <p>Sujets ruraux vs citadins vs citadins potentiellement exposés à des solvants : [PERCs] = 0,062 µg.L⁻¹ vs 0,263 µg.L⁻¹ vs 0,231 µg.L⁻¹ (Brugnone et al. 1994)</p>

	<p>N = 2453 sujets (1225 femmes + 1228 hommes), 12 - 79 ans</p> <p>[PERCs] 95^{ème} percentile = 0,17 µg.L⁻¹ (0,10 - 0,23) (avec 60,8% des échantillons < LOD = 0,02 µg.L⁻¹) (Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 3^{ème} cycle (2012-2013), Santé Canada (2015a))</p> <p>N = 543, 20-39 ans</p> <p>[PERCs] 95^{ème} percentile = 0,15 µg.L⁻¹ (0,080 - 0,23) (avec 60,04% des échantillons < LOD = 0,02 µg.L⁻¹) (Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 3^{ème} cycle (2012-2013), Santé Canada (2015a))</p> <p>N=587, 40 à 59 ans</p> <p>[PERCs] 95^{ème} percentile = 0,13 µg.L⁻¹ (0,089 - 0,17) (avec 65,08% des échantillons < LOD = 0,02 µg.L⁻¹) (Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 3^{ème} cycle (2012-2013), Santé Canada (2015a))</p> <p>N = 218 sujets d'une étude transversale allemande</p> <p>[PERCs] 95^{ème} percentile = 0,38 µg.L⁻¹ (avec 42,7% des échantillons < LOD = 0,5 µg.L⁻¹) (Angerer 2002)</p>
--	--

Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	0,5 mg.L⁻¹ en DP après au moins 2 jours d'exposition (2015, dernière mise à jour 2008) (valeur basée sur la TLV-TWA de 25 ppm)
	Allemagne - DFG (EKA)	A 10 ppm : 0,2 mg.L⁻¹ ; 20 ppm : 0,4 mg.L⁻¹ ; 30 ppm : 0,6 mg.L⁻¹ ; 50 ppm : 1 mg.L⁻¹ , 16h après une FP (2015 dernière mise à jour 2005) (Valeur BAT supprimée de 1982 : 1 mg.L ⁻¹ 16h après une FP)
	Finlande - FIOH (BAL)	0,2 mg.L⁻¹ (1,2 µmol.L ⁻¹) DP fin de semaine. Pour des expositions occasionnelles le prélèvement est effectué le matin du jour suivant l'exposition (2015, dernière mise à jour)
	Suisse - SUVA (VBT)	1 mg.L⁻¹ (6 µmol.L ⁻¹) avant la reprise du travail (date de parution 2016)
	Québec - IRSST (IBE)	0,5 mg.L⁻¹ (3 µmol.L ⁻¹) (avant le dernier poste de travail de la semaine (2012) (valeur correspondant à une valeur d'exposition moyenne pondérée 25 ppm)
	EU - SCOEL (BLV)	0,4 mg.L⁻¹ avant le dernier poste de travail de la semaine (2009, dernière mise à jour) (valeur correspondant à une 8h-TWA de 20 ppm)

Nom	Perchloroéthylène urinaire (PERCu)
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Non
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> Etudes de terrain : - Furuki et al. (2000) N = 44 travailleurs du secteur du dégraissage de textile, 8 h de travail / jour [PERC-TWA]atmo moy géo = 13 ppm ; valeur max = 46 ppm (exclusion si co-expo

	<p>avec TCE, échantillonnage passif individuel, GC-FID, LOD = 1 ppm)</p> <p>*[PERCu] FP moy géo = 167 µg.L⁻¹ ; valeur max = 422 µg.L⁻¹ (HS-GC-ECD, LOD = 1 µg.L⁻¹, N = 54)</p> <p>- Trevisan et al. (2000)</p> <p>N = 40 employées de pressings</p> <p>[PERC]atmo moy = 8,65 ppm (échantillonnage passif individuel, HS-GC-ECD)</p> <p>*[PERCu] jeudi FP = 32,4 (± 51,2) µg.g⁻¹ de créat ; [PERCu] vend DP = 9,1 (± 8,4) µg.g⁻¹ de créat (HS-GC-ECD)</p> <p>- Gobba et al. (2003)</p> <p>N = 26 employés de 7 pressings, âge moyen : 40 ans (± 14)</p> <p>[PERC-TWA-8h]atmo moy = 6,4 ppm ; méd = 2,81 ppm (ET 6,30) (échantillonnage passif individuel, GC)</p> <p>*[PERCu] merc FP moy = 29,8 µg.L⁻¹ ; méd = 20,2 µg.L⁻¹ (ET 25,8) (vessie vidée à mi-journée, GC-ECD, LOD = 0,1 ng, N = 25)</p> <p>- Poli et al. (2005)</p> <p>N = 39 employés de pressing, âge moyen : 37,2 ans ; [PERC]atmo non précisée</p> <p>*[PERCu] méd = 0,58 µg.L⁻¹ (0,27-1,85) (HS-SPME-GC-MS, LOD = 5 ng.L⁻¹)</p> <p>- Rastkari et al. (2011)</p> <p>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)</p> <p>Analyse de [PERC]atmo par échantillonnage passif individuel et SPME-HS-GC-MS quadrupôle (LOD = 20 ng.L⁻¹)</p> <p>Analyse de PERCu par HS-SPME-GC-MS quadrupôle (LOD = 20 ng.L⁻¹) :</p> <p>- Machine 8L : [PERC]atmo moy = 4,50 ppm (ET 2,00) :</p> <p>*[PERCu] DP = 6,58 µg.L⁻¹ (ET 2,49) ; [PERCu] FP = 18,04 µg.L⁻¹ (ET 7,28)</p> <p>- Machine 12L : [PERC]atmo moy = 7,37 (ET 2,43) :</p> <p>*[PERCu] DP = 14,17 µg.L⁻¹ (ET 4,40) ; [PERCu] FP = 36,77 µg.L⁻¹ (ET 12,45)</p> <p>- Machine 18L : [PERC]atmo moy = 17,53 (ET 2,94) :</p> <p>*[PERCu] DP = 21,95 µg.L⁻¹ (ET 6,85) ; [PERCu] FP = 63,55 µg.L⁻¹ (ET 13,80)</p> <p>- Maccà et al. (2012)</p> <p>N = 71 employés (42 femmes + 29 hommes) de 40 pressings</p> <p>[PERC]atmo moy = 7,58 ppm ; méd = 5,06 ppm (échantillonnage passif individuel, GC-ECD, LOD = 2 µg.L⁻¹)</p> <p>*[PERCu] jeudi FP moy = 24 µg.L⁻¹ ; méd = 15 µg.L⁻¹ (ET 25) ; [PERCu] vend DP moy = 12 µg.L⁻¹ ; méd = 10 µg.L⁻¹ (ET 8) (HS-GC-ECD, LOD = 1 µg.L⁻¹, N = 71)</p>
Facteur de conversion	<p>1 µmol.L⁻¹ = 166 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6,0 µmol.L⁻¹</p>
Concentrations dans la population générale ¹	<p>N = 120 sujets de population générale, âge moyen : 38,6 (± 6,6) ans</p> <p>[PERCu] moy = 0,08 µg.L⁻¹ ; méd = 0,05 µg.L⁻¹ (0,01 - 0,70) (ET 0,11) (SPME-GC-MS, 68% des échantillons > LOD = 0,005 µg.L⁻¹) (Poli et al. 2005)</p>

	<p>N = 136 sujets de la population générale italienne (94 ruraux, 42 citadins)</p> <p>Analyse de PERCu par HS-GC-MS et techniques de pièges cryogéniques :</p> <p>[PERCu] 95^{ème} percentile = 0,41 µg.L⁻¹</p> <p>[PERCu] moy = 0,110 µg.L⁻¹ ; méd = 0,016 µg.L⁻¹ (76% des échantillons > LOD)</p> <p>Sujets ruraux vs citadins : [PERCu] = 0,094 µg.L⁻¹ vs 0,042 µg.L⁻¹ (Brugnone <i>et al.</i> 1994)</p>
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	ND

Nom	Perchloroéthylène dans l'air expiré (PERCa)
Autres substances donnant naissance à cet IBE	Non
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> • Etudes de terrain : - Lauwerys <i>et al.</i> (1983) <p>N = 26 employés de 6 pressings</p> <p>[PERC-TWA]_{atmo} = 20,8 ppm (8,9 - 37,5) (échantillonnage actif individuel, protocole NIOSH, HS-GC, N = 26)</p> <p>*[PERCa] merc DP = 1,9 ppm (0,1 - 5,5) ; [PERCa] merc FP = 5,1 ppm (0,2 - 10) (HS-GC, N = 26)</p> - Solet <i>et al.</i> (1990) <p>N = 195 employés de 13 pressings (12 commerciaux + 1 industriel)</p> <p>[PERCatmo] : échantillonnage passif selon protocole NIOSH S335 avec analyse par injection directe en GC</p> <p>[PERCa] : analyse d'air mixte exhalé dans des sacs Saran 12L, après 3 h d'activité min, hors lundi et vend si possible</p> <p>- Non-opérateurs : [PERC-TWA-8 h]_{atmo} = 12,85 (± 12,8) ppm (n = 27) :</p> <p>*[PERCa] moy = 4,94 (± 4,7 ppm) (n = 95)</p> <p>- Opérateurs : [PERC-TWA-8 h]_{atmo} = 46,50 (± 34,1) ppm (n = 12) :</p> <p>*[PERCa] moy = 12,45 (± 9,7 ppm) (n = 11)</p> - Aggazzotti <i>et al.</i> (1994) <p>N = 60 travailleurs de 26 pressings ; 2 méthodes de mesure d'exposition :</p> <p>1) échantillonnage toutes les heures par tubes en verres (6 à 8 prélèvements/j) puis GC-ECD (LOD = 1 mg.m⁻³) : [PERC]_{atmo} méd = 0,087 - 10,87 ppm selon les établissements de nettoyage à sec</p> <p>2) Badges individuels changés en milieu de journée, protocole NIOSH, GC-ECD (LOD = 3,5 mg.m⁻³) : [PERC-TWA-8h]_{atmo} moy = 0,38 - 32,10 ppm selon les établissements de nettoyage (N = 52 employés à plein temps)</p> <p>*[PERCa] moy = 15,42 mg.m⁻³ ; méd = 16,45 mg.m⁻³ (0,49 - 353) (tubes en verre, GC-ECD, LOD = 1 mg.m⁻³)</p> - Gobba <i>et al.</i> (2003)

	<p>N = 26 employés de pressings</p> <p>[PERC-TWA-8 h]atmo moy = 6,4 ppm ; méd = 2,81 ppm (ET 6,30) (badges individuels, GC)</p> <p>*[PERCa] moy = 7,7 ppm (44 mg.m⁻³) ; méd = 2,3 ppm (19 mg.m⁻³) (ET: 11,9 ppm) (tubes en verre, GC, LOD = 0,1 ng, N = 26)</p> <p>- McKernan <i>et al.</i> (2008)</p> <p>N = 18 employées de pressings</p> <p>[PERC-TWA]atmo moy = 3,15 ppm (ET 4,51) ; moy géo = 1,64 ppm (ET géo 3,26) (échantillonnage actif individuel sur 2 jours consécutifs, protocole NIOSH 1003, GC-FID, LOD = 0,0008 - 0,002 mg/échantillon)</p> <p>*[PERCa] tot DP moy = 0,51 ppm (ET 0,37) ; moy géo = 0,51 ppm (ET géo 0,37) (N = 51)</p> <p>*[PERCa] tot FP moy = 1,21 ppm (ET 0,87) ; moy géo = 0,87 ppm (ET géo 2,51) (N = 45)</p> <p>- Azimi Pirsaraei <i>et al.</i> (2009)</p> <p>N = 179 employés de 69 de pressings</p> <p>[PERC-TWA-8 h]atmo : échantillonnage actif individuel, protocole NIOSH, GC-FID ; [PERCa] : air exhalé normalement dans sac Tedlar 1L, GC-FID</p> <p>- Opérateurs de machines (N = 71) : [PERC-TWA]atmo = 11,5 (± 16,9) ppm</p> <p>*[PERCa] DP DS = 1,7 (± 2,5) ppm ; [PERCa] FP FS = 2,4 (± 3,4) ppm</p> <p>- Presseurs (N = 63) : [PERC-TWA]atmo = 9,6 (± 20,4) ppm</p> <p>*[PERCa] DP DS = 1,5 (± 3,0) ppm ; [PERCa] FP FS = 2,0 (± 4,1) ppm</p> <p>- Employés d'accueil (N = 45) : [PERC-TWA]atmo = 7,2 (± 11,9) ppm</p> <p>*[PERCa] DP DS = 1,1 (± 1,7) ppm ; [PERCa] FP FS = 1,5 (± 2,5) ppm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudes sur volontaires : <p>- Jang <i>et al.</i> (1997)</p> <p>N = 12 volontaires mâles (6 Caucasiens + 6 Asiatiques) ; [PERCatmo] = 50 ppm pendant 6h en chambre d'exposition</p> <p>*[PERCa] FP Asiatiques = 8,3 (± 0,9) ppm ; Caucasiens = 9,5 (± 1,7) ppm</p> <p>*[PERCa] DP suivant Asiatiques = 1,27 (± 0,15) ppm ; Caucasiens = 1,33 (± 0,23) ppm</p>
Facteur de conversion	<p>1 µmol.L⁻¹ = 166 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6,0 µmol.L⁻¹</p>
Concentrations dans la population générale ¹	<p>N = 54 volontaires sains, d'une population urbaine à Chicago</p> <p>[PERCa] moy = 0,0026 µg.m⁻³ = 0,37 ppb (traces de PERCa pour 30,2% des sujets) (Krotoszynski <i>et al.</i> 1979)</p> <p>N = 300 résidents du New Jersey</p> <p>[PERCa] moy = 13,3 µg.m⁻³ = 1,92 ppb (détection pour 93% des échantillons d'air exhalé) (Wallace (1986) cité par l'ATSDR (1997))</p> <p>N = 10 adultes domiciliés à côté d'une usine ou d'une décharge</p> <p>[PERCa] moy = 7,8 µg.m⁻³ = 1,13 ppb ; [PERCa] max = 4 ppb (Monster et Smolders (1984) cité par l'ACGIH (2009))</p>

Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	3 ppm (20,7 mg.m ⁻³) dans l'air de fin d'expiration, en DP après au moins 2 jours d'exposition (2015, dernière mise à jour en 2008)
	Allemagne - DFG (BAT, EKA)	Valeur de 1982 de 9,5 ppm (64 mg.m ⁻³) supprimée en 1983
	EU - SCOEL (BLV)	3 ppm (20,7 mg.m ⁻³) dans l'air de fin d'expiration, avant le dernier quart de travail de la semaine (2009, dernière mise à jour)

Nom	Acide trichloroacétique sanguin (TCAs)
Autres substances donnant naissance à cet IBE	<p>*TCE (Kimmerle and Eben 1973)</p> <p>*Tétrachloroéthane</p> <p>*1,1,1-trichloroéthane (méthylchloroforme) (Johns <i>et al.</i> 2006)</p> <p>*Hydrate de chloral</p>
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> • Etude de terrain : - Skender <i>et al.</i> (1991) N = 18 employés de pressing [PERC-TWA - 8 h] = 33 - 53 ppm (échantillonnage actif individuel, GC) *[TCAs] DS DP méd = 7,10 µmol.L⁻¹ (1,65 - 17,08) *[TCAs] jeudi FP méd = 7,78 µmol.L⁻¹ (1,71 - 20,93) • Etude sur volontaires : - Volkel <i>et al.</i> (1998) N = 6 volontaires [PERC]atmo = 10, 20 ou 40 ppm pendant 6 h avec un intervalle min de 4 semaines entre les expositions, GC-ECD - A 10 ppm : *[TCAs] moy en fin d'expo = 0,50 (± 0,13) µmol.L⁻¹ plasma *[TCAs] moy 24 h après la fin d'expo = 0,45 (± 0,12) µmol.L⁻¹ plasma - A 40 ppm : *[TCAs] moy en fin d'expo = 2,79 (± 0,87) µmol.L⁻¹ plasma *[TCAs] moy 24 h après la fin d'expo = 3,04 (± 0,77) µmol.L⁻¹ plasma
Facteur de conversion	<p>1 µmol.L⁻¹ = 163 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6,1 µmol.L⁻¹</p>
Concentrations dans la population générale ¹	ND
Valeurs limites recommandées pour les professionnels	ND

exposés	
---------	--

Nom	Acide trichloroacétique urinaire (TCAu)
Autres substances donnant naissance à cet IBE	<p>*TCE (Briining <i>et al.</i> 1998) (Kimmerle and Eben 1973)</p> <p>*Tétrachloroéthane</p> <p>*1,1,1 trichloroéthane (méthylchloroforme) (Johns <i>et al.</i> 2006)</p> <p>*Hydrate de chloral</p>
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec expositions et de moments de prélèvement)	<p>• Etudes de terrain :</p> <p>- Skender <i>et al.</i> (1991)</p> <p>N = 18 employés de pressing</p> <p>[PERC-TWA - 8 h] = 33-53 ppm (échantillonnage actif individuel, GC)</p> <p>Analyse de TCAu par GC :</p> <p>*[TCAu] DS DP méd = 2,68 mmol.mol⁻¹ de créat (0,71 - 15,76) ; [TCAu] jeudi FP méd = 2,34 mmol.mol⁻¹ de créat (0,81-10,81)</p> <p>- Jang <i>et al.</i> (1993)</p> <p>N = 13 dégraisseurs de métaux coréens de 20 - 29 ans, 8 h de travail / jour</p> <p>[PERC]atmo moy = 22,4 ppm (échantillonnage actif individuel, protocole NIOSH, GC)</p> <p>*[TCAu] FP FS = 1,76 (± 1,00) mg.L⁻¹ (0,6 - 3,5) (tubes en verre, HS-ECD-GC)</p> <p>- Trevisan <i>et al.</i> (2000)</p> <p>N = 40 employées de pressings et contrôle : 45 employées d'atelier de repassage, même statut socio-économique. Ajustement sur l'âge et la consommation d'alcool, statistiquement plus élevés pour les sujets exposés.</p> <p>[PERC]atmo moy = 8,65 ppm (échantillonnage passif individuel, HS-GC-ECD)</p> <p>*[TCAu] jeudi FP = 4,1 (± 4,8) mg.g⁻¹ de créat = 5,74 mg.L⁻¹ (± 6,72) ; [TCAu] vend DP = 3,7 (± 4,0) mg.g⁻¹ de créat = 5,18 mg.L⁻¹ (± 5,6)</p> <p>- Furuki <i>et al.</i> (2000)</p> <p>N = 44 travailleurs du secteur du dégraissage de textile, 8 h de travail / jour</p> <p>[PERC-TWA]atmo moy géo = 13 ppm ; valeur max = 46 ppm (exclusion si co-expo avec TCE, badge à charbon individuel, GC-FID, LOD = 1 ppm)</p> <p>*[TCAu] FP moy géo = 6,3 mg.L⁻¹ ; valeur max = 30,2 mg.L⁻¹ sans ajustement (HS-GC, LOD = 10 µg.L⁻¹)</p> <p>- McKernan <i>et al.</i> (2008)</p> <p>N = 18 employées de pressings, exposition limitée à d'autres solvants</p> <p>[PERC-TWA]atmo moy = 3,15 ppm (ET 4,51) ; moy géo = 1,64 ppm (ET géo 3,26) (échantillonnage actif individuel avec pompe sur 2 jours consécutifs, protocole NIOSH 1003, GC-FID, LOD = 0,0008 - 0,002 mg/échantillon)</p> <p>Analyse de [TCAu] après 3 j d'expo min avec protocole NIOSH (GC-ECD, LOD = 0,05 mg.L⁻¹)</p> <p>*[TCAu] tot FP moy = 0,94 mg.g⁻¹ de créat (ET 1,01) = 1,316 mg.L⁻¹ (ET 1,414) ; moy géo = 0,51 mg.g⁻¹ de créat (ET géo 3,89) = 0,714 mg.L⁻¹ (ET géo 5,446) (n = 24)</p>

	<p>- Rastkari <i>et al.</i> (2011)</p> <p>N = 30 employés de pressings, réparti en 3 groupes de 10 en fonction des capacités des machines à laver, non-fumeurs</p> <p>[PERC]atmo : échantillonnage passif individuel, GC-MS quadrupôle, LOD = 20 ng.L⁻¹</p> <p>- Machine 8L : [PERC]atmo moy = 4,50 ppm (ET 2,00) ; *[TCAu] DP = 4,17.10⁻³ mg.L⁻¹ (ET 1,73.10⁻³) ; [TCAu] FP = 4,04.10⁻³ mg.L⁻¹ (ET 1,70.10⁻³)</p> <p>- Machine 12L : [PERC]atmo moy = 7,37 ppm (ET 2,43) ; *[TCAu] DP = 1,32.10⁻² mg.L⁻¹ (ET 3,58.10⁻³) ; [TCAu] FP = 1,041.10⁻² mg.L⁻¹ (ET 3,50.10⁻³)</p> <p>- Machine 18L : [PERC]atmo moy = 17,53 ppm (ET 2,94) ; *[TCAu] DP = 1,269.10⁻² mg.L⁻¹ (ET 3,46.10⁻³) ; [TCAu] FP = 1,272.10⁻² mg.L⁻¹ (ET 3,36.10⁻³)</p> <p>- Maccà <i>et al.</i> (2012)</p> <p>N = 71 employés (42 femmes + 29 hommes) de 40 pressings</p> <p>[PERC]atmo moy = 7,58 ppm ; méd = 5,06 ppm (échantillonnage passif individuel, GC-ECD, LOD = 2 µg.L⁻¹ + tubes colorimétriques, LOD = 1 ppm)</p> <p>Analyse de TCAu par HS-ECD-GC (LOD = 10 µg.L⁻¹, N = 71) :</p> <p>*[TCAu] jeudi FP moy = 4,07 mg.L⁻¹ ; méd = 2,60 mg.L⁻¹ (ET 6,16) ; [TCAu] vend DP moy = 5,88 mg.L⁻¹ ; méd = 3,73 mg.L⁻¹ (ET 8,62)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Etudes sur volontaires</u> : <p>- Jang <i>et al.</i> (1997)</p> <p>N = 12 volontaires mâles (6 caucasiens + 6 asiatiques)</p> <p>[PERC]atmo : 50 ppm pendant 6 h en chambre d'exposition</p> <p>[TCAu] : urines collectées à 3 h d'intervalles pendant puis 3 h, 6 h, 9 h et le lendemain matin après l'expo ; volume calculé sur tous les échantillons, GC</p> <p>*[TCAu] FP Asiatiques = 3,01 (± 1,01) mg.g⁻¹ créat (3,36 (± 1,20) mg.min⁻¹) ; Caucasiens = 4,08 (± 1,06) mg.g⁻¹ créat (5,07 (± 1,84) mg/min)</p> <p>*[TCAu] matin suivant Asiatiques = 1,11 (± 0,26) mg.g⁻¹ créat (1,10 (± 0,17) mg.min⁻¹) ; Caucasiens = 1,25 ± 0,45) mg.g⁻¹ créat (1,46 (± 0,68) mg.min⁻¹)</p> <p>- Volkel <i>et al.</i> (1998)</p> <p>N = 6 volontaires</p> <p>[PERC]atmo : 10, 20 ou 40 ppm pendant 6 h avec intervalle de 4 semaines min entre les expositions, GC-ECD</p> <p>[TCAu] : excrétion cumulée jusqu'à 78 h après le début de l'exposition, GC-ECD, LOD = 50 µg.L⁻¹</p> <p>- Expo à 10 ppm : [TCAu] = 4,6 (± 1,14) µmol soit 0,07 (± 0,11) µmol.kg⁻¹ PC</p> <p>- Expo à 20 ppm : [TCAu] = 12,8 (± 2,05) µmol soit 0,18 (± 0,03) µmol.kg⁻¹ PC</p> <p>- Expo à 40 ppm : [TCAu] = 20,4 (± 7,77) µmol soit 0,29 (± 0,11) µmol.kg⁻¹ PC</p>
Facteur de conversion	<p>1 µmol.L⁻¹ = 163 µg.L⁻¹</p> <p>1 mg.L⁻¹ = 6,1 µmol.L⁻¹</p>
Concentrations dans la population générale ¹	<p>N = 330 sujets de la population UK (> 18 ans) pour lesquels les valeurs de créatinine urinaire sont dans les limites tolérées (0,3 - 3,0 g.L⁻¹), parmi lesquels N' = 208 sujets (63%) ont une [TCAu] < LOD de 3 nM</p> <p>[TCAu] dérivé du 95^{ème} percentile = 8,1 µg.L⁻¹ (8,7 µg.g⁻¹ de créat) = 49,6 nmol.L⁻¹ (6 µmol.mol⁻¹ de créat) (Bevan <i>et al.</i> 2013)</p> <p>[TCAu] < LOD de 3 µg.L⁻¹ pour 16 femmes/20 de 20 - 55 ans non exposées</p>

	[TCAu] max détecté = 57 µg.L ⁻¹ (Popp <i>et al.</i> 1992) [TCAu] = 0,07 mg.L⁻¹ en FP après plusieurs postes pour population en âge de travailler et professionnellement non exposée (DFG 2015)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	Suisse - SUVA (VBT)	7 mg.L ⁻¹ (42,8 µmol.L ⁻¹) en fin d'exposition / fin de période de travail. Pour une exposition de longue durée : après plusieurs périodes de travail (2016)
	Québec - IRSST (IBE)	3,5 mg.L ⁻¹ en fin de poste et fin de semaine (2012)

Nom	N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine urinaire (NAcTCVCu)
Autres substances donnant naissance à cet IBE	TCE (Werner <i>et al.</i> 1996a)
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> • Etude de terrain : - Birner <i>et al.</i> (1996) cité par l'ATSDR (1997) N = 4 employés *[PERCatmo] = 50 ppm, 4 ou 8 h de travail / jour, 5 j / semaine *[NAcTCVCu] = 2,2 - 14,6 pmol.mg⁻¹ de créat = 0,90 - 5,98 µg.L⁻¹ • Etude sur volontaires : - Volkel <i>et al.</i> (1998) N = 6 volontaires en bonne santé (3 femmes, 25 - 38 ans, 50 - 58 kg et 3 hommes, 38 - 72 ans, 75 - 84 kg) [PERC]atmo : 10, 20 ou 40 ppm pendant 6 h, avec un min 4 semaines entre les expositions, analyse par GC-ECD [NAcTCVCu] : quantité cumulée dans les urines jusqu'à 35 h après le début de l'exposition, analyse par GC-MS - à 10 ppm : *[NAcTCVCu] = 45 nmol (± 12,2) = 13,17 µg (± 3,57) soit 0,65 (± 0,11) nmol.kg⁻¹ PC - à 20 ppm : *[NAcTCVCu] = 142 nmol (± 13,8) = 41,55 µg (± 4,04) soit 2,02 (± 0,20) nmol.kg⁻¹ PC - à 40 ppm : *[NAcTCVCu] = 211 nmol (± 46,5) = 61,74 µg (± 12,67) soit 3,01 (± 0,66) nmol.kg⁻¹ PC
Facteur de conversion	1 µmol.L ⁻¹ = 292,6 µg.L ⁻¹ 1 mg.L ⁻¹ = 3,4 µmol.L ⁻¹
Concentrations dans la population générale ⁸	N = 1550 (1203 non-fumeurs et 347 fumeurs) d'une étude de population US, multiethniques, hommes et femmes > 12 ans (Alwis <i>et al.</i> 2012)

⁸ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95ème percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

	[NacTCVCu] : N < LOD = 3 ng.ml ⁻¹
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	ND

3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition

Un avantage certain des indicateurs **PERCs**, **PERCu** et **PERCa** est le fait qu'ils soient tous trois spécifiques d'une exposition au PERC, contrairement au TCA et au NAcTCVC qui peuvent provenir de la métabolisation d'autres solvants (TCE par ex.). Le degré de métabolisation du TCE en TCA est plus élevé que celui du PERC, les CYP semblant avoir plus d'affinité pour le TCE que pour le PERC. Des travailleurs exposés au mélange PERC et TCE présenteront donc des concentrations interne et urinaire de TCA plus élevées qu'en cas d'exposition à une même dose de PERC seul.

