

**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

## Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des indicateurs  
biologiques d'exposition et  
recommandation de valeurs  
biologiques pour le Chrome VI  
et ses composés

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Février 2017

Édition scientifique





**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des indicateurs  
biologiques d'exposition et  
recommandation de valeurs  
biologiques pour le Chrome VI  
et ses composés

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Février 2017

Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 21 février 2017

## **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 et recommandation de valeurs biologiques pour le chrome VI et ses composés**

---

*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**

L'Anses 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 une vingtaine de substances dont les composés du chrome hexavalent (ou Cr (VI)).

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 septembre 2009 a rendu un rapport<sup>1</sup> qui indiquait notamment :

- que les excès de risque individuel de cancer pulmonaire étaient estimés respectivement à  $10^{-3}$  et  $10^{-4}$  pour des concentrations atmosphériques de 0,1 et 0,01  $\mu\text{g.m}^{-3}$  en Cr (VI) ;
- que les limites de quantification des méthodes de mesure rendaient leur application inadéquate pour une VLEP inférieure à 1  $\mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- qu'il était pertinent d'attribuer une mention « peau » ;
- que le principe ALARA<sup>2</sup> (aussi bas que raisonnablement possible) devait être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;

---

<sup>1</sup> Anses. (2010). Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les composés du chrome hexavalent. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 95p.

<sup>2</sup> As Low as Reasonably Achievable

- qu'il était préconisé, faute de données disponibles, de ne pas dépasser sur 15 min une concentration correspondant à 5 fois la concentration retenue pour la VLEP-8h afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes périodes d'exposition.

Sur la base de ces travaux d'expertise, des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes ont été fixées par un décret de 2012<sup>3</sup>, à savoir une VLEP-8h de 1 µg.m<sup>-3</sup> et une VLCT-15 min de 5 µg.m<sup>-3</sup>.

L'Anses a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour les composés du chrome hexavalent 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) retenus.

## **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 collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES-VLEP) (mandats 2014-2017 et 2010-2013).

Ce dernier a mandaté plusieurs rapporteurs, le groupe de travail « indicateurs biologiques d'exposition » (mandat 2010-2013) et des agents de l'Anses pour la réalisation des travaux d'expertise.

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 » relatif à l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition et à la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le chrome hexavalent et ses composés (décembre 2014).

Le CES VLEP (mandat 2010-2013) a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 11 octobre 2013. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 28 avril 2014 au 30 juin 2014. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 2 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014-2017) qui a adopté le rapport d'expertise collective ainsi que la note d'expertise collective le 16 décembre 2014.

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

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

<sup>3</sup> Décret n°2012-746 du 9 mai 2012 fixant les valeurs limites d'exposition professionnelles contraignantes pour certains agents chimiques (JORF n°0109 du 10 mai 2012 p8773 texte n°102)

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

#### Choix des indicateurs biologiques d'exposition

Quatre indicateurs biologiques d'exposition aux composés du chrome hexavalent ont été identifiés dans la littérature scientifique :

- le chrome urinaire,
- le chrome sanguin total,
- le chrome plasmatique,
- le chrome intra-érythrocytaire, le seul qui soit spécifique d'une exposition au chrome hexavalent.

Les avantages et limites de chaque indicateur biologique d'exposition ont été étudiés et un seul, le chrome urinaire, a été retenu comme le plus pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles au chrome hexavalent et à ses composés. Bien que celui-ci ne soit pas spécifique des expositions au chrome hexavalent puisqu'il intègre également les expositions par inhalation et ingestion au chrome trivalent, le chrome urinaire peut être recommandé pour un suivi biologique des expositions au Cr (VI) en tenant compte des concentrations en population générale adulte, non professionnellement exposée au Cr (VI).

Compte tenu des données de cinétique, il est recommandé de réaliser les prélèvements en fin de semaine et en fin de poste de travail. Ces mesures reflètent l'exposition des jours précédents ainsi que l'exposition à long terme.

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

Au regard de l'ensemble des données disponibles, il n'a pas été possible de réaliser une analyse quantitative des risques à partir d'une relation dose-effet entre des concentrations de chrome urinaire et des effets sanitaires (cancer du poumon, toxicité rénale, effet immunologique).

En revanche, il existe des études permettant de calculer des concentrations urinaires de chrome en fonction des concentrations atmosphériques de chrome hexavalent. Il est alors possible de calculer, de façon indirecte, des excès de risque individuel associés à des concentrations urinaires de chrome. Cette approche a été considérée comme la plus pertinente.

Deux études ont pu être retenues pour le calcul des concentrations urinaires de chrome en fonction des concentrations atmosphériques de Cr (VI), à savoir les études de Lindberg et al. (1983) et Chen et al. (2002). A partir de ces 2 études, une valeur limite biologique pour le chrome urinaire de  $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ou  $1,8 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine (en fin de semaine et fin de poste) correspondant à une exposition à la VLEP-8h pour le chrome hexavalent de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  peut être recommandée. Cependant, dans la mesure où la relation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations de chrome urinaire n'a été établie que dans un seul type de secteur industriel, le secteur du chromage, l'application de cette valeur limite biologique n'est recommandée que pour des expositions à des composés du chrome hexavalent. En cas d'expositions mixtes (au chrome hexavalent et trivalent) et compte tenu de la contribution des expositions du chrome trivalent au chrome urinaire, des mesures urinaires pourront être réalisées mais devront être interprétées à la lumière des niveaux respectifs des concentrations atmosphériques des différents composés du chrome.

En population générale, c'est l'enquête nationale française ENNS, rapportant des mesures auprès de 1991 adultes qui a été retenue pour définir une valeur biologique de référence (VBR) pour le chrome urinaire. Une concentration pour le chrome urinaire de  $0,65 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ou  $0,54 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine a ainsi été proposée comme valeur biologique de référence. Cette valeur correspond au

niveau d'imprégnation élevé (95<sup>ème</sup> percentile) mesuré dans une population générale d'adultes (Fréry et al. 2011).

Les experts du CES VLEP ont également rapporté qu'un apport alimentaire riche en chrome trivalent (bière, cidre et coquillages), et peut-être le tabagisme, pourraient influencer les concentrations urinaires de chrome.

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

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Anses recommande le suivi du chrome urinaire comme indicateur biologique des expositions professionnelles au chrome hexavalent et à ses composés.

L'Anses recommande une valeur limite biologique (VLB) pour le chrome urinaire de 2,5 µg.L<sup>-1</sup> ou 1,8 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine (en fin de semaine et fin de poste) correspondant à une exposition à la VLEP-8h pour le chrome hexavalent de 1 µg.m<sup>-3</sup><sup>4</sup>. Cependant, cette valeur n'ayant été établie qu'à partir d'études menées dans un seul type de secteur industriel, le secteur du chromage, l'application de cette valeur limite biologique n'est recommandée que pour des expositions à des composés du chrome hexavalent. En cas d'expositions mixtes (au chrome hexavalent et trivalent) et compte tenu de la contribution des expositions du chrome trivalent aux concentrations de chrome urinaire, des mesures urinaires pourront être réalisées mais devront être interprétées à la lumière des niveaux respectifs des concentrations atmosphériques des différents composés du chrome.

La valeur biologique de référence (VBR) recommandée pour le chrome urinaire est de 0,65 µg.L<sup>-1</sup> (ou 0,54 µg.g<sup>-1</sup> de créatinine). Cette valeur a été proposée à partir des niveaux d'imprégnation de l'enquête de santé publique française (ENNS) rapportant des mesures de chrome urinaire et n'a pas pour objectif de protéger des effets sanitaires mais permet de mettre à disposition une aide à l'interprétation des niveaux d'exposition des travailleurs.

Il est recommandé d'effectuer les prélèvements en fin de semaine et en fin de poste de travail.

Par ailleurs l'Anses tient à souligner que :

- Le chrome hexavalent étant classé cancérogène catégorie 1B (H350) la substitution des substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour reproduction (CMR) par des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- Sur le site « substitution-CMR<sup>5</sup> », des démarches de substitution sont disponibles pour certains composés du chrome hexavalent (dont le trioxyde de chrome, le dichromate de sodium, le dichromate de potassium, le chromate de potassium, le chromate de zinc, le dichromate de potassium, le chromate de plomb)<sup>6</sup> ;
- Le principe « ALARA<sup>7</sup> » (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué.

<sup>4</sup> selon le rapport de l'Anses « Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les composés du chrome hexavalent » de 2010, une concentration de 1 µg.m<sup>-3</sup> correspond au risque de survenue d'un cancer pulmonaire additionnel pour 100 travailleurs exposés 8 heures par jour pendant 40 ans.

<sup>5</sup> <http://www.substitution-cmr.fr/>

<sup>6</sup> A noter que l'Anses ne réalise pas d'évaluation des risques des substituts. Ces exemples de substitution ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution directs par les substances citées mais uniquement comme une incitation à engager une démarche de substitution.

<sup>7</sup> As Low As Reasonably Achievable

L'ANSES recommande également la poursuite d'études permettant d'établir des relations dose réponse entre les expositions au chrome hexavalent et les concentrations de chrome intra-érythrocytaire dans la mesure où celui-ci est le seul biomarqueur à ce jour qui soit spécifique d'une exposition au chrome hexavalent.

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

Selon l'enquête SUMER 2010<sup>8</sup>, 96 100 travailleurs seraient exposés aux composés du chrome<sup>9</sup> soit 0,4% de l'ensemble des salariés.

Enfin, l'Anses tient à rappeler que certains composés du chrome hexavalent sont (ou seront) soumis à la procédure d'autorisation dans le cadre du règlement REACH. Ainsi l'utilisation de ces substances<sup>10</sup> au sein des entreprises est (ou sera) soumise au respect des conditions d'usage telles que définies dans l'autorisation spécifique délivrée par l'ECHA et que, par conséquent, leurs usages, y compris en milieu professionnel, sont amenés à être fortement contrôlés. Des demandes d'autorisation ont été déposées pour certains usages pour différents composés du chrome hexavalent<sup>11</sup>.

Par ailleurs, depuis le 1<sup>er</sup> mai 2015<sup>12</sup>, tous les articles en cuir ou articles contenant des parties en cuir qui entrent en contact avec la peau ne peuvent être mis sur le marché s'ils contiennent du chrome hexavalent dans des concentrations égales ou supérieures à 3 mg.kg<sup>-1</sup> (0,0003% en poids) de poids sec total du cuir ou de la partie en cuir.

**Dr Roger GENET**

**MOTS-CLÉS**

Indicateur biologique d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, chrome hexavalent, valeurs limites biologiques, expertise.

Biological indicator of exposure, biomarker, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, hexavalent chromium, biological limit values, expertise.

<sup>8</sup> Direction de l'animation de la recherche des études et des statistiques : DARES. Les expositions aux risques professionnels : les produits chimiques, enquête SUMER 2010. Juin 2015

<sup>9</sup> Hors expositions aux fumées de soudage, au ciment et au chrome présent dans les alliages métalliques inoxydables.

<sup>10</sup> A l'exception des exemptions sectorielles prévues par le règlement REACH.

<sup>11</sup> Par exemple, le chromate de plomb, le dichromate de sodium, le trioxyde de chrome, le dichromate de sodium, le dichromate de potassium, le dichromate d'ammonium, le chromate de potassium et le chromate de sodium

<sup>12</sup> Règlement (UE) n°301/2014 de la commission du 25 mars 2014 modifiant l'annexe XVII du règlement CE n°1907/2006 du parlement européen et du conseil concernant l'enregistrement l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques ainsi que les restrictions à ces substances (REACH) en ce qui concerne les composés du chrome VI.



## **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 construction de valeurs  
limites biologiques et la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le  
chrome hexavalent et ses composés**

---

**Mission permanente VLEP**

**Saisine n°2007-SA-0430**

## **RAPPORT d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à  
des agents chimiques en milieu professionnel »**

**16 décembre 2014**

## Mots clés

---

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, chrome hexavalent.

## Présentation des intervenants

Préambule : Les experts externes, 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.

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

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis par le GT « indicateurs biologiques d'exposition » dont la composition est la suivante :

#### **Président**

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

#### **Membres**

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

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

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

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

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

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

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

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

**ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES À DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (2010 - 2013)****Président**

M. François PAQUET – Coordinateur de recherches (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

**Membres**

M. Billy AMZAL – Vice-président du groupe LASER – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation.

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie.

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

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS) - Compétences : toxicologie

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division « Risques » / Ingénieur de recherche Ministère de la Défense – Compétence : Toxicologie

Mme Fatiha ELGHISSASI – Professionnelle scientifique (IARC) - compétences : biochimie, évaluation de la cancérogenèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département « Etudes et assistance médicale et responsable du pôle toxicologie » (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au travail, toxicologie

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

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Professeur des universités et directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Praticien hospitalier (CHU Grenoble) – Compétences : toxicologie, IBE

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

M. David VERNEZ – Chef de groupe et co-directeur (ad interim) (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

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

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - 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

**ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES À DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (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 – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement ; adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Epidémiologiste (InVS) - 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.

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 – Co-directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IURST) (ad interim) – Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - 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.

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT

Mme Mounia EI YAMANI<sup>1</sup>

Mme Fatoumata SISSOKO

### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX

---

<sup>1</sup> Départ de l'Anses en janvier 2013

## SOMMAIRE

Présentation des intervenants .....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions .....	9
Sigles et abréviations .....	23
Préambule .....	24
<b>1 Informations générales.....</b>	<b>25</b>
<b>2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause.....</b>	<b>26</b>
2.1 Absorption.....	26
2.2 Distribution.....	27
2.3 Métabolisation .....	27
2.4 Excrétion.....	28
<b>3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique .....</b>	<b>30</b>
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles.....	30
3.1.1 Informations générales.....	30
3.1.2 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles .....	32
3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles .....	33
<b>4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés .....</b>	<b>34</b>
4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié .....	34
4.1.1 Immunotoxicité .....	34
4.1.2 Toxicité rénale.....	34
4.1.3 Mécanismes de la génotoxicité .....	37
4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié.....	40
4.2.1 Soudage à l'arc .....	40
4.2.2 Chromage .....	44
4.2.3 Ensemble de secteurs.....	45
4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats .....	46
4.4 Modalités de prélèvement.....	47
4.4.1 Moment du prélèvement.....	47
4.4.2 Méthodes de prélèvement.....	47

4.4.3 Conservation, transport des prélèvements .....	47
<b>5 Biométrie</b> .....	<b>48</b>
<b>6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence .....</b>	<b>49</b>
6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues .....	49
6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu .....	51
6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats .....	52
<b>7 Conclusions</b> .....	<b>53</b>
<b>8 Bibliographie</b> .....	<b>54</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>59</b>
Annexe 1 – Rappel .....	60
Annexe 2 - Consultation publique .....	61
Annexe 3 - Suivi des actualisations du rapport .....	62

## Expertise collective : synthèse de l'argumentaire 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 construction de valeurs limites biologiques et la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le chrome hexavalent et ses composés**

---

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et du groupe de travail « indicateurs biologiques d'exposition ».

---

### 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 (VLEP) pour le chrome VI et ses composés.

La France disposait d'une valeur moyenne d'exposition sur 8 heures pour le chrome VI et ses composés de  $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ . Elle avait été fixée par une circulaire du Ministère du Travail du 13 mai 1987<sup>2</sup> (non parue au JO).

La direction générale du travail a demandé à l'Afsset de réévaluer cette valeur 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 de l'Anses qui, en septembre 2009, a rendu un rapport qui indiquait notamment :

- que les excès de risque individuel pour le cancer du poumon étaient estimés respectivement à  $10^{-3}$  et  $10^{-4}$  pour des concentrations atmosphériques de 0,1 et 0,01  $\mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$  (en tenant compte des limites inhérentes à l'interprétation des résultats de l'étude clé) ;
- que les limites de quantification des méthodes de mesure rendaient leur application inadéquate pour une VLEP inférieure à  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- qu'il était pertinent d'attribuer une mention « peau » ;
- que le principe ALARA devait être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;
- qu'il était préconisé, faute de données disponibles, de ne pas dépasser 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes périodes d'exposition.

---

<sup>2</sup> Complétant et modifiant la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail.

Sur la base de ces travaux d'expertise, des valeurs limites contraignantes applicables au 1<sup>er</sup> juillet 2014 ont été fixées par le décret n° 2012-746 du 9 mai 2012, à savoir une VLEP-8h de 1 µg.m<sup>-3</sup> et une VLCT-15 min de 5 µg.m<sup>-3</sup>.

Le CES VLEP a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le chrome hexavalent 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) retenus.

Le rapport suivant s'appuie sur la valeur limite d'exposition récemment règlementée pour les calculs de concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition lorsque les concentrations de ceux-ci doivent être reliées aux concentrations atmosphériques.

## 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 VLEP

Indicateur biologique d'exposition : 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 VLEP 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.

## 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](http://www.anses.fr)).

## Description de la méthode

Un rapporteur au sein de ce GT a été mandaté par l'Agence pour la réalisation d'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. Un agent de l'Anses a également contribué à ce rapport.

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au chrome hexavalent et ses composés est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2012.

La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. Le rapporteur a réévalué les articles source 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 » le 11 octobre 2013.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 28/04/2014 au 30/06/2014. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014 - 2017) qui a adopté cette version le 16 décembre 2014.