Des variations interindividuelles de capacité ou de cinétique de métabolisation vont affecter les concentrations de métabolites (TCA, NacTCVC). La saturation de la capacité métabolique au-delà d'une certaine concentration de PERCatmo (environ 100 ppm) implique que le TCA ne serait plus un marqueur d'exposition fiable pour des niveaux atmosphériques de PERC élevés, mais ces niveaux sont 5 fois supérieurs à la VLEP actuelle de 20 ppm donc la probabilité de sous-estimer les concentrations de TCAu ne concernerait que de très fortes expositions professionnelles.

La cinétique d'élimination lente du PERC à partir des tissus adipeux, associée au délai important pour que ces tissus atteignent l'état d'équilibre permettent aux concentrations de **PERCs** et de **PERCa** d'être utilisées comme indicateurs de l'exposition cumulée sur plusieurs jours, en particulier si le prélèvement est effectué après la 1^{ère} phase rapide d'élimination pulmonaire du PERC. Les niveaux de **PERCs**, **PERCu** et **PERCa** mesurés dans leurs matrices biologiques respectives montrent tous une bonne corrélation avec les niveaux de PERCatmo. La corrélation entre concentrations de **TCAu** et l'intensité de l'exposition est variable selon les auteurs : non significative (Maccà *et al.* 2012), médiocre (Furuki *et al.* 2000) ou bonne (McKernan *et al.* 2008, Monster *et al.* 1983). Les avantages et les inconvénients des indicateurs biologiques d'exposition disponibles sont résumés dans le Tableau ci-dessous.

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
Perchloroéthylène	Sang	Spécifique Sensible Bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques Méthode d'analyse validée	Prélèvements invasifs Chute rapide des taux en fin d'exposition impliquant un respect strict du moment de prélèvement
Perchloroéthylène	Urine	Spécifique Sensible Prélèvements non invasifs Bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques	Risque de contamination des prélèvements Chute rapide des taux en fin d'exposition impliquant un respect strict du moment de prélèvement
Perchloroéthylène	Air expiré	Spécifique Prélèvements non invasifs Bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques	Difficultés pratiques de standardisation du prélèvement de l'air alvéolaire Difficulté de conservation de l'échantillon d'air expiré Chute rapide des taux en fin d'exposition impliquant un respect strict du moment de prélèvement
Acide trichloroacétique	Sang	Méthode d'analyse validée	Non spécifique (exposition au TCE, tétrachloroéthane...) Prélèvements invasifs Variabilités inter-individuelles importantes de métabolisation Corrélation avec les concentrations atmosphériques peu décrite
Acide trichloroacétique	Urine	Prélèvements non invasifs Méthode d'analyse validée	Non spécifique (exposition au TCE, tétrachloroéthane...) Variabilités inter-individuelles importantes de métabolisation Corrélation médiocre avec les concentrations atmosphériques
N-acétyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cystéine	Urine	Prélèvements non invasifs	Non spécifique (exposition au TCE) Corrélation avec l'exposition non décrite Quantité excrétée sous l'influence de différences interindividuelles de métabolisation

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

Le PERCs, le PERCu et le PERCa sont retenus comme IBE pertinents pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle au PERC sur la base de l'analyse des avantages et des inconvénients des différents IBE identifiés.

3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles

Le PERC présente une neurotoxicité chez l'Homme après exposition aiguë ou chronique. Les effets neurotoxiques peuvent être évalués (examen symptomatologique ou neurologique, tests neurocomportementaux), mais ne sont cependant pas spécifiques d'une exposition au PERC.

Des marqueurs de dommages rénaux (augmentation du taux urinaire de lysozyme, d'albuminurie par ex.) ou hépatiques (augmentation des taux sanguins de bilirubine, de phosphatase alcaline par ex.) ont été décrits suite à l'exposition au PERC (ATSDR 1997).

Ces effets décrits dans la littérature ne permettent pas de proposer d'indicateurs biologiques d'effet pour la surveillance biologique des expositions professionnelles.

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

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

D'après l'analyse de la littérature scientifique existante, aucune corrélation entre des concentrations biologiques des trois IBE retenus comme pertinents (PERCs, PERCu et PERCa) et des effets sur la santé n'a pu être identifiée.

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

4.2.1 PERC sanguin

Une étude de Gobba *et al.* (2003) porte sur 26 employés (10 femmes et 16 hommes, 40 ans d'âge moyen) de 7 entreprises italiennes de nettoyage à sec utilisant majoritairement du PERC comme solvant de dégraissage. Les mesures atmosphériques et biologiques ont été effectuées le mercredi. L'exposition atmosphérique a été mesurée sur 8 h par échantillonnage passif personnel (badge à charbon) et analyse par chromatographie gazeuse (GC). Les prélèvements sanguins ont été effectués en fin de poste. La concentration de **PERCs** a été mesurée par GC-ECD (LOQ non précisée). Une concentration moyenne de **PERCatmo** de 6,4 ppm soit 44,2 mg.m⁻³ (médiane 19,4 mg.m⁻³, écart-type 43,4 mg.m⁻³) et une concentration moyenne de **PERCs** de 725,6 µg.L⁻¹ (médiane 335,5 µg.L⁻¹, écart-type 937,1 µg.L⁻¹, N = 26) ont été mesurées. Le coefficient de régression linéaire entre les concentrations atmosphériques de PERC et les concentrations de **PERCs** est de $r = 0,938$ ($p < 0,001$). Toutefois, seulement 20 sujets ont été considérés pour l'établissement de la corrélation et l'ordonnée à l'origine de l'équation de corrélation indiquée est négatif ($\alpha = -93,918$). Les coefficients de corrélation entre concentrations de **PERCs** et concentrations de **PERCu** ou **PERCa** sont également très bons ($r = 0,963$ et $r = 0,950$ µg.L⁻¹ respectivement) (N = 20, $p < 0,001$).

Une étude de Furuki *et al.* (2000) porte sur 44 travailleurs (17 femmes et 27 hommes) exposés au PERC lors d'opérations de dégraissage de textile par processus semi-automatique (risque très faible de contact cutané avec la forme liquide) ainsi que 10 sujets contrôles non exposés (5 femmes et 5 hommes). Les mesures atmosphériques et biologiques ont été effectuées le mercredi, le jeudi ou le vendredi. L'exposition atmosphérique a été mesurée sur 8 h par désorption de badges passifs et GC-FID (LOD 1 ppm). Les travailleurs avaient rempli un questionnaire sur l'historique de leurs activités, celles exercées actuellement, le type de solvant utilisé le jour de l'étude ainsi que les 2 jours précédents. Les travailleurs co-exposés au TCE, identifiés grâce au questionnaire ou par analyse de leur badge ont été exclus de l'analyse. Les prélèvements sanguins ont été effectués en fin de poste. Deux mL de sang hépariné ont été analysés par HS-GC-ECD avec une LOD de 1 µg.L⁻¹. Une moyenne géométrique de la concentration de PERCatmo de 13 ppm a été mesurée, avec un maximum à 46 ppm. La moyenne géométrique des

concentrations de **PERCs** mesurées était de $1,1 \mu\text{g.L}^{-1}$, avec une valeur maximum de $3,3 \mu\text{g.L}^{-1}$. Le coefficient de régression linéaire de l'équation de corrélation entre concentration atmosphérique de PERC et concentration de **PERCs** est de $r = 0,77$ ($p < 0,01$, $N = 54$).

Une étude de Maccà *et al.* (2012) porte sur 71 employés (42 femmes et 29 hommes, 41,3 ans d'âge moyen) de 40 établissements de nettoyage à sec, travaillant 8 - 9 h/jour et 5 - 6 jours/semaine, les machines de nettoyage ne fonctionnant que 3 jours par semaine. Le dégraissage manuel de textile était effectué avec quelques gouttes de PERC. L'exposition atmosphérique a été mesurée par désorption d'échantillonneurs passifs portés par les ouvriers sur un jour entier de travail, puis GC-ECD (LOD $2 \mu\text{g.L}^{-1}$). Des tubes colorimétriques, utilisés afin d'enregistrer les pics d'émission du PERC (LOD 1 ppm), ont permis de mettre en évidence des pics excédant 100 ppm de PERC lors de l'ouverture des machines de nettoyage. La concentration moyenne de **PERCatmo** était de 7,7 ppm ($52,3 \text{ mg.m}^{-3}$). Les prélèvements sanguins ont été effectués le jeudi soir (15 - 30 min après la fin de poste) et le vendredi matin en début de poste. Les concentrations moyennes de **PERCs** mesurées sont de $0,617 \text{ mg.L}^{-1}$ jeudi fin de poste (médiane $0,453 \text{ mg.L}^{-1}$, écart-type $0,519 \text{ mg.L}^{-1}$) et $0,304 \text{ mg.L}^{-1}$ vendredi début de poste (médiane $0,266 \text{ mg.L}^{-1}$, écart-type $0,258 \text{ mg.L}^{-1}$).

Les coefficients de régression linéaire des équations de corrélation entre concentration PERCatmo et concentration de **PERCs** sont : $r = 0,68$ ($p < 0,001$, $N = 71$) jeudi fin de poste et $r = 0,70$ vendredi début de poste ($p < 0,001$, $N = 71$). Des corrélations significatives entre **PERCs** et **PERCu** ont été trouvées pour des prélèvements effectués jeudi fin de poste ($r = 0,72$, $p < 0,001$, $N = 71$) et entre le **PERCs** mesuré jeudi FP et le **PERCu** mesuré vendredi début de poste ($r = 0,58$, $p < 0,001$, $N = 71$). Les concentrations de **PERCs** et **PERCu** du vendredi début de poste n'ont pas révélé de corrélation significative ($p > 0,05$).

Une étude de Lucas *et al.* (2015) porte sur 50 employés (47 femmes et 3 hommes) de 22 établissements de nettoyage à sec affiliés géographiquement à l'Institut de Santé au Travail en Iroise, ainsi que 95 sujets-contrôle (90 femmes + 5 hommes) travaillant dans le secteur de l'administration. Les employés de pressing qui ont été inclus effectuaient un minimum de 3,5 h de travail continu en lavage/repassage les jours d'études (médiane d'années de travail dans le nettoyage à sec : 3 ans seulement ; médiane d'heures de travail le jour de mesure atmosphérique : 5,45 h et médiane d'heures travaillées avant la semaine de prélèvement : 15 h). L'exposition atmosphérique a été mesurée par échantillonnage passif personnel (badge GABIE, INRS) porté le jeudi ou le vendredi, puis HS-GC-ECD (LOD $2 \mu\text{g}$ et LOQ $6 \mu\text{g}$). Le badge était couvert en cas de pause de travail excédant 10 minutes. La concentration atmosphérique moyenne de PERC était de 7 ppm (0,22 - 33), la médiane de 3,8 ppm. Les prélèvements sanguins ont été effectués 24 h après le début de l'échantillonnage atmosphérique et analysés le même jour par HS-GC-ECD (LOD $2 \mu\text{g.L}^{-1}$ et LOQ $5 \mu\text{g.L}^{-1}$). La concentration moyenne de **PERCs** était de $125,9 \mu\text{g.L}^{-1}$ (11,8 - 544) avec une médiane à $73,6 \mu\text{g.L}^{-1}$. Une corrélation significative entre concentrations de **PERCatmo** et sanguin est indiquée avec un coefficient de corrélation $r = 0,64$, ($p < 0,01$, $N = 49$), l'équation obtenue n'est pas indiquée dans la publication mais peut être établie à partir des données brutes (données individuelles d'exposition au PERC et concentrations de **PERCs**).