## Résultat de l'expertise collective

### Introduction

Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du chrome hexavalent et ses composés ont été recensés à partir des mots clés suivants : « chromium », « biomarker », « biomonitoring », « urine », « blood » et « occupational » en limitant la recherche aux données chez l'homme.

### Données de toxicocinétique

D'une façon générale, les propriétés toxicocinétiques sont liées à l'état de valence de l'atome de chrome (VI dans ce document) et à la nature du composé qui conditionne en premier lieu la solubilité.

L'absorption par voie cutanée n'est pas négligeable devant l'absorption par voie pulmonaire et le chrome hexavalent et ses composés disposent d'une mention « peau ».

Très schématiquement, le chrome VI est mieux absorbé par la voie pulmonaire que le chrome sous ses autres valences.

D'une façon générale, la quantité, le dépôt ou l'absorption de chrome inhalé sont déterminés par les facteurs influençant le comportement des particules dans les voies aériennes et la nature du composé. Les composés les plus hydrosolubles ont un temps de rétention pulmonaire inférieur aux composés peu hydrosolubles (ATSDR, 2012) et sont donc plus vite résorbés. Plusieurs études chez des volontaires ont évalué l'absorption par voie orale.

Les examens et autopsies effectués chez des travailleurs exposés au chrome (majoritairement à la forme VI) ont révélé des taux de chrome dans les différents tissus et organes (foie, cerveau, poumons, cœur, nodules lymphatiques, moelle osseuse, muscle, glandes surrénales...) supérieurs à ceux observés chez des personnes non exposées professionnellement (ATSDR, 2012).

Le Cr VI est réduit dans l'organisme (ex : estomac, poumon) en Cr III (en passant par le Cr V et IV) qui lui-même peut être éliminé. Cette réduction se produit dans les cellules. Une fois le Cr VI dans le sang, il peut être réduit en Cr III dans le plasma ou pénétrer dans les érythrocytes. Les hypothèses divergent concernant un potentiel passage du Cr III dans les cellules.

L'excrétion des composés du Cr VI, suite à une exposition par inhalation, se fait principalement par la voie urinaire et en minorité par les fèces (OSHA, 2006). Que ce soit dans les urines ou les fèces, l'excrétion se fait par l'intermédiaire de complexes entre le Cr III et des protéines de faible poids moléculaire. En cas d'exposition par voie orale, le Cr VI non absorbé est éliminé principalement dans les fèces. Dans le cas général, l'excrétion se fait par les urines et très peu par l'air exhalé.

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

Seul le chrome intra-érythrocytaire est spécifique de l'exposition au Cr VI. L'absence de données suffisantes en population générale ou en milieu professionnel ne permet pas de mettre en œuvre la construction de valeurs de référence et de valeurs limites pour cet indicateur biologique. Aucune étude n'a été identifiée en milieu professionnel reliant les concentrations de cet IBE avec de potentiels effets sanitaires du Cr VI, ni même avec des concentrations atmosphériques. Il est

important de noter que des recherches devraient être poursuivies étant donnée l'importance de cet IBE (spécifique de l'exposition au Cr VI).

Le Cr, qu'il soit mesuré dans le sang total, le plasma ou les urines n'est pas spécifique des expositions professionnelles au Cr VI et comprend également les expositions au Cr III (inhalation et/ou alimentaire). En ce qui concerne le Cr dans le sang total ou le plasma, le manque de données de terrain ne permet pas de recommander ces indicateurs biologiques d'exposition (en plus du fait que les prélèvements sont invasifs). En revanche, il a été retrouvé un certain nombre d'études en milieu professionnel rapportant des mesures de Cr urinaire associées à l'étude d'une éventuelle toxicité rénale ou aux mécanismes oxydatifs liés à une exposition au chrome VI.

**Malgré l'absence de spécificité du chrome urinaire cet IBE peut être recommandé pour le suivi biologique des expositions au Cr VI en tenant compte des concentrations en population générale adulte, non exposée professionnellement au Cr VI.**

A titre d'information certaines études rapportent la formation d'adduits du Cr VI et de ses produits de réaction à l'ADN et notamment au site N<sup>8</sup> de la guanine (Singh et al., 1999 ; Wise et al., 2002 ; Wise et al., 2004). Cependant, les difficultés techniques liées à leur détection ainsi que l'absence de référentiels pour interpréter rendent ces biomarqueurs d'exposition peu exploitables.

Une altération rénale en association avec une exposition au Cr VI a été suggérée dans plusieurs études de terrain mais les mécanismes de cette toxicité ne sont clairement établis.

Le stress oxydant et d'éventuelles lésions de l'ADN liés à des expositions au Cr VI sont actuellement à l'étude. Il n'est cependant pas possible, en l'absence de données de référence de retenir de tels marqueurs d'effet. Ceux-ci seront rapportés dans le rapport d'expertise lorsqu'ils ont été étudiés en association avec des mesures d'IBE du Cr VI, sans que des recommandations de suivi ne soient possibles.

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

Nom	CHROME URINAIRE (Cru)
Autres substances produisant cet IBE	Composés du Cr III
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Etudes de terrain</u> : (rapportées lorsque prélèvements atmosphériques réalisés sur toute la durée du poste et dosages urinaires réalisés sur des prélèvements ponctuels)</li> </ul> <p><b>Soudage à l'arc</b> Edme et al. (1997) : Cr Vlatmo = 45 µg.m<sup>-3</sup> (MA) ; Cru = 8 µg.L<sup>-1</sup> (MA ; FSFP)</p> <p><b>Chromage</b> Benova et al. (2002) : Cr Vlatmo = 18 µg.m<sup>-3</sup> (MA) ; Cru = 73 µg.L<sup>-1</sup> (MA ; FP jour NR)</p> <p>Chen et al. (2002) : Cr Vlatmo = 2 µg.m<sup>-3</sup> (MA) ; Cru = 3 µg.g<sup>-1</sup> cr (MA ; FSFP)</p> <p>Chen et al. (2002) : Cr Vlatmo = 25 µg.m<sup>-3</sup> (MA) ; Cru = 46 µg.g<sup>-1</sup> cr (MA ; FSFP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Etudes sur volontaires</u> : NR</li> </ul>

Facteur de conversion	Poids moléculaire : 52 $1 \mu\text{g.L}^{-1} = 0,02 \mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.L}^{-1} = 52 \mu\text{g.L}^{-1}$ $1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 2,17 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créatinine}$ $1 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 0,46 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$	
Concentrations dans la population générale	France-ENNS (1 939 personnes en population générale) 95 <sup>ème</sup> percentile : $0,65 \mu\text{g.L}^{-1}$ ; $0,54 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$ (Fréry et al., 2011)	
	La Commission MAK en Allemagne indique une concentration de $0,6 \mu\text{g.L}^{-1}$ comme 95 <sup>ème</sup> percentile de la distribution des concentrations urinaires de chrome total dans la population générale de non fumeurs, non exposés professionnellement et en âge de travailler (valeur BAR - Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte) (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2012)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2012)	USA – ACGIH (pour les aérosols solubles dans l'eau)	FSFP : $25 \mu\text{g.L}^{-1}$ Différence maximale entre DP et FP : $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ (ACGIH, 2004)
	Finlande – FIOH (pour les expositions au chrome et ses dérivés inorganiques)	FSFP : $0,01 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ( $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) (FIOH, 2012)
	USA – OSHA	NR
	Quebec – IRSST (pour les composés hydrosolubles)	FSFP : $65 \text{ nmol.mmol}^{-1} \text{ cr}$ ( $28,5 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}$ ) Différence maximale entre DP et FP : $22 \text{ nmol.mmol}^{-1} \text{ cr}$ ( $10 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}$ ) (IRSST, 2012)

MA : moyenne arithmétique ; MG : Moyenne géométrique ; cr : créatinine ; FS : fin de semaine ; FP : fin de poste ; DS : début de semaine ; DP : début de poste ; NR : non renseigné

## Etude des relations entre les concentrations urinaires de chrome et certains effets sanitaires

### *Toxicité rénale*

Plusieurs études de terrain ont pu mettre en évidence des augmentations des concentrations de certains marqueurs de toxicité rénale (marqueurs de toxicité tubulaire et/ou glomérulaire) associées à des concentrations urinaires de Cr élevées (Franchini et Mutti., 1988 ; Liu et al., 1998 ; Mutti et al., 1979 ; Nagaya et al., 1994 ; Verschoor et al., 1988). Cependant, le mécanisme de toxicité rénale n'est pas clair et il ne semble pas possible, à partir de ces données, d'identifier une relation dose-réponse avec certitude. La cible pour l'éventuelle toxicité rénale du Cr VI n'est pas mise en évidence. Verschoor et al. (1988) mettent par exemple en évidence une augmentation des concentrations des marqueurs d'atteinte glomérulaire (beta-2-microglobuline  $\beta 2\text{M}$  sanguine) chez des travailleurs exposés (moyenne des concentrations urinaires de Cr égale à  $5 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine) par rapport à des professionnels non-exposés (moyenne des concentrations urinaires de Cr 10 fois inférieures), mais pas d'augmentation des concentrations des marqueurs d'atteinte tubulaire. A l'inverse Liu et al. (1998) ne mettent pas en évidence d'augmentation des concentrations des marqueurs d'atteinte glomérulaire mais une augmentation des concentrations d'un marqueur très précoce de la toxicité tubulaire (N-acétylglucosaminidase NAG urinaire) chez des travailleurs exposés dans le chromage dur (moyenne des concentrations urinaires de Cr égale à  $2,4 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine).

L'étude de la littérature rapportant des mesures de la toxicité rénale en relation avec des concentrations de Cr urinaire est synthétisée dans le tableau suivant.

Tableau 1 : synthèse des concentrations de chrome urinaire mesurées simultanément à des paramètres de toxicité rénale

<p>Groupe de référence (travailleurs les moins exposés, n = 39)</p> <p>Moyenne : 5,3 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr</p>	<p>Travailleurs fortement exposés</p> <p>Moyenne (chromage, n = 24) : 24,5 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr Moyenne (soudage acier blindé, n = 36) : 33,3 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr</p> <p>Beta-glucuronidase urinaire significativement augmentée dans les deux groupes de travailleurs fortement exposés par rapport aux travailleurs peu exposés</p> <p>Protéines totales urinaires significativement augmentées dans le groupe « chromage » par rapport aux travailleurs peu exposés</p> <p>Pas d'augmentation significative des concentrations urinaires en protéines totales dans le groupe « soudage » par rapport aux travailleurs peu exposés</p>	<p>Mutti et al. (1979)</p>
<p>Groupe de référence (travailleurs non exposés + chaudronniers faiblement exposés, n = 89)</p> <p>Moyenne : 0,5 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr (0,1 à 2 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr)</p>	<p>Travailleurs fortement exposés (n = 74)</p> <p>Moyenne : 5 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr (1 à 34 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr)</p> <p>Pas d'augmentation significative des marqueurs de toxicité glomérulaire chez les travailleurs fortement exposés par rapport au groupe de référence (travailleurs peu exposés et non-exposés)</p> <p>Pas d'augmentation significative des marqueurs de toxicité tubulaire chez les travailleurs fortement exposés par rapport au groupe de référence (travailleurs peu exposés et non-exposés)</p>	<p>Verschoor et al. (1988)</p>
<p>Groupe de référence (travailleurs non exposés, n = 71)</p> <p>Moyenne : 0,4 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr (0,1 à 2 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr)</p>	<p>Travailleurs fortement exposés (n = 74)</p> <p>Moyenne : 5 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr (1 à 34 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr)</p> <p>Marqueurs de toxicité glomérulaire (principalement <math>\beta</math>2M sanguine) significativement augmentés chez les travailleurs les plus exposés par rapport aux travailleurs non-exposés</p> <p>Aucune augmentation des marqueurs de toxicité tubulaire chez les travailleurs les plus exposés par rapport aux travailleurs non-exposés</p>	
<p>Groupe de référence (travailleurs les moins exposés, n = 18)</p> <p>Moyenne : 1 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr (0,3 à 1,5 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr)</p>	<p>Travailleurs fortement exposés (n = 74)</p> <p>Moyenne : 5 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr (1 à 34 <math>\mu\text{g.g}^{-1}</math> cr)</p> <p>Marqueurs de toxicité glomérulaire (principalement <math>\beta</math>2Msg) significativement augmentés chez les travailleurs les plus exposés par rapport aux travailleurs les moins exposés</p> <p>Aucune augmentation des marqueurs de toxicité tubulaires chez les travailleurs les plus exposés par rapport aux travailleurs les moins exposés</p>	
<p>Groupe de référence ; les auteurs</p>	<p>Travailleurs exposés (n = 43)</p>	<p>Franchini et</p>

<p>ne précisent pas s'il s'agit de professionnels non exposés au Cr VI</p> <p>&lt; 2 µg.g<sup>-1</sup> cr (n = 39)</p>	<p>&gt; 15 µg.g<sup>-1</sup> cr</p> <p>Augmentation significative des concentrations urinaires de BB50 chez les travailleurs exposés par rapport au groupe de référence</p> <p>Aucune relation dose-réponse</p>	Mutti (1988)
<p>Groupe de référence (travailleurs non exposés)</p> <p>Les concentrations urinaires de Cr ne sont pas rapportées dans la publication (mais il est indiqué qu'elles sont &lt; 1 µg.g<sup>-1</sup> cr)</p>	<p>Travailleurs exposés (n = 166)</p> <p>1<sup>er</sup> quartile : 0,6 à 2,9 µg.g<sup>-1</sup> cr</p> <p>2<sup>ème</sup> quartile : 0,7 à 1,9 µg.g<sup>-1</sup> cr</p> <p>3<sup>ème</sup> quartile : 2 à 3,9 µg.g<sup>-1</sup> cr</p> <p>4<sup>ème</sup> quartile : 4 à 19,9 µg.g<sup>-1</sup> cr</p> <p>Aucune augmentation significative des niveaux de marqueurs de néphrotoxicité chez les travailleurs exposés par rapport aux travailleurs non-exposés</p> <p>Association statistique entre l'augmentation des concentrations urinaires de Cr et les concentrations urinaires de protéines totales (analyse par quartile des concentrations de Cru)</p> <p>Les concentrations urinaires des autres marqueurs (ALB et RBP) ne sont pas statistiquement associées aux concentrations de Cru</p>	Nagaya et al. (1994)
<p>Groupe de référence (travailleurs les moins exposés, n = 46)</p> <p>Moyenne : 0,09 µg.g<sup>-1</sup> cr (0,01 – 5,44)</p>	<p>Travailleurs peu exposés (n = 98)</p> <p>Moyenne : 0,31 µg.g<sup>-1</sup> cr (0,02 à 19,84 µg.g<sup>-1</sup> cr)</p> <p>Pas d'augmentation significative des concentrations urinaires de µALB et des protéines totales (marqueurs de toxicité glomérulaire) chez les travailleurs peu exposés par rapport aux travailleurs les moins exposés</p> <p>Pas d'augmentation significative des concentrations urinaires des marqueurs de toxicité tubulaire (RBPu, BB50u) chez les travailleurs peu exposés par rapport aux travailleurs les moins exposés</p>	Liu et al. (1998)
<p>Groupe de référence (travailleurs les moins exposés, n = 46)</p> <p>Moyenne : 0,09 µg.g<sup>-1</sup> cr (0,01 – 5,44)</p>	<p>Travailleurs les plus exposés (n = 34)</p> <p>Moyenne : 2,4 µg.g<sup>-1</sup> cr (0,13 à 20,98 µg.g<sup>-1</sup> cr)</p> <p>Pas d'augmentation significative des concentrations urinaires de µALB et des protéines totales (marqueurs de toxicité glomérulaire) chez les travailleurs les plus exposés par rapport aux travailleurs les moins exposés</p> <p>Augmentation significative de l'activité de la NAG (marqueur de toxicité tubulaire) dans les urines des travailleurs les plus exposés par rapport aux travailleurs les moins exposés</p> <p>Pas d'augmentation significative des concentrations urinaires de β2M (autre marqueur de toxicité tubulaire) chez les travailleurs les plus exposés par rapport aux travailleurs les moins exposés</p>	

\* DSFP : début de semaine et fin de poste ; FSFP : fin de semaine et fin de poste

### *Mécanismes de génotoxicité*

Certains auteurs s'intéressent aux mécanismes de génotoxicité du Cr en mesurant, chez l'Homme, des marqueurs de peroxydation lipidique ou des niveaux de pontages ADN-protéine. Les résultats chez l'Homme sont encore peu nombreux.

Huang et al. (1999) et Kalahasthi et al. (2006) montrent une augmentation significative des concentrations urinaires et/ou sanguines de malondialdéhyde (MDA), un indicateur de peroxydation lipidique chez les travailleurs exposés mais pas d'augmentation des autres marqueurs de peroxydation tels que la superoxyde dismutase (SOD) érythrocytaire, la glutathion peroxydase (GPX) sanguine ou érythrocytaire et la catalase (CAT) érythrocytaire. Huang et al. (1999) rapportent également des équations de corrélation entre les concentrations urinaires ou sanguines de MDA et les concentrations urinaires de Cr.

Caglieri et al. (2006) rapportent des corrélations statistiquement significatives entre les concentrations de Cr et les différents marqueurs de peroxydation lipidique mesurés dans les condensats d'air exhalé. En revanche, ils ne mettent pas en évidence de relation entre les concentrations urinaires de Cr et les concentrations des marqueurs de peroxydation lipidique dans l'air exhalé.