Une étude de Monster *et al.* (1983) porte sur 32 employés (3 femmes et 29 hommes) travaillant dans 3 pressings différents et un établissement de dégraissage de métaux. Une mesure d'exposition atmosphérique au PERC a été réalisée individuellement sur 5 jours d'une semaine de travail à raison de 4 - 6 h / j (tubes à charbon avec pompage individuel, désorption puis analyse par GC-FID, LOD non précisée). Les concentrations individuelles de **PERCatmo** pondérées par le temps (TWA) (après ajustement sur 40 h de travail hebdomadaire) s'étendent sur un intervalle très large de 65 à $6600 \mu\text{mol.m}^{-3}$ (soit 1,6 à $159,4 \text{ ppm}$), avec des médianes de concentrations des 3 pressings de $49,8 \text{ mg.m}^{-3}$, $315,4 \text{ mg.m}^{-3}$ et $356,9 \text{ mg.m}^{-3}$ bien au-delà de la VLEP en vigueur (les résultats obtenus pour les employés dans le dégraissage de métaux ont été exclus lors de l'analyse de corrélation entre niveau atmosphérique pondérée de **PERC** et concentration de **PERCs**, les employés ayant été soumis à une co-exposition PERC et 1,1,1-trichloroéthane). Des prélèvements sanguins ont été réalisés le mercredi et vendredi 15 à 30 min après la FP et le lundi

suisant en DP. La concentration de **PERCs** a été déterminée par GC-ECD (LOQ non précisée). Avec un effectif réduit de 21 sujets, la corrélation logistique (log népérien) entre niveau d'exposition pondéré sur une semaine de travail et concentration de **PERCs** prélevé le vendredi en FP est excellente ($r^2 = 0,953$, $r = 0,976$, ET géo 1,22, $p < 0,05$).

L'étude de Jang *et al.* (1993) porte sur 13 jeunes travailleurs coréens (20-29 ans), employés dans le dégraissage de métaux et exposés au PERC 8 heures par jour de façon continue (contrairement aux employés du nettoyage à sec). L'exposition atmosphérique au PERC moyenne de 22,4 ppm (intervalle 0 - 61 ppm) a été évaluée par mesures actives individuelles sur une journée (8 h) (tubes à charbon actif dans la zone de respiration du travailleur, changés toutes les heures) et GC-FID. Des prélèvements sanguins ont été effectués le vendredi en DP pour être analysé en HS-GC-ECD. Les concentrations sanguines moyennes de PERC étaient de 0,85 mg/L (intervalle : 0,2-2,5 mg/L). Une corrélation significative entre exposition atmosphérique au PERC et concentration de **PERCs** a été observée ($r = 0,825$, $p < 0,001$).

Equation reliant l'exposition aux concentrations de PERCs (moment de prélèvement)	Calcul de [PERCs] pour une exposition à la VLEP -8h (20 ppm ; 138 mg.m ⁻³)	Référence
Etudes de terrain		
Prélèvements sanguins en FP		
[PERCs] FP Merc (µg.L ⁻¹) = -93,918 + 27,322 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) ⁽¹⁾ ([PERC]atmo moy = 6,4 ppm ; $r = 0,938$, $p < 0,001$, N = 20)	3676 µg.L⁻¹	Gobba <i>et al.</i> (2003)
[PERCs] FP après min 2 j d'expo (µg.L ⁻¹) = 331 + 51,5 [PERC]atmo (ppm) ⁽¹⁾ ([PERC]atmo moy = 13 ppm ; $r = 0,770$, $p < 0,01$, N = 54)	1361 µg.L⁻¹	Furuki <i>et al.</i> (2000)
[PERCs] FP Jeudi (µg.L ⁻¹) = 295,28 + 5,96 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) ⁽¹⁾ ([PERC]atmo moy = 7,7 ppm ; $r = 0,68$, $p < 0,001$, N = 71)	1118 µg.L⁻¹	Maccà <i>et al.</i> (2012)
In[PERCs] FP (15-30 min après) FS (µmol.L ⁻¹) = -7,03 + 1,26 In [PERC-TWA-sem] (µmol.m ⁻³) ⁽²⁾ ([PERC]atmo = 1,6 - 159,4 ppm ; $r^2 = 0,953$, $r = 0,976$, $p = 0,05$, N = 21)	701 µg.L⁻¹	Monster <i>et al.</i> (1983)
In [PERCs] FP FS (µmol.L ⁻¹) = (-5,66 + In [PERC-TWA-sem] (µmol.m ⁻³)) / 0,756 ⁽²⁾ ([PERC]atmo = 1,6 - 159,4 ppm ; $r^2 = 0,953$, $r = 0,976$, $p = 0,05$, N = 21)	673,7 µg.L⁻¹	Monster <i>et al.</i> (1983)
Prélèvements sanguins en DP		
[PERCs] DP Vend (µg.L ⁻¹) = 145,17 + 3,03 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) ⁽¹⁾ ([PERC]atmo moy = 7,7 ppm ; $r = 0,70$, $p < 0,001$, N = 71) Durée moyenne journalière de travail : 8-9h (5-6j/semaine)	563,3 µg.L⁻¹	Maccà <i>et al.</i> (2012)
[PERCs] DP FS (µg.L ⁻¹) = 44,44 + 1,6904 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) ⁽³⁾ ($r = 0,64$, $p < 0,01$, N = 49) et ajustement temporel pour tenir compte d'une durée d'exposition journalière médiane de 5h45 et non de 8h Durée médiane journalière de travail le jour des ports de badges : 5h45	386,4 µg.L⁻¹	Lucas <i>et al.</i> (2015)
In [PERCs] DP DS (µmol.L ⁻¹) = (-6,15 + In [PERC-TWA-sem] (µmol.m ⁻³)) / 0,941 ⁽²⁾ ([PERC]atmo = 1,6 - 159,4 ppm ; $r^2 = 0,786$, $r = 0,887$, $p = 0,05$, N = 21)	294 µg.L⁻¹	(Monster <i>et al.</i> 1983)

= 19) <i>Durée journalière de travail : 8h</i>		
[PERCs] DP FS (mg.L ⁻¹) = 0,277 + 0,0258 [PERC]atmo (ppm) ⁽⁴⁾ ([PERC]atmo moy = 7 ppm ; r = 0,825 p < 0,001, N = 13) <i>Durée journalière de travail : 8h</i> <i>Remarque : étude réalisée chez des travailleurs réalisant une activité de dégraissage de métaux</i>	793 µg.L⁻¹	Jang <i>et al.</i> (1993)
[PERCs] DP FS (après 3j d'exposition) pour une exposition atmosphérique individuelle (tubes charbon actif) de 20,8 ppm (N = 26)	400 µg.L⁻¹	Lauwerys <i>et al.</i> , (1983)

⁽¹⁾ Mesure passive de PERCatmo sur 8 h ; ⁽²⁾ Mesure active de PERCatmo sur 5 j à raison de 4 - 6 h/j ; ⁽³⁾ Mesure passive de PERCatmo sur 3,25 - 8 h ; ⁽⁴⁾ Mesure active de PERCatmo sur 8 h

Du fait de la forte décroissance des concentrations sanguines dans les 1^{ères} heures après la fin d'exposition, et notamment dans la 1^{ère} heure, des différences importantes de concentrations de PERCs peuvent être observées si le moment de prélèvement n'est pas réalisé immédiatement en fin de poste.

Par conséquent, il semble préférable de recommander le prélèvement sanguin en début de poste suivant (FS-DP), dont les concentrations restent très bien corrélées aux expositions de la veille et sont moins influencées par le moment du prélèvement. Cette modalité permet en effet de s'affranchir des demi-vies rapides des 1^{ères} phases d'élimination du PERC après la fin d'exposition (Monster *et al.*, 1979). La concentration 16 h après l'arrêt de l'exposition reflètera le relargage du PERC à partir des tissus adipeux (Monster 1979), qui témoigne de la charge corporelle globale en cas d'exposition chronique.

4.2.2 PERC urinaire

Dans l'étude de Gobba *et al.* (2003) précédemment décrite portant sur 26 employés de pressing, les mesures atmosphériques et biologiques ont été effectuées le mercredi. L'exposition atmosphérique a été mesurée sur 8 h par échantillonnage passif personnel et GC. Les employés avaient comme consigne de vider leur vessie avant la prise de poste l'après-midi. La collecte urinaire a été effectuée en fin de poste, les urines transférées immédiatement dans des ampoules en verre borosilicaté scellées. La concentration de **PERCu** a été mesurée par GC-ECD (LOD 0,1 ng.L⁻¹). Une concentration moyenne de **PERCatmo** de 6,4 ppm soit 44,2 mg.m⁻³ (médiane 19,4 mg.m⁻³, écart-type 43,4 mg.m⁻³) et une concentration moyenne de **PERCu** de 29,8 µg.L⁻¹ (médiane 20,2 µg.L⁻¹, écart-type 25,8 µg.L⁻¹, N = 25) ont été mesurées. Le coefficient de corrélation entre concentration de **PERCatmo** et concentration de **PERCu** est de r = 0,667 (p < 0,001, N = 26). Le coefficient de corrélation entre concentrations de **PERCu** et **PERCs** est très bon (r = 0,95, p < 0,001, N = 20), celui entre concentrations de **PERCu** et **PERCa** est bon (r = 0,872, p < 0,001, N = 26).

Dans l'étude de Furuki *et al.* (2000) précédemment décrite (44 travailleurs exposés au PERC lors d'opération de dégraissage de textile et 10 sujets-contrôle), les mesures atmosphériques et biologiques ont été effectuées le mercredi, jeudi ou vendredi. L'exposition atmosphérique a été mesurée sur 8 h par désorption de badges passifs et GC-FID (LOD 1 ppm). La collecte urinaire a été effectuée en fin de poste (« *spot urine samples* »). Cinq ml d'urine ont été analysés par HS-GC-ECD (LOD 1 µg.L⁻¹), à faible température (max 100°C). Une moyenne géométrique de la concentration de **PERCatmo** de 13 ppm (89,7 mg.m⁻³) a été observée, avec un maximum à 46 ppm (317, 4 mg.m⁻³). La moyenne géométrique des concentrations de **PERCu** mesurées était de 167 µg.L⁻¹, avec une valeur maximale de 422 µg.L⁻¹. Le coefficient de régression linéaire de l'équation entre les concentrations de **PERCatmo** et de **PERCu** non ajusté est de r = 0,722 (p < 0,01, N = 54). Après ajustement à la créatinine, ce coefficient de corrélation tombe à r = 0,496 et

après ajustement à la densité spécifique de l'urine (1,016) à $r = 0,589$. Les auteurs concluent à une corrélation entre concentrations de **PERCatmo** et **PERCu** (sans ajustement) aussi bonne qu'entre **PERCatmo** et **PERCs**.

Une étude d'Imbriani *et al.* (1988) porte sur 55 employés (âge moyen 42 ans, 8 h de travail /jour) de 8 établissements de nettoyage à sec, dans lesquels seul le PERC est utilisé comme solvant. L'exposition atmosphérique médiane mesurée par échantillonnage passif individuel sur 4 h puis analyse GC-MS (LOD $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$) est de $65,7 \text{ mg.m}^{-3}$ (écart-type géométrique standard 3,15) soit 9,5 ppm. La collecte urinaire est effectuée en début de poste et après 4 h d'exposition, le jour de la semaine n'étant pas précisé. L'analyse des échantillons urinaires par HS-GC-MS (LOD $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$) permet d'établir une droite de corrélation entre concentration de PERCatmo pondérée sur 4 h d'exposition et concentration de **PERCu** ($r = 0,88$, $N = 55$). Les auteurs ont également réalisé une étude expérimentale avec 15 sujets exposés au PERC en chambre d'exposition, qui leur a permis de montrer une bonne corrélation entre la quantité globale estimée de PERC absorbée et la concentration de **PERCu** pondérée pour 4 h d'exposition ($r = 0,88$). L'obtention de l'équation reliant la charge de travail (soit la ventilation pulmonaire "V") et la concentration de **PERCu** pondérée par le temps d'exposition [**PERCu**] = $0,042.V.[\text{PERC}]_{\text{atmo}} - 4,37$) indique une influence de la charge de travail sur les concentrations de cet IBE.

Une étude de Ghittori *et al.* (1987) porte sur une population globale de 659 travailleurs masculins de différents secteurs industriels (chimie, peintures, plastiques...). L'analyse de la concentration urinaire de PERC est effectuée sur 40 sujets issus de cette population. La mesure de la concentration moyenne de **PERCatmo** est réalisée par désorption de badges passifs à charbon portés pendant 4 h et analyse GC-MS (valeur moyenne non précisée). Les travailleurs ont dû vider leur vessie au début de la prise de poste le matin. La collecte a été réalisée à midi (jour non précisé) dans des flacons équipés de valve permettant d'obtenir un espace de tête du solvant sous forme de vapeur après équilibre des pressions partielles. La concentration de PERC sous forme de vapeur dans l'espace de tête de l'échantillon urinaire est mesurée par HS-GC-MS (LOQ non précisée) et permet de calculer la concentration urinaire de l'échantillon. Une droite de régression entre concentration moyenne pondérée par le temps de **PERCatmo** et concentration de **PERCu** après 4 h d'exposition est rapportée avec un coefficient de corrélation de $r = 0,87$ ($N = 40$).

Maccà *et al.* (2012) ont mesuré une concentration d'exposition moyenne de **PERCatmo** de 7,6 ppm soit $52,32 \text{ mg.m}^{-3}$ (désorption d'échantillonneurs passifs personnels et GC-ECD avec LOD de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$) pour 71 employés de 40 établissements de nettoyage à sec (étude précédemment décrite). Une collecte urinaire a été effectuée le jeudi (15 - 30 min après la fin de poste) et le vendredi matin début de poste. L'analyse d'un mL d'urine indique des concentrations moyennes de **PERCu** de $0,024 \text{ mg.L}^{-1}$ le jeudi en fin de poste (médiane $0,015 \text{ mg.L}^{-1}$, écart-type $0,025 \text{ mg.L}^{-1}$) et $0,012 \text{ mg.L}^{-1}$ le vendredi en début de poste (médiane $0,010 \text{ mg.L}^{-1}$, écart-type $0,008 \text{ mg.L}^{-1}$).