Dans un travail regroupant plusieurs publications, Costa et al. (1993 et 1996) et Taioli et al. (1995) présentent les résultats suivants concernant les niveaux lymphocytaires de pontage ADN-protéine :

- Soudeurs exposés aux fumées de Cr VI : 1,8 % (non-fumeurs) et 1,9 % (fumeurs)
- Population générale exposée au Cr VI : 1,3 %
- Population générale non-exposée au Cr VI : 0,8 %

Les auteurs n'ont pas retrouvé de corrélation entre les niveaux lymphocytaires de pontages et les concentrations urinaires de Cr.

*Il est à noter que d'éventuels effets immunotoxiques ont été étudiés en lien avec les concentrations urinaires de chrome et rapportés dans une seule publication (Kuo et Wu, 2002). De même, des effets locaux de type irritation (questionnaire ou examen clinique) ont été rapportés dans deux publications rapportant également des résultats de mesures de concentrations de Cr urinaire (Kuo et al., 1997b ; Lumens et al., 1993).*

## Etude des corrélations entre les concentrations urinaires de chrome et concentrations atmosphériques en Cr VI

Tableau 2 : Synthèse des études de la littérature rapportant des mesures de concentrations atmosphériques en Cr VI en relation avec des concentrations de Cr dans les urines

n	Concentrations atmosphériques Cr VI ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )	Concentrations urinaires		Référence
	Médiane Moyenne [min – max]			
<b>Soudage à l'arc</b>				
25	NR [1 à 510]	NR	[Cru] ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) = 0,26 [Cr VIa] ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) + 24,56 r = 0,88  Prélèvements urinaires et atmosphériques réalisés chaque jour de la semaine de travail  Cr VI atmosphérique : LD = 1 à 2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Cru : LD non renseignée	Tola et al. (1977)
20	NR	(MA) 33,3 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr $\pm$ 12,5	Prélèvements urinaires en fin de poste plusieurs jours consécutifs	Mutti et al. (1979)
5	(MA) 150 [30 – 960]	(MA) 37,8 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [19,3 – 67,2]	[Cru] ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) = 0,10 [Cr VIa] ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) + 25,8 r = 0,91  Dosages urinaires réalisés sur urines de 48h Prélèvements atmosphériques sur toute la durée du poste  Les LD ne sont pas renseignées	Rahkonen et al. (1983)
103	NR	(MA) 51,2 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [5,4 – 229,4]	Prélèvements atmosphériques réalisés pendant 2 à 5h Prélèvements urinaires réalisés en fin de poste pendant plusieurs jours consécutifs	Angerer et al. (1987)
116	(MA) 45,3 [1 – 649]	(MA) 8 $\mu\text{g.L}^{-1}$ [NR]	Prélèvements atmosphériques réalisés sur toute la journée de travail Prélèvements urinaires réalisés en fin de semaine et fin de poste	Edme et al. (1997)
16	(MG) 0,2 [0,02 – 1,5]	(MG) 0,9 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat [0,2 – 7,7]	Prélèvements atmosphériques réalisés sur 4 h Prélèvements urinaires réalisés en fin de semaine et fin de poste	Gianello et al. (1998)
<b>Chromage</b>				
57	NR [0,2 – 20]	NR	[Cru] ( $\text{nmol.L}^{-1}$ ) = 77 [Cr VIa] ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) – 33 r = 0,71  Prélèvements atmosphériques toute la durée du poste de travail (jour NR) Prélèvements urinaires en fin de poste le deuxième jour de travail  Cr VI atmosphérique : LD = 0,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Cru : LD = 0,25 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Lindberg et al. (1983)
15	(MA) 18 [4,2 – 47]	(MA) 73 $\mu\text{g.L}^{-1}$ [6,7 – 245,6]	Log[Cru] ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) = 0,96 Log[Cr VIa] ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) + 0,5 r = 0,35  Prélèvements en fin de poste (jour NR) Prélèvements atmosphériques toute la durée du poste de travail (jour NR)  Cr total atmosphérique : LD = 0,08 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (pas d'information sur la LD pour le Cr VI) Cru : LD non renseignée	Benova et al. (2002)

27	(MA) 1,9 [0,3 – 14,0]	(MA) 3,4 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [0,6 – 29,2]	Chromage décoratif : [Cru] ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) = 1,75 [Cra] ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) + 0,05 $r = 0,86$  Prélèvements atmosphériques réalisés durant toute la journée de travail Prélèvements urinaires réalisés en fin de semaine et fin de poste  Cr VI atmosphérique : LD = 2 $\text{ng.m}^{-3}$ Cru : LD = 0,2 $\text{ng.L}^{-1}$  Port d'EPI précisé dans l'étude	Chen et al. (2002)
30	(MA) 25,2 [4,4 – 96]	(MA) 46,2 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr [7,7 – 187]	Chromage dur : [Cru] ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) = 1,86 [Cra] ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) - 0,33 $r^2 = 0,81$  Prélèvements atmosphériques réalisés durant toute la journée de travail Prélèvements urinaires réalisés en fin de semaine et fin de poste  Cr VI atmosphérique : LD = 2 $\text{ng.m}^{-3}$ Cru : LD = 0,2 $\text{ng.L}^{-1}$  Port EPI précisé	
57	Chromage décoratif + dur		[Cru] ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) = 1,86 [Cra] ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) - 0,21 $r^2 = 0,86$  Prélèvements atmosphériques réalisés durant toute la journée de travail Prélèvements urinaires réalisés en fin de semaine et fin de poste  Cr VI atmosphérique : LD = 2 $\text{ng.m}^{-3}$ Cru : LD = 0,2 $\text{ng.L}^{-1}$  Port EPI précisé	
Ensemble de secteurs				
137	(MA) 19,1 [0 – 212]	(MA) 19,2 [NR]	[Cru] ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) = 0,384 [Cr VIa] ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) + 10,62 $r = 0,88$  Régression réalisée à partir des moyennes calculées par secteur  Prélèvements urinaires réalisés en fin de poste (jour NR) Prélèvements atmosphériques réalisés durant 30 à 60 min  Les LD ne sont pas renseignées	Mutti et al. (1984)

MA : moyenne arithmétique ; MG : Moyenne géométrique ; FS : fin de semaine ; FP : fin de poste ; MS : milieu de semaine ; DS : début de semaine ; DP : début de poste ; NR : non renseigné ; LD : limite de détection

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

Il n'a pas été retrouvé, dans la littérature, de relation dose-effet entre les concentrations de Cr urinaire et l'effet critique retenu par le CES VLEP pour calculer des niveaux de risque (le cancer du poumon).

Les oxydations de l'ADN et la formation de pontages entre deux brins d'ADN ou entre l'ADN et certaines protéines s'incluent dans le continuum entre l'exposition au Cr VI et son potentiel génotoxique au niveau pulmonaire comme l'a souligné l'ATSDR. Les mécanismes de réparation de ces dommages et les types de mutations qu'ils peuvent générer restent encore méconnus chez

l'Homme. Il n'est pas possible de réaliser une analyse quantitative des données pour conduire à l'évaluation d'une relation dose-réponse s'appuyant sur ce type de mécanismes moléculaires.

Des études permettent de calculer des concentrations urinaires de Cr en fonction des concentrations atmosphériques de Cr VI. Il est alors possible de calculer, de façon indirecte, des excès de risque individuels associés aux concentrations urinaires de Cr. Cette approche est donc considérée comme la plus pertinente.

Les calculs de concentrations urinaires de Cr ont été réalisés en utilisant la valeur limite d'exposition fixée à  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  applicable au 1<sup>er</sup> juillet 2014 (Décret du 9 mai 2012) comme concentration atmosphérique de référence. Les résultats des calculs des concentrations urinaires de Cr à partir des concentrations atmosphériques de Cr VI (équation de régression) sont présentés dans le *Tableau 2*. Il est à noter que les calculs du CES VLEP indiquent qu'une concentration atmosphérique de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  correspond au risque de survenue d'un cancer de poumon additionnel pour 100 travailleurs exposés 8 heures par jour pendant 40 ans.

La plupart des études de terrain, et en particulier pour ce qui concerne les expositions aux fumées de soudage, ont été réalisées pour des expositions anciennes très élevées et des capacités analytiques ne permettant pas de mesurer des concentrations atmosphériques au niveau de la VLEP fixée en 2012. Les concentrations urinaires de Cr calculées dans le domaine des faibles concentrations de Cr atmosphérique à partir de ces relations donnent des valeurs inférieures à celles qui sont observées chez des professionnels non-exposés aux composés du chrome hexavalent ou en population générale (Tola et al., 1977 ; Rahkonen et al., 1983 ; Mutti et al., 1984 ; Mutti et al., 1979).

Par ailleurs dans l'étude sur volontaires de Gube et al. (2013) la concentration de Cr urinaire correspondant à des concentrations de Cr atmosphériques de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  (ou moins) et calculée à partir de l'équation de régression est inférieure à la limite de détection renseignée dans l'étude. Dans cette étude les personnes exposées n'étaient pas des travailleurs du secteur du chrome et présentaient des concentrations urinaires qui semblent faibles comparativement à leurs expositions. En effet, il est à noter qu'il s'agit ici d'une seule exposition et non d'expositions chroniques comme on peut le voir en milieu professionnel.

Les résultats de l'étude de Caglieri et al. (2006) sont difficilement interprétables dans la mesure où seules les concentrations atmosphériques de Cr total qui ont été rapportées<sup>3</sup>.

Deux études ont été réalisées avec des capacités analytiques plus performantes, permettant d'extrapoler des concentrations urinaires à partir de la VLEP ( $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) en restant dans le domaine de validité des méthodes utilisées (Lindberg et al., 1983 ; Chen et al. 2002). Les concentrations de Cr urinaire calculées à partir de ces deux études sont comprises entre 2,3 et 2,5  $\mu\text{g.L}^{-1}$  (1,6 et 1,8  $\mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine), avec une moyenne de 2,4  $\mu\text{g.L}^{-1}$  pour une exposition à la VLEP de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Il n'a pas été jugé pertinent de retenir l'étude de Benova et al. (2002) dans la mesure où les concentrations atmosphériques de Cr VI rapportées dans cette études n'incluent pas la concentration de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  dans leur intervalle.

Cependant la question de la nature des expositions concernées par la relation identifiée entre les concentrations atmosphériques et les concentrations de Cr urinaire peut se poser. **En effet, il est évident que cette relation a été identifiée pour un type de secteur industriel, le secteur du chromage, où le CrVI a été mesuré et n'est pas applicable à l'ensemble des secteurs du Cr où les travailleurs ne sont pas exposés aux mêmes composés (expositions conjointes CrVI et CrIII).**

<sup>3</sup> Il a été calculé que la concentration urinaire de Cr correspondant à une exposition à  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  de CrVI serait comprise entre 5,75 et 6,5  $\mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine. Le calcul a été effectué en considérant :

- soit que tout le Cr urinaire proviendrait d'une exposition au Cr VI :  $\text{Log}[\text{Cru}] = 0,34 \text{Log}(1) + 0,76 \rightarrow [\text{Cru}] = 5,75 \mu\text{g.g}$  de créatinine
- soit que l'excrétion urinaire du Cr III et du Cr VI est égale et que la proportion de Cr VI par rapport au Cr total dans l'atmosphère de travail est de 70%. La concentration atmosphérique calculée pour le Cr total, en considérant une concentration atmosphérique de Cr VI de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ , est alors de 1,43  $\mu\text{g.m}^{-3}$  :  $\text{Log}[\text{Cru}] = 0,34 \text{Log}(1,43) + 0,76 \rightarrow [\text{Cru}] = 6,5 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine

Il est proposé de retenir la valeur de  $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $1,8 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine) pour la VLB du Cr urinaire en fin de semaine et fin de poste et de ne recommander l'application de cette valeur qu'à des expositions aux composés du Cr VI.

En cas d'expositions mixtes (CrIII et CrVI) et compte tenu de la contribution des expositions du CrIII au Cr urinaire, des mesures urinaires pourront être réalisées mais devront être interprétées à la lumière des niveaux respectifs des concentrations atmosphériques des différents composés du Cr.

L'étude française ENNS, en population générale, peut être retenue pour définir une valeur biologique de référence. La concentration de chrome dans les urines, correspondant au 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution dans cette étude est de  $0,65 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ou  $0,54 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine (Fréry et al., 2011).

La valeur biologique de référence retenue pour le chrome urinaire est de  $0,65 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ou  $0,54 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine.

## Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs biologiques proposées pour le suivi de l'exposition au chrome hexavalent sont :

### Chrome urinaire :

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h ( $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) :  $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ou  $1,8 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine (fin de semaine)

**Cette valeur ne s'applique qu'aux expositions au CrVI dans le secteur du chromage**

Valeur biologique de référence :  $0,65 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ou  $0,54 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créat

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

Compte-tenu de l'usage et des données de cinétique, il est recommandé de réaliser des prélèvements en fin de semaine et en fin de poste de travail. Ces mesures reflètent l'exposition des jours précédents ainsi que l'exposition à long terme. Le matériel de prélèvement habituel peut être utilisé en prenant les précautions nécessaires afin d'éviter de contaminer les échantillons (hors du lieu de travail, après une douche au mieux).

En plus des prélèvements en fin de semaine et fin de poste, l'ACGIH propose de réaliser des prélèvements en début et fin de poste afin d'évaluer la différence entre les concentrations. Ce qui, selon cet organisme, permet d'éliminer les expositions qui seraient d'autres origines que professionnelles. Mais compte tenu de la VLEP-8h de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  les études de terrain disponibles ne permettent pas de quantifier cette différence.

Les échantillons pourront être conservés jusqu'à 15 jours à  $4^{\circ}\text{C}$  mais aucun conservateur ne doit être ajouté aux prélèvements.

**Biométrie****CHROME URINAIRE**

Contrôle qualité interlaboratoire

Institute and out-patient clinic for occupational, social and environmental medicine of the University Erlangen-Nuremberg (Allemagne) : G-EQUAS  
 Institut national de santé publique du Québec, Centre de toxicologie : PCI

Technique d'analyse	Limite détection Limite de quantification	Fidélité	Justesse	Etalon de référence	Référence bibliographique
Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-Four)	LD : 0,5 µg.L <sup>-1</sup> (tubes standards) LD : 0,1 µg.L <sup>-1</sup> (tubes de graphite)	Ecart-type = 0,5 µg.L <sup>-1</sup> (entre 5,9 et 50,7 µg.L <sup>-1</sup> )	NR	Solution standard de dichromate de potassium à 0,1 g de chrome	Fleischer (2012)
Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS)	LD : 5 nmol.L <sup>-1</sup>	Intra-journalière < 3% SD Inter-journalière < 7% SD A 380 nmol.L <sup>-1</sup>	NR	NR	HSL (2013)

## Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

BMD : Benchmark dose

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT)

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CSLEP : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Safety

GC/FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec Détection par Ionisation de Flamme

GESTIS : GEfahrStoffInformationsSystem (système d'information sur les substances dangereuses)

HPLC : High Pressure Liquid Chromatography

HSE : Health and Safety Executive

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé

LOD : Limit Of Detection (limite de détection)

LOQ : Limit Of Quantification (limite de quantification)

NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level; dose maximale sans effet néfaste observé

PM : Poids Moléculaire

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)

UV : detection UltraViolet

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

## 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 de risque 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...).

# 1 Informations générales

Ce document concerne l'ensemble des composés du chrome hexavalent, indépendamment de leur solubilité.

Les propriétés physico-chimiques dépendent bien évidemment de la forme chimique dans laquelle se trouve l'ion chrome VI et en particulier du cation qui lui est associé (Na, K, Ca, Zn...), exception faite du trioxyde de chrome. La solubilité, propriété physico-chimique particulièrement importante pour la toxicité de ces éléments, est donc très variable en fonction de l'élément considéré (de très soluble pour l'oxyde de chrome et le dichromate de sodium à insoluble pour le chromate de plomb ou de baryum).

Ainsi dans ce document, le chrome VI sera traité comme une seule entité (si la forme chimique n'est pas précisée), les études disponibles n'étant pas suffisantes pour distinguer chaque composé (en particulier du point de vue de l'évaluation du risque). Le tableau ci-dessous présente une liste non exhaustive des composés du chrome VI. Les composés sont classés en fonction de leur hydrosolubilité qui conditionne leur absorption.

Composé	Numéro CAS	Classification CMR	Formule	Solubilité (g/100 g d'eau)
Dichromate de sodium	10588-01-9	Carc 1B Mut 1B Repr 1B	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	187 à 25°C
Trioxyde de chrome	1333-82-0	Carc 1A Mut 1B Repr 2	CrO <sub>3</sub>	169 à 20°C
Chromate de sodium	7775-11-3	Carc 1B Mut 1B Repr 1B	Na <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>	87,6 à 25°C
Chromate de potassium	7789-00-6	Carc 1B Mut 1B	K <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>	65 à 25°C
Chromate d'ammonium	7788-98-9	Non classé	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>	37 à 25°C
Dichromate de potassium	7778-50-9	Carc 1B Mut 1B Repr 1B	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	15,1 à 25°C
Chromate de calcium	13765-19-0	Carc 1B	CaCrO <sub>4</sub>	13,2 à 20°C
Chromate de zinc	13530-65-9	Non classé	ZnCrO <sub>4</sub>	3,08 à 20°C
Chromate de strontium	7789-06-2	Carc 1B	SrCrO <sub>4</sub>	0,106 à 20°C
Chromate de baryum	10294-40-3	Non classé	Ba <sub>3</sub> (CrO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	0,00026 à 20°C
Chromate de plomb	7758-97-6	Carc 1B Repr 1A	PbCrO <sub>4</sub>	0,000017 à 20°C

## 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

D'une façon générale, les propriétés toxicocinétiques sont liées à l'état de valence (valence VI dans ce document) de l'atome de chrome et à la nature du composé qui conditionne en premier lieu la solubilité.