La corrélation entre les concentrations de **PERCatmo** et de **PERCu** est significative avec $r = 0,68$ le jeudi en fin de poste ($p < 0,001$, $N = 71$). La corrélation entre concentrations de **PERCatmo** et **PERCu** le vendredi en début de poste n'est pas significative. La concentration urinaire en fin de poste refléterait donc l'exposition au PERC, pondérée par le temps de formation de l'urine. Une bonne corrélation est trouvée entre **PERCu** et **PERCs** mesurés le jeudi en fin de poste ($r = 0,72$, $p < 0,001$, $N = 71$).

Equation reliant l'exposition aux concentrations de PERCu (moment de prélèvement)	Calcul de [PERCu] pour une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ; 138 mg.m ⁻³)	Référence
Etudes de terrain		
[PERCu] FP Merc (8 h d'expo ; urines de 4 h) (µg.L ⁻¹) = 16,411 + 0,303 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) ⁽¹⁾ ([PERC]atmo moy = 6,4 ppm ; r = 0,667, p < 0,001, N = 26)	58,2 µg.L⁻¹	Gobba <i>et al.</i> (2003)
[PERCu] midi (4 h d'expo ; urines de 4 h) (µg.L ⁻¹) = 12 + 0,33 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) ⁽²⁾ ([PERC]atmo méd = 9,5 ppm ; r = 0,88, p = ND, N = 55)	57,5 µg.L⁻¹	Imbriani <i>et al.</i> (1988)
[PERCu] midi (4 h d'expo ; urines de 4 h) (µg.L ⁻¹) = 11,9 + 0,33 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) ⁽¹⁾ ([PERC]atmo = 0-70 ppm ; r = 0,87, p = ND, N = 40)	57,4 µg.L⁻¹	Ghittori <i>et al.</i> (1987)
[PERCu] FP (8 h d'expo) (µg.L ⁻¹) = 67,5 + 7,75 [PERC]atmo (ppm) ⁽¹⁾ ([PERC]atmo moy = 13 ppm ; r = 0,722, p < 0,01, N = 54)	222,5 µg.L⁻¹	Furuki <i>et al.</i> (2000)
[PERCu] FP Jeudi (8 h d'expo) (µg.L ⁻¹) = 8,74 + 0,29 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) ⁽¹⁾ ([PERC]atmo moy = 7,6 ppm ; r = 0,68, p < 0,001, N = 71)	48,8 µg.L⁻¹	Maccà <i>et al.</i> (2012)

⁽¹⁾ Mesure passive de PERCatmo sur 8 h ; ⁽²⁾ Mesure passive de PERCatmo sur 4 h

4.2.3 PERC dans l'air expiré

Gobba *et al.* (2003) ont également effectué des prélèvements d'air alvéolaire en fin de poste chez 27 employés par expiration normale dans un tube en verre équipés de 2 valves, fermées en fin d'expiration. Les mesures atmosphériques et biologiques ont été effectuées le mercredi. L'exposition atmosphérique a été mesurée par échantillonnage passif personnel sur 8 h (badge à charbon) et GC. La concentration de PERC dans l'air alvéolaire a été mesurée par GC-ECD (LOD 0,1 ng). Une concentration moyenne de PERCatmo de 6,4 ppm soit 44,2 mg.m⁻³ (médiane 19,4 mg.m⁻³, écart-type 43,4 mg.m⁻³) et une concentration moyenne de PERC dans l'air alvéolaire de 53,4 mg.m⁻³ (médiane 16,0 mg.m⁻³, écart-type 82,2 mg.m⁻³, N = 26) ont été mesurées. Le coefficient de régression linéaire de l'équation entre concentrations atmosphériques de PERC et concentrations dans l'air alvéolaire de PERC est de r = 0,808 (p < 0,001, N = 26). Le coefficient de corrélation entre concentrations de **PERCs** et de PERC dans l'air alvéolaire est bon (r = 0,963, p < 0,001, N = 20).

Une étude d'Aggazzotti *et al.* (1994) porte sur 60 travailleurs (52 femmes et 8 hommes, âge moyen 39 ans) de 26 établissements de nettoyage à sec sélectionnés au hasard dans la région de Modane, en excluant les établissements industriels. Une étude pilote avait été menée au préalable pour calculer la taille de l'échantillon requis afin d'être représentatif de la population à risque. L'exposition atmosphérique a été mesurée par des mesures ambiantes réalisées toutes les heures et par des mesures individuelles par badges passifs : un premier porté lors des 4 premières heures et un second lors des 4 h suivantes. La moyenne des concentrations des 2 badges, obtenue après désorption et analyse GC-ECD (LOD 3,5 mg.m⁻³), est utilisée comme concentration moyenne pondérée sur 8 h. Une analyse par GC-MS permet de confirmer l'identification de PERC. Les prélèvements ont été analysés par injection directe en GC-ECD avec colonne capillaire. Les concentrations de **PERCatmo** pondérées sur 8 h des 26 établissements de nettoyage sont indiquées, sur la base des valeurs des 52 employés à temps plein ayant porté les badges (2,6 - 221,5 mg.m⁻³). Les valeurs des prélèvements atmosphériques ponctuels réalisés toutes les heures sur 4 h (0,6 - 75 mg.m⁻³) sont étroitement corrélées aux valeurs obtenues par échantillonnage passif sur 4 h (r = 0,834, p < 0,001). Les prélèvements d'air expiré ont été réalisés en même temps

que les prélèvements ambiants, c'est-à-dire toutes les heures pendant la durée du poste de travail. Tel que décrit dans Gobba *et al.* (2003), les travailleurs devaient exhaler normalement dans des tubes en verre et seul l'air de fin d'expiration a été retenu. Les tubes ont été chauffés à 37°C avant d'être analysés par injection directe en GC-ECD (LOD 1 µg.m⁻³), afin de recréer les conditions du moment du prélèvement. La MG des concentrations de PERC des 338 prélèvements d'air expiré obtenus était de 2,2 ppm soit 15,42 mg.m⁻³ (médiane 16,45 mg.m⁻³). Des précisions quant au nombre de prélèvements obtenus ne sont pas indiquées. Des corrélations significatives entre les concentrations pondérées sur 4 h de travail et concentrations de **PERCa** en milieu de poste ont été obtenues : $r = 0,68$ pour les mesures du matin pondérées sur 4 h ($p < 0,001$), $r = 0,804$ pour les mesures de l'après-midi pondérées sur 4 h ($p < 0,001$). La corrélation entre les concentrations ambiantes sur 8 h et les concentrations dans l'air expiré mesurées en fin de poste était également forte ($r = 0,758$, $p < 0,001$).

Une étude d'Azimi Pirsaraei *et al.* (2009) porte sur 179 employés de 69 établissements de nettoyage à sec en Iran. Cette population est composée de 71 opérateurs de machines à solvant, 63 presseurs et 45 employés d'accueil (âge moyen 40 ans). L'exposition atmosphérique au PERC pondérée sur 8 h a été obtenue sur une semaine de travail, par échantillonnage actif cette fois (tube à charbon relié à une pompe individuelle), désorption et GC avec détecteur à ionisation de flamme (FID). Les prélèvements d'air de fin d'expiration ont été réalisés en début de semaine début de poste, ainsi qu'en fin de semaine fin de poste. Les travailleurs devaient exhaler normalement dans des sacs Tedlar™ de 1 L jusqu'à ce qu'ils soient remplis. Un mL de prélèvement d'air a alors été injecté par seringue étanche dans un appareil de GC-FID. Selon les tâches professionnelles exercées, des concentrations moyennes de **PERCatmo** de 7,2 à 11,5 ppm ont été mesurées et de **PERCa** de 1,1 à 1,7 ppm en DS DP et 1,5 à 2,4 ppm en FP FS. L'analyse par régression montrent une excellente corrélation entre concentrations de **PERCatmo** et **PERCa**, que ce soit pour les prélèvements d'air expiré en DS DP ($r = 0,99$, $p < 0,0001$) que pour ceux de FS FP ($r = 0,98$, $p < 0,001$). Les concentrations de **PERCa** ne diffèrent pas de façon significative selon le statut fumeur/non-fumeur des travailleurs ($p > 0,005$).

Une étude de Monster *et al.* (1983) a porté sur 32 employés (3 femmes et 29 hommes) travaillant dans trois pressings différents et un établissement de dégraissage de métaux. Une mesure d'exposition atmosphérique au PERC a été réalisée individuellement par périodes de 4 - 6 h / j, sur 5 jours d'une semaine de travail (tubes à charbon avec pompe individuelle, désorption puis analyse par GC-FID, LOD non précisée). Les concentrations individuelles de **PERCatmo** pondérées par le temps (TWA) (après ajustement sur 40 h de travail hebdomadaire) ont varié de 1,6 à 159,4 ppm (soit 65 à 6600 µmol.m⁻³). Les prélèvements d'air de fin d'expiration ont été obtenus suivant ce protocole : après inhalation profonde des sujets, rétention respiratoire pendant 5 s puis expiration dans un tube en verre qu'une valve permet de fermer en fin d'expiration. Cet air de fin d'expiration a été analysé par GC-ECD (LOD 0,1 mg.m⁻³). Les auteurs précisent que 5 s de rétention respiratoire sont suffisantes pour atteindre 90 % de la concentration d'équilibre alvéolaire. Les prélèvements d'air expiré ont été collectés en duplicat le lundi, en DP, le mercredi et vendredi en FP et le lundi suivant en DP. Des équations de régression permettant d'estimer l'exposition pondérée sur le temps de travail de la semaine à partir de la concentration de **PERCa** mesurée sont indiquées. Les prélèvements d'air expiré du vendredi FP ou du lundi suivant DP rendent bien compte du niveau d'exposition pondéré sur la semaine entière de travail écoulée (respectivement $r^2 = 0,931$ soit $r = 0,965$ le lundi matin et $r^2 = 0,849$ soit $r = 0,921$ le vendredi soir) ainsi que de l'exposition des 4 h de travail précédentes ($r^2 = 0,927$ soit $r = 0,963$).

Droz et Guillemain (1986) relatent les données non publiées d'une étude réalisée en 1984, qui portait sur 38 employés du nettoyage à sec. Le protocole de mesure individuelle de **PERCatmo** n'est pas détaillé. Pour les mesures de **PERCa** (réalisée 15h après la fin de poste), si le protocole suivi est celui décrit dans la 1^{ère} partie de l'article, les travailleurs ont dû réaliser une expiration forcée dans un sac chauffé (Tedlar™ 3L) raccordé à une valve ouverte pendant 2 - 3 secondes en début d'expiration afin d'éliminer le volume mort puis fermée afin de contenir l'air de fin d'expiration. Une procédure élaborée par l'équipe afin d'ajuster la concentration de **PERCa** par

rapport au CO₂ (ajustement à 5,5%) est appliquée. La droite de régression entre niveau d'exposition au PERC (environ 10 jusqu'à 800 ppm-h) et concentration de **PERCa** mesurée 15 h après dans l'air d'expiration forcée et normalisée à 5,5 % de CO₂ présente un coefficient de corrélation de $r = 0,956$.

Equation reliant l'exposition aux concentrations de PERCa (moment de prélèvement)	Calcul de [PERCa] pour une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ; 138 mg.m ⁻³)	Référence
Etudes de terrain		
Prélèvement d'air expiré en FP		
[PERCa] FP Merc (mg.m ⁻³) = 1,681 + 1,172 [PERC]atmo (mg.m ⁻³) (1) *	23,7 ppm (163,42 mg.m⁻³)	Gobba <i>et al.</i> (2003)
([PERC]atmo moy = 6,4 ppm ; r = 0,808, p < 0,001, N = 26)		
Log [PERCa] FP 2^{ème} ou 3^{ème} j (mg.m ⁻³) = 0,31 + 0,783 log [PERC]atmo (mg.m ⁻³) (2) *	14,0 ppm (96,6 mg.m⁻³)	Aggazzotti <i>et al.</i> (1994)
([PERC]atmo median = 2,2 ppm ; r = 0,758, p < 0,001, N = 49)		
[PERCa] FP FS (ppm) = 0,072 + 0,201 [PERC]atmo (ppm) (3) **	4,1 ppm (28,2 mg.m⁻³)	Azimi Pirsaraei <i>et al.</i> (2009)
([PERC]atmo moy = 7,2 - 11,5 ppm ; r = 0,98, p < 0,001, N = 179)		
ln [PERCa] FP Mer/Vend (15-30 min après) (μmol.m ⁻³) = -2,79 + 1,345 ln [PERC-TWA-4h]atmo (μmol.m ⁻³) (4) ***	1,2 ppm (50,9 μmol.m⁻³ ; 8,5 mg.m⁻³)	Monster <i>et al.</i> (1983)
([PERC]atmo moy = 7,2 - 11,5 ppm ; r ² = 0,927, r = 0,963, n = 63)		
ln [PERCa] FP FS (μmol.m ⁻³) = (-2,78 + ln [PERC-TWA-sem] (μmol.m ⁻³)) / 0,708 (4) ***	6,3 ppm (260,7 μmol.m⁻³ ; 43,3 mg.m⁻³)	Monster <i>et al.</i> (1983)
([PERC]atmo moy = 1,6 à 159,4 ppm ; r ² = 0,931, r = 0,965, p < 0,05, N = 21)		
Ln [PERCa] FP = β0 + β2 (BMI) + β3 Ln [PERC]atm Ln [PERCa] FP = -0,46 + 0,042*28 + 0,52 Ln [PERC]atm (r ² = 0,61)	9,7 ppm (66,9 mg.m⁻³)	Mc Kernan <i>et al.</i> , (2008)
[PERCa] FP FS (15-30min après la fin de poste en J3) pour une exposition atmosphérique individuelle (tubes charbon actif) de 20,8 ppm (N = 26)	5,1 ppm (35,0 mg.m⁻³)	Lauwerys <i>et al.</i> , (1983)
Prélèvement d'air expiré en DP		
[PERCa] DP DS (ppm) = 0,031 + 0,147 [PERC]atmo (ppm) (3) **	3,0 ppm (20,5 mg.m⁻³)	Azimi Pirsaraei <i>et al.</i> (2009)
(r = 0,99, p < 0,001, N = 179)		
ln [PERCa] DP DS (μmol.m ⁻³) = (-2,30 + ln [PERC-TWA-sem] (μmol.m ⁻³)) / r ² =0,927 (4) ***	2,0 ppm (83 μmol.m⁻³ ; 13,8 mg.m⁻³)	Monster <i>et al.</i> (1983)
(r ² = 0,85, r = 0,921, p < 0,05, N = 20)		
Ln [PERCa] DP = β0 + β1 (Day) + β2 (BMI) + β3 Ln [PERC]atm Ln [PERCa] DP = -0,42 + 0,15*Day + 0,028*28 + 0,15 Ln [PERC]atm (r ² = 0,47)	0,96 ppm (6,6 mg.m⁻³)	McKernan <i>et al.</i> (2008)
[PERCa] DP (15 h après FP) (ppm ajusté à 5,5% de CO ₂) = 0,817 + 0,022 [PERC]atmo (ppm.h) (5) ****	4,3 ppm (29,7 mg.m⁻³)	Droz et Guillemin (1986)
(r = 0,96, N = 38) Ajusté pour une exposition de 20 ppm pendant 8h		