Très schématiquement, le chrome VI est mieux absorbé **par la voie pulmonaire** que le chrome sous ses autres valences.

D'une façon générale, la quantité, le dépôt ou l'absorption de chrome inhalé sont déterminés par les facteurs influençant le comportement des particules dans les voies aériennes et la nature du composé. Ainsi le chrome déposé dans le tractus respiratoire est soumis aux 3 mécanismes de clairance couramment décrits : transport mucociliaire, phagocytose par les macrophages et absorption (puis transfert) dans le sang ou dans la lymphe. Ces mécanismes s'appliquent à tous les composés du chrome, mais les temps de clairance sont modifiés en fonction des propriétés physico-chimiques des composés déposés. A titre d'exemple, les composés les plus hydrosolubles ont un temps de rétention pulmonaire inférieur aux composés peu hydrosolubles (ATSDR, 2012).

L'identification du chrome dans les urines, le sang et les tissus (exemple de mesure dans les cheveux) de travailleurs exposés confirment la pénétration systémique des composés du chrome VI après inhalation. Il est cependant à noter qu'il n'existe pas de données (y compris chez des travailleurs exposés) concernant les cinétiques d'absorption des différents composés du CrVI.

Comme pour l'inhalation, la pénétration par voie cutanée du chrome VI est plus importante que celle du chrome III.

Une étude chez 4 volontaires sains, immergés dans une solution d'eau chlorée contenant 22 mg de dichromate de potassium par litre (soit 0,075 mM), pendant 3 heures, rapporte un coefficient d'absorption moyen égal à  $1,5 \times 10^{-4} \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  ( $3,3 \times 10^{-5}$  à  $4,1 \times 10^{-4}$ ) (soit un Kp de  $0,068 \times 10^{-4} \text{cm}\cdot\text{h}^{-1}$ ) sur la base de mesures urinaires (Corbett et al., 1997).

D'autres données d'absorption suggèrent une **pénétration cutanée** qui augmente en fonction de la concentration molaire de Cr VI (dichromate de sodium). L'auteur a calculé un coefficient de pénétration égal à  $1,1 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  pour une solution à 0,01 M,  $6,4 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  pour une solution à 0,1 M et  $10 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  pour une solution à 0,2 M, lors d'une exposition pendant 1 heure (Baranowska-Dutkiewicz, 1981). La pénétration cutanée est bien sûr influencée par le solvant utilisé, les conditions occlusives et la concentration en chrome VI de la préparation appliquée (ATSDR, 2012).

Les études rapportent que le pourcentage **d'absorption digestive** du Cr VI ne dépasse pas 10% de la dose ingérée. L'absorption digestive des composés de chrome III est plus faible que pour les composés du chrome VI.

Le chrome VI, au pH des sucs gastriques, est réduit en chrome III dans la salive, l'estomac et les intestins, et séquestré dans les fèces. Cette réduction limite l'absorption du chrome VI par voie orale.

Le pourcentage d'absorption (par rapport à la quantité ingérée) par voie orale a été déterminé dans une étude chez des volontaires ayant ingéré 5 mg de dichromate de potassium ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ )

dilué dans 50 cl d'eau de boisson (Kerger et al., 1996). La fraction de  $K_2Cr_2O_7$  absorbée par voie orale était de 6,9 %. L'absorption orale du  $K_2Cr_2O_7$  dilué dans du jus d'orange n'était que de 0,6 %. Dans cette même étude, la concentration plasmatique maximale du chrome VI était atteinte en 90 minutes. Dans une autre étude, les auteurs rapportent que la biodisponibilité des composés du chrome VI dépendrait de la dose. Ils rapportent en effet, après une ingestion de 0,05 et 0,1  $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$  de  $K_2Cr_2O_7$  pendant 3 jours que, pour la première dose, 1,7% de la dose initiale sont retrouvés dans les urines et que pour la deuxième dose, 3,4% sont retrouvés dans les urines (Kerger et al., 1997).

Dans une étude chez 6 volontaires ayant ingéré 0,1 ; 0,5 ; 1 ; 5 et 10 mg de  $K_2CrO_4$  par litre d'eau 2 dose par jours, les auteurs ont calculé (à partir des concentrations urinaires) que l'absorption orale était comprise entre 1,2 et 3,5 % (0,2 à 8 %). Ce pourcentage d'absorption, calculé à partir des concentrations de chrome dans le sang ou dans les érythrocytes était du même ordre de grandeur (Finley et al., 1997).

Dans une étude d'exposition orale répétée (0,8 mg de  $K_2Cr_2O_7$  dilué dans de l'eau de boisson, 5 fois par jours pendant 17 jours), Paustenbach et al., (1996) montrent que l'augmentation de la concentration de chrome VI dans le sang (plasma et érythrocytes) atteint un seuil au bout de 7 jours et que la demi-vie d'élimination du Cr VI dans le sang est de 36 heures (les concentrations sanguines retournent au niveau de base 2 à 4 jours après l'arrêt de l'exposition). Les auteurs montrent également que la concentration urinaire atteint un seuil au bout de 7 jours et que le niveau de base est atteint 2 à 4 jours après l'arrêt de l'exposition. Les auteurs ont calculé que l'absorption digestive du  $K_2Cr_2O_7$  ne dépasse pas 2% de la dose administrée.

Un modèle PBPK pour le chrome a été développé pour l'homme pour une exposition par voie orale (O'Flaherty et al., 2001). Les auteurs ont modélisé les différentes étapes de la cinétique du chrome III et chrome VI. Une accumulation du chrome VI dans les os y est décrite. Le chrome VI est aussi concentré dans les tissus du foie, de la rate et du rein.

## 2.2 Distribution

Les examens et autopsies effectués chez des travailleurs exposés au chrome (majoritairement sous la forme VI) ont révélé des taux de chrome dans les différents tissus et organes (foie, cerveau, poumons, cœur, nodules lymphatiques, moelle osseuse, muscle, glandes surrénales...) supérieurs à ceux observés chez des personnes non exposées professionnellement (ATSDR, 2012). La concentration pulmonaire en chrome VI augmente avec l'âge ainsi qu'en fonction d'autres facteurs comme les habitudes tabagiques. Le chrome peut être retrouvé dans les poumons plusieurs années après l'arrêt d'une exposition professionnelle (ATSDR, 2012).

Des études mécanistes ont confirmé la capacité du chrome VI à traverser les membranes biologiques et à se lier avec les protéines intracellulaires de différents tissus. Ce passage transmembranaire se fait essentiellement par l'intermédiaire des systèmes de transport membranaires des anions phosphate et sulfate (d'où la répartition ubiquiste du chrome VI). Enfin, les études mettent en évidence une accumulation (sous forme de chrome III, résultat de la réduction du Cr VI, qui forme des complexes stables avec les macromolécules) préférentielle du chrome VI dans les cellules circulantes du sang (globules rouges) par rapport au plasma (Costa et Klein, 2006 ; ATSDR, 2012).

## 2.3 Métabolisation

Le Cr VI est réduit dans l'organisme (ex : estomac, poumon) en Cr III (en passant par le Cr V et IV) qui lui-même peut être éliminé par le rein. Cette réduction produit dans les cellules après (Figure 1). Une fois le Cr VI dans le sang, il y a compétition entre la réduction du Cr VI en Cr III dans le plasma et la pénétration du Cr VI dans les érythrocytes. La capacité de réduction/séquestration du

Cr VI a été estimée *in vitro* à 234 mg.h<sup>-1</sup> (hommes) et 187 mg.h<sup>-1</sup> (femmes) dans le sang total, 128 mg.h<sup>-1</sup> (hommes) et 93 mg.h<sup>-1</sup> (femmes) dans les érythrocytes, 136 mg.h<sup>-1</sup> dans les macrophages alvéolaires et 260 mg.h<sup>-1</sup> dans le parenchyme pulmonaire (De Flora et al. 1997, ATSDR, 2012).

Les hypothèses divergent concernant un potentiel passage du Cr III dans les cellules. Selon certains auteurs, le Cr III ne pourrait pas pénétrer la membrane des cellules. Toutefois, Kerger et al. (1996), indiquent la possibilité que le Cr III traverse la membrane cellulaire selon un processus lent de diffusion.