(1) Mesure passive de PERCatmo sur 8 h ; (2) Mesure passive de PERCatmo sur 4 h ; (3) Mesure active de PERCatmo sur 8 h ; (4) Mesure active de PERCatmo sur 5 j à raison de 4 - 6 h/j ; (5) Méthode de mesure individuelle du PERCatmo non décrite

* Air de fin d'expiration, prélèvement par tubes en verre ; ** Air de fin d'expiration, prélèvement par sac Tedlar™ ; *** Air de fin d'expiration après rétention de 5 s, prélèvement par tubes en verre ; **** Air de fin d'expiration forcée, prélèvement par sac Tedlar™

BMI : Body Mass Index

Du fait de la forte décroissance des concentrations dans l'air expiré dans les 1^{ères} heures après la fin d'exposition, et notamment dans la 1^{ère} heure, des différences importantes de concentrations de PERCa peuvent être observées si le moment de prélèvement n'est pas réalisé immédiatement en fin de poste. Ceci est confirmé par la forte dispersion des concentrations de PERCa mesurées en FP dans les études résumées dans le tableau ci-dessus (1,2 à 23,7 ppm, soit un facteur 1 à 20).

Par conséquent, il semble préférable de recommander le prélèvement d'air expiré en début de poste suivant (FS-DP), dont les concentrations restent très bien corrélées aux expositions de la veille et sont moins influencées par le moment du prélèvement.

4.3 Facteurs pouvant influencer les résultats

Tableau 3 : Synthèse des facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

PERCs, PERCu et PERCa	
Traitement médicamenteux	Traitements inducteurs de CYP augmentant la métabolisation du PERC : diminution négligeable de PERCs, PERCu, PERCa attendue Traitements inhibiteurs de CYP : augmentation de la concentration de PERCs, PERCu, PERCa
Tabac	Pas d'influence du statut tabagique sur niveaux de PERCa (Azimi Pirsaraei <i>et al.</i> 2009, Emara <i>et al.</i> 2010)
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	- Genre : concentrations de PERCa moindres chez les hommes que chez les femmes (Opdam (1989) ; différence (faible mais significative) de concentration de PERCs entre hommes et femmes (modèle PBPK de Clewell <i>et al.</i> (2004) - Obésité : stockage plus élevé du PERC dans les tissus adipeux ; concentration de PERCa plus faible chez les sujets obèses que chez les sujets avec IMC normal durant l'exposition et élimination pulmonaire plus lente (modèle PBPK de Guberan et Fernandez (1974)) - Age : concentration de PERCa plus faible chez des sujets de 65 ans vs 25 ans (vraisemblablement par diminution physiologique de la fréquence cardiaque et de la ventilation pulmonaire) (modèle PBPK de Guberan et Fernandez (1974)). Guberan et Fernandez (1974) indiquent néanmoins que des différences inter-individuelles d'âge, de masse corporelle, de taille, de masse grasseuse et d'effort physique n'ont qu'une influence négligeable sur la courbe d'élimination alvéolaire du PERC.
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Absorption cutanée des vapeurs négligeables devant l'absorption pulmonaire. Contact avec du PERC sous forme liquide selon les tâches professionnelles exercées et/ou les EPI portés : augmentation non-négligeable de l'absorption globale
Activité physique, effort, ...	Une intensification de l'activité physique va induire l'augmentation de la quantité de PERC absorbé et une diminution de sa pression partielle dans

	les alvéoles ; la quantité de PERC éliminée à partir des alvéoles sera augmentée, ainsi que le temps pour atteindre un état d'équilibre (Pezzagno <i>et al.</i> 1988). Dans l'étude de Monster <i>et al.</i> (1979), la valeur de la clairance pulmonaire moyenne mesurée au repos chez les 6 volontaires a été multipliée d'un facteur 3 (2,5 - 3,5) par 30 minutes d'exercice physique à 100 W. Néanmoins, au fur et à mesure des 30 minutes d'exercice, la clairance pulmonaire du PERC diminuait régulièrement. Lors de la 2 ^{ème} session d'exercice (100W, 1 h après la 1 ^{ère}), la rétention moyenne était plus faible d'environ 20% par rapport à la 1 ^{ère} session, probablement par saturation plus élevée des tissus.
Fréquence et durée de l'exposition	Equilibre entre l'accumulation par le tissu adipeux pendant les périodes d'exposition et l'élimination pendant les périodes de non-exposition atteint au bout de 4 semaines d'exposition (Guberan et Fernandez, 1974).

4.4 Modalités de prélèvements

IBE	PERC sanguin	PERC urinaire	PERC air expiré
Moment du prélèvement	FS DP	FS FP	FS DP
Matrice de prélèvement	Sang total	Urines	Air de fin d'expiration
Méthode de prélèvement	Prélèvement sur tube en verre à bouchon téflon sur peau bien nettoyée. Prélèvement sur tube hépariné ou EDTA sous vide rempli au maximum	Prélèvement dans flacon en polypropylène Le PERC étant volatil, remplir les flacons de prélèvement au maximum afin de minimiser les pertes par évaporation.	Air de fin d'expiration de préférence dans des sacs flexibles inertes (type Tedlar).
Précautions, conservation, transport des prélèvements	Effectué dans une atmosphère propre. Prévenir les risques de contamination biologique externe de l'échantillon lors du prélèvement. Les échantillons seront immédiatement transférés dans un tube en verre à bouchon téflon ® et seront scellés. Conservation au réfrigérateur (4°C) de l'échantillon en attendant l'envoi au laboratoire d'analyse. Transport à température dirigée (2-8°C).	Effectué dans une atmosphère propre. Prévenir les risques de contamination externe de l'échantillon lors du prélèvement ; par lavage des mains, douche et changement de vêtements avant la collecte. Conservation au minimum au réfrigérateur (2-8°C) et idéalement au congélateur (-20°C) de l'échantillon en attendant l'envoi au laboratoire d'analyse. Transport à température dirigée (-20°C ou au minimum 2-8°C).	Effectué dans une atmosphère propre avant de pénétrer dans les locaux de travail. Analyse dans les 4 h. Le PERC pouvant réagir avec le caoutchouc et certains plastiques, le contact avec ces matériaux est à éviter. La condensation de l'humidité dans le sac de prélèvement doit être évitée. Il s'agit sinon de chauffer doucement le sac avant l'analyse afin d'éviter les pertes d'analytes dans l'eau.

5 Biométrie

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

PERC SANGUIN			
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 capture d'électron (HS-GC-ECD)	Chromatographie en phase gazeuse et détection par capture d'électron (GC-ECD)	Méthode de purge et piégeage puis chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (Purge&trap-HR-GC-MS)
Références bibliographiques	Jang <i>et al.</i> (1993) ; Monster <i>et al.</i> (1983) ; Furuki <i>et al.</i> (2000) ; MacCà <i>et al.</i> (2012) ; Trevisan <i>et al.</i> (2000) ; Emara <i>et al.</i> (2010) ; Lucas <i>et al.</i> (2015)	Gobba <i>et al.</i> (2003)	McKernan <i>et al.</i> (2008)
Limite détection	2 µg.L ⁻¹ (Jang <i>et al.</i> (1993), MacCà <i>et al.</i> (2012), Lucas <i>et al.</i> (2015)) 0,5 µg.L ⁻¹ (Emara <i>et al.</i> (2010))	0,1 ng/mL soit 0,1 µg/L	0,02 ppb soit 0,02 µg/L
Fidélité		CV : 1,5-4,5%	

PERC 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-MS)	Chromatographie en phase gazeuse et détection par capture d'électron (GC-ECD)	Chromatographie en phase gazeuse avec injection de l'espace de tête et détection par capture d'électron (HS-GC-ECD)
Références bibliographiques	Imbriani <i>et al.</i> (1988) ; Ghittori <i>et al.</i> (1987)	Gobba <i>et al.</i> (2003)	Furuki <i>et al.</i> (2000), Trevisan <i>et al.</i> (2000) ; MacCà <i>et al.</i> (2012)

Limite de détection	0,5 µg.L ⁻¹ (Imbriani <i>et al.</i> (1988)) 0,02 µg.L ⁻¹ (Rastkari <i>et al.</i> (2011))	0,1 µg.L ⁻¹	1 µg.L ⁻¹
Fidélité			
Justesse			
Étalon de référence			

6 Construction des VLB et choix de valeurs biologiques de référence

En l'absence de mécanisme(s) d'action cancérigène élucidé chez l'Homme et de données quantitatives suffisamment solides pour établir une relation dose-réponse, la VLEP-8h recommandée par le CES (20 ppm soit 138 mg.m^{-3}) est basée sur un autre effet que l'effet cancérigène pour le PERC. C'est la neurotoxicité, effet le plus sensible provoqué par l'exposition au PERC, qui a donc été retenue pour fixer la VLEP-8h.

6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

Les études de terrain n'ont pas permis d'établir une relation dose-réponse entre les concentrations de PERCs, PERCu ou PERCa et les effets neurotoxiques. Il a donc été décidé de prendre en compte les études mettant en relation les concentrations atmosphériques de PERC aux concentrations biologiques des différents IBE retenus et de construire des VLB basées sur une exposition à la VLEP-8h.

6.1.1 Perchloroéthylène sanguin (PERCs)

Le **PERCs** est un indicateur spécifique, bien corrélé aux concentrations atmosphériques, même pour des niveaux nettement inférieurs à la VLEP de 20 ppm. Les études de Gobba *et al.* (2003) et McKernan *et al.* (2008), qui ont comparé le PERCs, le PERCu et le PERCa comme IBE potentiels pour la surveillance biologique de l'exposition au PERC, concluent que le PERCs est l'indicateur le plus fidèlement corrélé au niveau atmosphérique du PERC.

Le PERCs mesuré en fin de semaine – fin de poste n'est pas retenu, malgré les très bonnes corrélations avec les concentrations atmosphériques, en raison de la rapide décroissance des concentrations sanguines après la fin du poste qui imposerait un prélèvement immédiatement après la fin de poste, ce qui n'est pas toujours facilement réalisable sur le terrain. Un prélèvement réalisé 1/2h ou 1h après la fin du poste risquerait de nettement sous-estimer les concentrations de fin de poste.

Le PERCs mesuré en fin de semaine début de poste (cad en début du dernier poste de travail de la semaine ou 16h après la fin du dernier poste) montre également une très bonne corrélation avec les niveaux atmosphériques de PERC, et des variabilités plus faibles de concentrations si le moment de prélèvement diffère légèrement de l'horaire idéal. Les études de terrain de MacCà *et al.* (2012), Lucas *et al.* (2015), Jang *et al.* (1993), et Lauwerys *et al.* (1983) permettent d'estimer la concentration de PERCs résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm, soit $535 \mu\text{g.L}^{-1}$ en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude. L'étude de Monster *et al.* (1983) est exclue en raison du moment de prélèvement considéré (début de semaine – début de poste).

La VLB basée sur une exposition à une VLEP-8h de 20 ppm recommandée par le CES pour le PERCs sur un prélèvement de FS-DP est par conséquent arrondie à $500 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Proposition de valeur biologique de référence (VBR)

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux sanguins de perchloroéthylène sur de grands effectifs en population générale.

Les échantillons sanguins collectés en 2007-2008 pour l'étude américaine NHANES (n=1482) donnent une valeur pour le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations sanguines de PERC des hommes et des femmes âgés de 20 à 59 ans égale à 0,102 µg.L⁻¹. Il est à noter que le 75^{ème} percentile de la distribution des concentrations de PERCs était inférieure à la LOD de 0,048 µg.L⁻¹ (NHANES IV (2007-2008), (CDC 2017)).

Les autres études en population générale (Brugnone *et al.*, (1993 &1994), Santé Canada (2015), Angerer (2002)) fournissent des percentiles 95 des concentrations de PERCs compris entre 0,17 et 0,38 µg.L⁻¹. A partir des données de données de l'étude de Santé Canada, un percentile 95 de PERCs de 0,14 µg.L⁻¹ a été déterminé en considérant la tranche d'âge 20-59 ans (n=1130).

En considérant la moyenne des percentiles 95 des deux études en population générale aux effectifs les plus importants (CDC et Santé Canada), la **concentration sanguine de 0,12 µg.L⁻¹ pour le PERCs est recommandée comme VBR.**

6.1.2 Perchloroéthylène urinaire (PERCu)

Le **PERCu** est un indicateur spécifique qui présente également une bonne corrélation entre concentrations atmosphériques et urinaires même à des expositions inférieures à la VLEP-8h. En outre, il possède l'avantage de ne pas nécessiter de prélèvement invasif.

Le **PERCu** sur un échantillon recueilli en fin de semaine fin de poste est proposé comme IBE. L'étude de Furuki *et al.* (2010) est exclue en raison d'une ordonnée à l'origine très élevée dans l'équation de la droite de régression, conduisant à une VLB très différente des autres études retenues. Les études de terrain de Gobba *et al.* (2003), Imbriani *et al.* (1988), Ghittori *et al.* (1987) et Maccà *et al.* (2012) donnent des résultats très proches et permettent d'estimer la concentration de **PERCu** résultant d'une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm, soit 55 µg.L⁻¹ en calculant la moyenne des concentrations issues de chaque étude.

La VLB basée sur une exposition à une VLEP-8h de 20 ppm recommandée par le CES pour le PERCu sur un prélèvement de FS-FP est par conséquent arrondie à 50 µg.L⁻¹.

Proposition de VBR

Il n'existe pas de données françaises rapportant des niveaux urinaires de perchloroéthylène sur de grands effectifs en population générale⁹. L'étude de Brugnone *et al.*, (1994) réalisée chez 136 sujets italiens (dont 94 ruraux, 42 citadins) est ainsi retenue pour l'élaboration d'une valeur biologique de référence.

Le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires des sujets de cette étude est de **0,41 µg.L⁻¹.**

La concentration urinaire de 0,40 µg.L⁻¹ pour le PERCu est recommandée comme VBR.

⁹ Pas de résultats concernant des dosages d'IBE pour le perchloroéthylène dans les enquêtes nationales françaises (ENNS et Esteban).

6.1.3 Perchloroéthylène dans l'air expiré (PERCa)

Le **PERCa** est un indicateur spécifique, très bien corrélé aux concentrations atmosphériques, ne nécessitant pas de prélèvement invasif. C'est par ailleurs le produit principal (95% de la dose absorbée), permettant une détection systématique même pour des expositions très nettement inférieures à la VLEP-8h.

Le **PERCa** mesuré en fin de semaine – fin de poste n'est pas retenu, malgré les très bonnes corrélations avec les concentrations atmosphériques, en raison de la rapide décroissance des concentrations dans l'air expiré après la fin du poste qui imposerait un prélèvement immédiatement après la fin de poste, ce qui n'est pas toujours facilement réalisable sur le terrain. Un prélèvement réalisé 1/2h ou 1h après la fin du poste risquerait en effet de nettement sous-estimer les concentrations de fin de poste.

Le PERCa mesuré sur un échantillon d'air expiré recueilli en fin de semaine – début de poste (FS-DP) serait un bon candidat comme IBE. Néanmoins, cet indicateur n'est pas retenu pour recommander une VLB en raison :

- du faible nombre d'études disponibles et de la discordance des résultats obtenus par ces études (facteur de 1 à 4,5 entre les concentrations de PERCa estimées pour une exposition à 20 ppm),
- du manque de standardisation du prélèvement et des difficultés pratiques de réalisation (matériel spécifique, apprentissage par les travailleurs de la technique d'expiration pour récupération de l'air alvéolaire) et de conservation des prélèvements avant analyse.

Par conséquent aucune VLB ou de VBR n'est recommandée pour le PERCa.

6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu

Perchloroéthylène sanguin (PERCs)

Les prélèvements doivent être réalisés avant de prendre le poste, en dehors du lieu de travail. Les échantillons doivent être prélevés sur tubes héparinés ou EDTA sous vide, remplis au maximum. Les échantillons seront immédiatement transférés dans un tube en verre avec bouchon en teflon® (pour analyses de solvants) qui seront scellés et conservés entre +2 et +8°C jusqu'à l'arrivée au laboratoire d'analyse (ACGIH 2009). Les échantillons peuvent être conservés pendant 5 jours à 4°C (UCL – LTAP)¹⁰.

¹⁰ Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology à l'Université catholique de Louvain ; accessible à http://www.toxi.ucl.ac.be/biological_monitoring/biomarqueur/1083

Perchloroéthylène urinaire (PERCu)

Les prélèvements seront recueillis en dehors du poste de travail, dans un local non pollué, dans des flacons en polypropylène. Le volume minimal est de 10 mL. Conservation et transport se feront entre au minimum entre +2 et +8°C et idéalement congelé (-20°C).

6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

L'absorption de PERC est influencée par la charge physique (facteur 3 par rapport au repos) ainsi que par l'indice de masse corporelle.

Les prélèvements biologiques doivent être réalisés après plusieurs semaines d'exposition le temps qu'un état d'équilibre soit atteint entre absorption, stockage dans le tissu adipeux et élimination.

7 Conclusions de l'expertise collective

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

Perchloroéthylène sanguin en fin de semaine – début de poste

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ou 138 mg.m⁻³) : **500 µg.L⁻¹**

VLB basée sur un effet sanitaire : Non

Valeur Biologique de Référence (VBR) : **0,12 µg.L⁻¹**

Perchloroéthylène urinaire en fin de semaine – fin de poste

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h (20 ppm ou 138 mg.m⁻³) : **50 µg.L⁻¹**

VLB basée sur un effet sanitaire : Non

Valeur Biologique de Référence (VBR) : **0,40 µg.L⁻¹**

Date de validation du rapport d'expertise collective par le le comité d'experts spécialisé : le 03 Mai 2018

Signature :

Maisons-Alfort, le / /2018

Au nom des experts du CES « Valeurs sanitaires de référence »,

Dr Fabrice MICHIELS

Président du CES

8 Bibliographie

- ACGIH.2009. Tetrachloroethylene BEI. American Conference of Governmental Industrial Hygienists
- Aggazzotti G., Fantuzzi G. , Righi E., Predieri G., Gobba F.M. , Paltrinieri M. and Cavalleri A. (1994). Occupational and Environmental Exposure to Perchloroethylene (PCE) in dry cleaners and their family members, *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 49:6, 487-493
- Alwis, K.U., B.C. Blount, A.S. Britt, D. Patel, and D.L. Ashley. 2012. Simultaneous analysis of 28 urinary VOC metabolites using ultra high performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry (UPLC-ESI/MSMS). *Analytica Chimica Acta* 750:152-160.
- Angerer J. 2002. Halogenated hydrocarbons (dichloromethane, 1,2-dichloroethylene, 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane (halothane), trichloromethane, 1,1,1-trichloroethane, tetrachloromethane), trichloroethylene, tetrachloroethylene) [Biomonitoring Methods, 1991]. In *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*.
- Anses.2010.Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel - Le Perchloroéthylène. Agence National de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 65p
- Anses. 2017. Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 142 p.
- Ashley, D.L., M.A. Bonin, F.L. Cardinali, J.M. McCraw, and J.V. Wooten. 1996. Measurement of volatile organic compounds in human blood. *Environmental Health Perspectives* 104 (SUPPL. 5):871-877.
- ATSDR.1997. Toxicological profile for tetrachloroethylene. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry, U.S. Department of Health and Human Services. 318p.
- Azimi Pirsaraei, S.R., A. Khavanin, H. Asilian, and A. Soleimanian. 2009. Occupational exposure to perchloroethylene in dry-cleaning shops in Tehran, Iran. *Industrial Health* 47 (2):155-159.
- Bagnell, P.C., and H.A. Ellenberger. 1977. Obstructive jaundice due to a chlorinated hydrocarbon in breast milk. *Canadian Medical Association Journal* 117 (9):1047-1048.
- Benoit, F.M., W.R. Davidson, A.M. Lovett, S. Nacson, and A. Ngo. 1985. Breath analysis by API/MS-human exposure to volatile organic solvents. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 55 (2):113-120.
- Bevan, R., K. Jones, J. Cocker, F.L. Assem, and L.S. Levy. 2013. Reference ranges for key biomarkers of chemical exposure within the UK population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216 (2):170-174.
- Birner, G., A. Rutkowska, and W. Dekant. 1996. N-acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine and 2,2,2-trichloroethanol: Two novel metabolites of tetrachloroethene in humans after occupational exposure. *Drug Metabolism and Disposition* 24 (1):41-48.
- Briining, T., S. Vamvakas, V. Makropoulos, and G. Birner. 1998. Acute intoxication with trichloroethene: Clinical symptoms, toxicokinetics, metabolism, and development of biochemical parameters for renal damage. *Toxicological Sciences* 41 (2):157-165.
- Brugnone, F., L. Perbellini, C. Giuliani, M. Cerpelloni, and M. Soave. 1994. Blood and urine concentrations of chemical pollutants in the general population. *Medicina del Lavoro* 85 (5):370-389.

- Brugnone, F., L. Perbellini, G.Z. Wang, G. Maranelli, E. Raineri, E. De Rosa, C. Saletti, C. Soave, and L. Romeo. 1993. Blood styrene concentrations in a "normal" population and in exposed workers 16 hours after the end of the workshift. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 65 (2):125-130.
- Byczkowski, J.Z., and J.W. Fisher. 1994. Lactational transfer of tetrachloroethylene in rats. *Risk Analysis* 14 (3):339-349.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 2017. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention
- Chien, Y.C. 1997. The influences of exposure pattern and duration on elimination kinetics and exposure assessment of tetrachloroethylene in humans [PhD]. Doctoral Dissertation, New Brunswick, NJ.
- Chiu, W.A., and G.L. Ginsberg. 2011. Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* 253 (3):203-234.
- Chiu, W.A., S. Micallef, A.C. Monster, and F.Y. Bois. 2007. Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: Empirical results and comparisons with previous studies. *Toxicological Sciences* 95 (1):23-36.
- Clewell, H.J., P.R. Gentry, T.R. Covington, R. Sarangapani, and J.G. Teeguarden. 2004. Evaluation of the potential impact of age- and gender-specific pharmacokinetic differences on tissue dosimetry. *Toxicological Sciences* 79 (2):381-393.
- Dallas, C.E., X.M. Chen, S. Muralidhara, P. Varkonyi, R.L. Tackett, and J.V. Bruckner. 1994a. Use of tissue disposition data from rats and dogs to determine species differences in input parameters for a physiological model for perchloroethylene. *Environmental Research* 67 (1):54-67.
- Dallas, C.E., S. Muralidhara, X.M. Chen, R. Ramanathan, P. Varkonyi, J.M. Gallo, and J.V. Bruckner. 1994b. Use of a Physiologically Based Model to Predict Systemic Uptake and Respiratory Elimination of Perchloroethylene. *Toxicology and Applied Pharmacology* 128 (1):60-68.
- Dekant, W. 1986. Metabolic conversion of tri- and tetrachloroethylene: formation and deactivation of genotoxic intermediates. *Developments in toxicology and environmental science* 12:211-221.
- DFG.2015. List of MAK and BAT Values 2015. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area
- Droz, P.O., and M.P. Guillemin. 1986. Occupational exposure monitoring using breath analysis. *Journal of Occupational Medicine* 28 (8):593-602.
- Elfarra, A.A., and R.J. Krause. 2007. S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine sulfoxide, a reactive metabolite of S-(1,2,2-Trichlorovinyl)-L-cysteine formed in rat liver and kidney microsomes, is a potent nephrotoxicant. *J Pharmacol Exp Ther* 321 (3):1095-101.
- Emara, A.M., M.M. Abo El-Noor, N.A. Hassan, and A.A. Wagih. 2010. Immunotoxicity and hematotoxicity induced by tetrachloroethylene in Egyptian dry cleaning workers. *Inhalation Toxicology* 22 (2):117-124.
- EU-DRAR. European Union Draft Risk Assessment Report for tetrachloroethylene, 2008. R021_0712_hh: HH part. 349 pp.
- Fernandez J., Guberan E., and Caperos J. 1976. Experimental human exposures to tetrachloroethylene vapor and elimination in breath after inhalation. *American Industrial Hygiene Association Journal* 37 (3):143-150.
- Furuki, K., H. Ukai, S. Okamoto, S. Takada, T. Kawai, Y. Miyama, K. Mitsuyoshi, Z.W. Zhang, K. Higashikawa, and M. Ikeda. 2000. Monitoring of occupational exposure to tetrachloroethene by analysis for unmetabolized tetrachloroethene in blood and urine in comparison with urinalysis for

trichloroacetic acid. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 73 (4):221-227.

Gearhart, J.M., D.A. Mahle, R.J. Greene, C.S. Seckel, C.D. Flemming, J.W. Fisher, and H.J. Clewell iii. 1993. Variability of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model parameters and their effects on PBPK model predictions in a risk assessment for perchloroethylene (PCE). *Toxicology Letters* 68 (1-2):131-144.

Ghantous, H., B.R.G. Danielsson, L. Dencker, J. Gorczak, and O. Vesterberg. 1986. Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 58 (2):105-114.

Ghittori, S., M.I. Marcello Imbriani, G.P. Giulio Pezzagno, and E. Capodaglio. 1987. The Urinary Concentration of Solvents as a Biological Indicator of Exposure: Proposal for the Biological Equivalent Exposure Limit for Nine Solvents. *American Industrial Hygiene Association Journal* 48 (9):786-790.

Gobba, F., E. Righi, G. Fantuzzi, L. Roccoatto, G. Predieri, and G. Aggazzotti. 2003. Perchloroethylene in Alveolar Air, Blood, and Urine as Biologic Indices of Low-Level Exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 45 (11):1152-1157.

Green, T., J. Odum, J.A. Nash, and J.R. Foster. 1990. Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: An investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* 103 (1):77-89.

Guberan, E., and J. Fernandez. 1974. Control of industrial exposure to tetrachloroethylene by measuring alveolar concentrations: theoretical approach using a mathematical model. *British Journal of Industrial Medicine* 31 (2):159-167.

Hake, C.L., Stewart, R. D.,. 1977. Human exposure to tetrachloroethylene: Inhalation and skin contact. *Environmental Health Perspectives* Vol. 21:231-238.

Hattis, D., P. White, and P. Koch. 1993. Uncertainties in pharmacokinetic modeling for perchloroethylene: II. Comparison of model predictions with data for a variety of different parameters. *Risk Analysis* 13 (6):599-610.

Hattis, D., P. White, L. Marmorstein, and P. Koch. 1990. Uncertainties in pharmacokinetic modeling for perchloroethylene. I. Comparison of model structure, parameters, and predictions for low-dose metabolism rates for models derived by different authors. *Risk Analysis* 10 (3):449-458.

IARC.2014. Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. International Agency for Research on Cancer

IARC. 2012. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *The Lancet Oncology* 13 (12):1192-1193.

Ikeda, M. 1977. Metabolism of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Environmental Health Perspectives* Vol. 21:239-245.

Ikeda, M. 1987. Determination of Metabolites (Including Thioethers) of Mutagens and/or Carcinogens as Exposure Indicators. *Asia-Pacific Journal of Public Health* 1 (2):32-38.

Ikeda, M., and T. Imamura. 1973. Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin* 31 (3):209-224.

Ikeda, M., H. Otsuji, T. Imamura, and Y. Komoike. 1972. Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *British Journal of Industrial Medicine* 29 (3):328-333.

Imbriani, M., S. Ghittori, G. Pezzagno, and E. Capodaglio. 1988. Urinary excretion of tetrachloroethylene (Perchloroethylene) in experimental and occupational exposure. *Archives of Environmental Health* 43 (4):292-298.

- Jang, J.Y., P.O. Droz, and M. Berode. 1997. Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. I. Human exposure experiment. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 69 (5):343-349.
- Jang, J.Y., S.K. Kang, and H.K. Chung. 1993. Biological exposure indices of organic solvents for Korean workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 65 (1 Supplement):S219-S222.
- Johns, D.O., W.E. Daniell, D.D. Shen, D.A. Kalman, R.L. Dills, and M.S. Morgan. 2006. Ethanol-induced increase in the metabolic clearance of 1,1,1-trichloroethane in human volunteers. *Toxicological Sciences* 92 (1):61-70.
- Kezic, S., A. Monster, J. Krüse, and M. Verberk. 2000. Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 73 (6):415-422.
- Kezic, S., A.C. Monster, I.A. Van de Gevel, J. Krüse, J.J.G. Opdam, and M.M. Verberk. 2001. Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers. *American Industrial Hygiene Association Journal* 62 (1):12-18.
- Kimmerle, G., and A. Eben. 1973. Metabolism, excretion and toxicology of trichloroethylene after Inhalation - 2. Experimental human exposure. *Archives of Toxicology* 30 (2):127-138.
- Köppel, C., I. Arndt, U. Arendt, and P. Koeppe. 1985. Acute tetrachloroethylene poisoning - Blood elimination kinetics during hyperventilation therapy. *Clinical Toxicology* 23 (2-3):103-115.
- Krotoszynski, B.K., G.M. Bruneau, and H.J. O'Neill. 1979. Measurement of chemical inhalation exposure in urban population in the presence of endogenous effluents. *Journal of Analytical Toxicology* 3 (6):225-234.
- Lafuente, A., and J. Mallo. 1986. Thioethers in urine during occupational exposure to tetrachloroethylene. *British Journal of Industrial Medicine* 43 (1):68-69.
- Lash, L.H., and J.C. Parker. 2001. Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacological Reviews* 53 (2):177-208.
- Lash, L.H., W. Qian, D.A. Putt, K. Desai, A.A. Elfarra, A.R. Sicuri, and J.C. Parker. 1998. Glutathione conjugation of perchloroethylene in rats and mice in vitro: Sex-, species-, and tissue-dependent differences. *Toxicology and Applied Pharmacology* 150 (1):49-57.
- Lauwerys R., Herbrand J., Buchet J. P., Bernard A., and Gaussin J. Health Surveillance of Workers. 1983. Exposed to Tetrachloroethylene in Dry-cleaning Shops. *Int Arch Occup Environ Health* (1983) 52: 69-77.
- Levine, B., M.F. Fierro, S.W. Goza, and J.C. Valentour. 1981. A tetrachloroethylene fatality. *Journal of Forensic Sciences* 26 (1):206-209.
- Lucas, D., Hervé, A., Lucas, R., Cabioch, C., Capellmann, P., Nicolas, A., Bodenes, A., Jegaden, D. 2015. Assessment of Exposure to Perchloroethylene and its Clinical Repercussions for 50 Dry-Cleaning Employees. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 12 (11), 767-773
- Maccà, I., M. Carrieri, M.L. Scapellato, P. Scopa, A. Trevisan, and G.B. Bartolucci. 2012. Biological monitoring of exposure to perchloroethylene in dry cleaning workers. *Medicina del Lavoro* 103 (5):382-393.
- McDougal, J.N., G.W. Jepson, H.J. Clewell, M.L. Gargas, and M.E. Andersen. 1990. Dermal absorption of organic chemical vapors in rats and humans. *Toxicological Sciences* 14 (2):299-308.
- McKernan, L.T., A.M. Ruder, M.R. Petersen, M.J. Hein, C.L. Forrester, W.T. Sanderson, D.L. Ashley, and M.A. Butler. 2008. Biological exposure assessment to tetrachloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 7
- Monster, A., W. Regouin Peeters, A. Van Schijndel, and J. Van der Tuin. 1983. Biological monitoring of occupational exposure to tetrachloroethene. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 9 (3):273-281.

- Monster, A.C. 1979. Difference in uptake, elimination, and metabolism in exposure to trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and tetrachloroethylene. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 42 (3-4):311-317.
- Monster, A.C., G. Boersma, and H. Steenweg. 1979. Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; influence of exposure concentration and work load. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 42 (3-4):303-309.
- Monster, A.C., and J.F.J. Smolders. 1984. Tetrachloroethene in exhaled air of persons living near pollution sources. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 53 (4):331-336.
- Monster, A.C., and R.L. Zielhuis. 1983. Chlorinated hydrocarbon solvents. 9. Tetrachloroethylene. European Commission
- Ogata, M., Y. Takatsuka, and K. Tomokuni. 1971. Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene. *British Journal of Industrial Medicine* 28 (4):386-391.
- Ohtsuki, T., K. Sato, A. Koizumi, M. Kumai, and M. Ikeda. 1983. Limited capacity of humans to metabolize tetrachloroethylene. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 51 (4):381-390.
- Opdam, J.J.G. 1989. Intra and interindividual variability in the kinetics of a poorly and highly metabolising solvent. *British Journal of Industrial Medicine* 46 (12):831-845.
- Opdam, J.J.G., and J.F.J. Smolders. 1986. Alveolar sampling and fast kinetics of tetrachloroethene in man. I Alveolar sampling. *British Journal of Industrial Medicine* 43 (12):814-824.
- Pegg, D.G., J.A. Zempel, W.H. Braun, and P.G. Watanabe. 1979. Disposition of tetrachloro(14C)ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 51 (3):465-474.
- Pezzagno, G., M. Imbriani, S. Ghittori, and E. Capodaglio. 1988. Urinary concentration, environmental concentration, and respiratory uptake of some solvents: effect of the work load. *Am Ind Hyg Assoc J* 49 (11):546-52.
- Poli, D., P. Manini, R. Andreoli, I. Franchini, and A. Mutti. 2005. Determination of dichloromethane, trichloroethylene and perchloroethylene in urine samples by headspace solid phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 820 (1):95-102.
- Popp, W., G. Müller, B. Balthes-Schmitz, B. Wehner, C. Vahrenholz, W. Schmieding, M. Benninghoff, and K. Norpoth. 1992. Concentrations of tetrachloroethene in blood and trichloroacetic acid in urine in workers and neighbours of dry-cleaning shops. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 63 (6):393-395.
- Rastkari, N., Yunesian, M., & Ahmadkhaniha, R. (2011). Exposure assessment to trichloroethylene and perchloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 86(4), 363-367.
- Riihimaki, V., and P. Pfaffli. 1978. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 4 (1):73-85.
- Ripp, S.L., L.H. Overby, R.M. Philpot, and A.A. Elfarra. 1997. Oxidation of cysteine S-conjugates by rabbit liver microsomes and cDNA-expressed flavin-containing mono-oxygenases: studies with S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine, S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine, S-allyl-L-cysteine, and S-benzyl-L-cysteine. *Mol Pharmacol* 51 (3):507-15.
- Santé Canada. 2015a. 3ème rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Santé Canada
- Santé Canada. 2015b. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique - Le tétrachloroéthylène. Santé Canada

- Schumann, A.M., J.F. Quast, and P.G. Watanabe. 1980. The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 55 (2):207-219.
- SCOEL (2009). SCOEL/SUM/133 Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limites for tetrachloroethylene (perchloroethylene). European Commission. 45p
- Seiji, K., O. Inoue, C. Jin, Y.T. Liu, S.X. Cai, M. Ohashi, T. Watanabe, H. Nakatsuka, T. Kawai, and M. Ikeda. 1989. Dose-excretion relationship in tetrachloroethylene-exposed workers and the effect of tetrachloroethylene Co-exposure on trichloroethylene metabolism. *American Journal of Industrial Medicine* 16 (6):675-684.
- Skender, L.J., Karacić V., Prpić-Majić D. 1991. A comparative study of human levels of trichloroéthylène and tetrachloroethylene after occupational exposure. *Archives of environmental health* 46(3):174-8.
- Solet D., Robins T.G., Sampaio C. 1990. Perchloroethylene exposure assessment among dry cleaning workers. *A* 51(10):566-574.
- Stewart, R.D., E.D. Baretta, H.C. Dodd, and T.R. Torkelson. 1970. Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health* 20 (2):225-9.
- Stewart, R.D., and H.C. Dodd. 1964. Absorption of Carbon Tetrachloride, Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, Methylene Chloride, and 1, 1, 1-Trichloroethane Through the Human Skin. *American Industrial Hygiene Association Journal* 25 (5):439-446.
- Toraason M., Butler M.A., Ruder A., Forrester C., Taylor L., Ashley D.L., Mathias P., Marlow K.L., Cheever K.L., Krieg E., Wey H. 2003. Effect of perchloroethylene, smoking, and race on oxidative DNA damage in female dry cleaners. *Mutation Research* 539 (1-2):9-18.
- Trevisan, A., Maccà, I., Rui, F., Carrieri, M., Bartolucci, G. B., & Manno, M. (2000). Kidney and liver biomarkers in female dry-cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Biomarkers*, 5(6), 399-409.
- Tsuruta, H. 1989. Skin absorption of organic solvent vapors in nude mice in vivo. *Industrial Health* 27 (2):37-47.
- US EPA.2012. Toxicological Review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) - In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). United States Environmental Protection Agency
- Uttamsingh, V., D.A. Keller, and M.W. Anders. 1998. Acylase I-Catalyzed Deacetylation of N-Acetyl-L-cysteine and S-Alkyl-N-acetyl-L-cysteines. *Chemical Research in Toxicology* 11 (7):800-809.
- Volkel, W., M. Friedewald, E. Lederer, A. Pahler, J. Parker, and W. Dekant. 1998. Biotransformation of perchloroethene: dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 153 (1):20-7.
- Wallace, L.A. 1986. Personal Exposures, Indoor and Outdoor Air Concentrations, and Exhaled Breath Concentrations of Selected Volatile Organic Compounds Measured for 600 Residents of New Jersey, North Dakota, North Carolina and California. *Toxicological & Environmental Chemistry* 12 (3-4):215-236.
- Ward, R.C., C.C. Travis, D.M. Hetrick, M.E. Andersen, and M.L. Gargas. 1988. Pharmacokinetics of tetrachloroethylene. *Toxicology and Applied Pharmacology* 93 (1):108-117.
- Werner, M., G. Birner, and W. Dekant. 1996a. Sulfoxidation of mercapturic acids derived from tri- and tetrachloroethene by cytochromes P450 3A: a bioactivation reaction in addition to deacetylation and cysteine conjugate beta-lyase mediated cleavage. *Chem Res Toxicol* 9 (1):41-9.

Werner, M., G. Birner, and W. Dekant. 1996b. Sulfoxidation of mercapturic acids derived from tri- and tetrachloroethene by cytochromes p450 3A: A bioactivation reaction in addition to deacetylation and cysteine conjugate β -lyase mediated cleavage. *Chemical Research in Toxicology* 9 (1):41-49.

WHO.2006."International Programme on Chemical Safety : Concise International Chemical Assessment Document 68: Tetrachloroethene".World Health Organization

Yoshioka, T., J.A. Krauser, and F.P. Guengerich. 2002. Tetrachloroethylene oxide: Hydrolytic products and reactions with phosphate and lysine. *Chemical Research in Toxicology* 15 (8):1096-1105.

ANNEXES

Annexe 1 : Consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 13/12/2017 au 13/02/2018.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- NIOSH (National institute for occupational safety and health ; USA)

Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
Mai 2017	01	Version pour consultation
Mai 2018	02	Version finale (ajout pour signaler la procédure de consultation et ajout de modifications mineures dans le rapport et la note d'expertise collective)



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)