Dans les érythrocytes, le Cr VI est réduit par le glutathion en CrV, CrIV et Cr III. Le Cr III alors présent dans les érythrocytes y reste séquestré toute la durée de vie des cellules (120 jours environ). De Flora et al. (1997) rapportent que le tractus gastro-intestinal possède la capacité de réduction la plus importante, puis par ordre d'importance viennent le foie, le rein, les érythrocytes, le plasma et d'autres tissus.

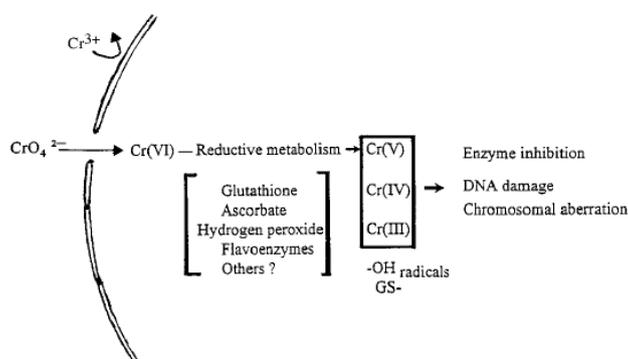


Figure 1 : réduction du CrVI dans les cellules, d'après Miksche et Lewalter (1997)

## 2.4 Excrétion

Lors d'exposition par inhalation, l'excrétion des composés du Cr VI se fait principalement par la voie urinaire et en minorité par les fèces (OSHA, 2006). Que ce soit dans les urines ou les fèces, l'excrétion se fait par l'intermédiaire de complexes entre le Cr III et des protéines de faible poids moléculaire.

L'étude sur volontaires de Kerger et al. (1997) cité précédemment rapporte que 76 à 82% de la dose totale de chrome ingérée sous forme de dichromate de potassium (K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) est éliminé dans les urines dans les 4 premiers jours après l'ingestion. Les auteurs ont calculé une demi-vie urinaire du Cr égale à 39 heures (pour la première phase d'élimination). Tous les volontaires retrouvaient des concentrations urinaires de base dans les 14 jours après la fin de l'exposition.

L'excrétion suivrait trois phases avec des demi-vies de l'ordre de 7 heures, de 15 à 30 jours, et de 3 à 5 ans (ACGIH, 2004). L'ACGIH rapporte, à partir d'études de terrain, que les composés solubles du Cr sont rapidement excrétés (pendant et après l'exposition). Toujours à partir d'étude chez des travailleurs, lorsqu'ils sont exposés de façon chronique, une seconde phase d'élimination plus lente a été rapportée (ACGIH, 2004).

Dans le rapport de l'ACGIH il est également mentionné que la clairance du Cr est plus élevée chez des travailleurs exposés de façon chronique, par rapport à celle de travailleurs exposés de façon ponctuelle.

Le foie pourrait séquestrer le chrome jusqu'à 12 mois et la demi-vie d'élimination du chrome des cellules pulmonaires serait de 616 jours (OSHA, 2006).

D'autres études chez les travailleurs rapportent que des expositions par inhalation (8 heures) de dichromate de potassium de 10 à 100 µg.m<sup>-3</sup> entraîneraient des concentrations urinaires

moyennes comprises entre 25 et 37  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (les moments de prélèvement ne sont pas renseignés) (ATSDR, 2012).

En cas d'exposition orale, une grande proportion de Cr peut être retrouvée dans les fèces lié au fait que le Cr VI, réduit en Cr III n'est pas absorbé. Dans le cas général, l'excrétion se fait par les urines et très peu par l'air exhalé.

Le schéma de la Figure 2 ci-dessous synthétise le parcours et devenir du Cr VI dans l'organisme suite à une exposition par inhalation. Une fois dans le tractus respiratoire, pour atteindre les cellules profondes du poumon, le Cr VI doit traverser les barrières suivantes :

- barrière de solubilité : seule la proportion hydrosoluble des composés du Cr VI peut être absorbée ;
- barrière de la taille des particules et capacité de réduction : les particules hydrosolubles sont absorbées soit dans le tractus respiratoire haut ou bas selon leur distribution dans le TR (voir Figure 3 en annexe) et seules les particules de Cr VI non-réduites et non-séquestrées peuvent être absorbées ;

Essentiellement tout le Cr VI absorbé, non réduit et non séquestré dans le tractus respiratoire arrive dans le sang où il y a compétition entre la réduction en Cr III par le plasma et pénétration sous forme de Cr VI dans les érythrocytes. Une fois dans les globules rouges, le Cr VI y reste séquestré sous forme de Cr III.

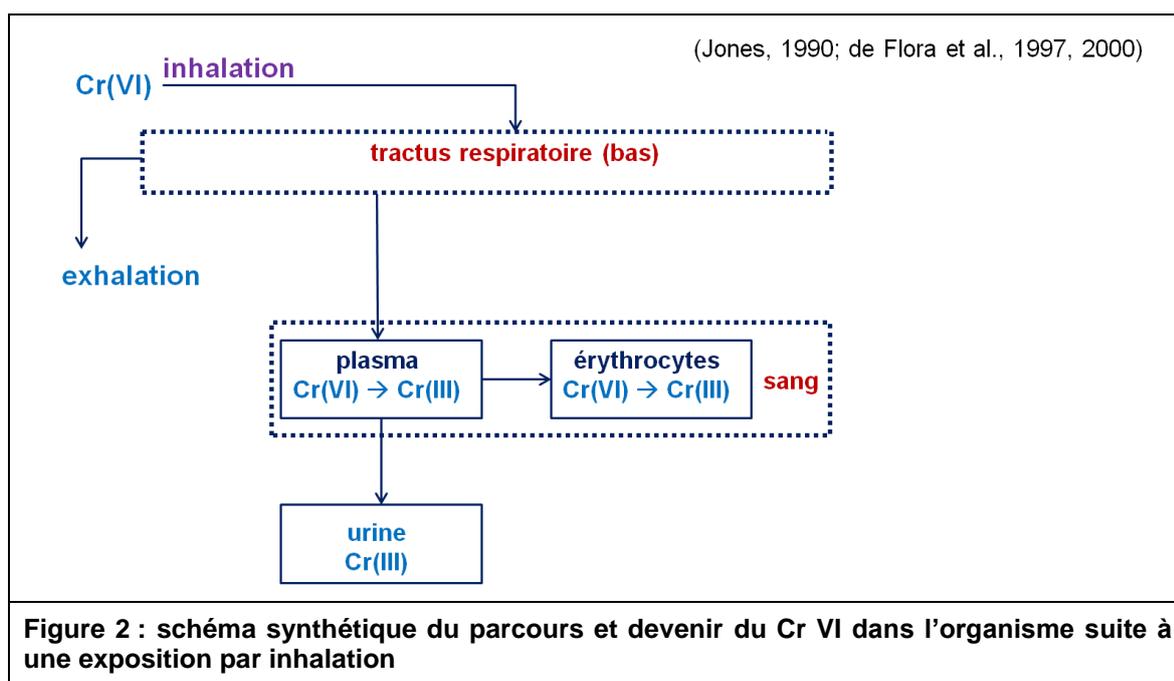


Figure 2 : schéma synthétique du parcours et devenir du Cr VI dans l'organisme suite à une exposition par inhalation

### 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
Chrome	Urine
Chrome	Sang total
Chrome	Plasma
Chrome intra-érythrocytaire	Erythrocytes

##### 3.1.1 Informations générales

Nom	CHROME URINAIRE
Autres substances produisant cet IBE	Composés du Cr III
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<p>- <u>Etudes de terrain</u> : (rapportées lorsque prélèvements atmosphériques réalisés sur toute la durée du poste et dosages urinaires réalisés sur des prélèvements ponctuels)</p> <p><b>Soudage à l'arc</b> Edme et al. (1997) : Cr Vlatmo = 45 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math> (MA) ; Cru = 8 <math>\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}</math> (MA ; FSFP)</p> <p><b>Chromage</b> Benova et al. (2002) : Cr Vlatmo = 18 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math> (MA) ; Cru = 73 <math>\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}</math> (MA ; FP jour NR)</p> <p>Chen et al. (2002) : Cr Vlatmo = 2 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math> (MA) ; Cru = 3 <math>\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}</math> cr (MA ; FSFP)</p> <p>Chen et al. (2002) : Cr Vlatmo = 25 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math> (MA) ; Cru = 46 <math>\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}</math> cr (MA ; FSFP)</p> <p>- <u>Etudes sur volontaires</u> : NR</p>
Facteur de conversion	Poids moléculaire : 52 $1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1} = 0,02 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1} = 52 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ $1 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créat = 2,17 $\mu\text{mol}\cdot\text{mol}^{-1}$ créatinine $1 \mu\text{mol}\cdot\text{mol}^{-1}$ créat = 0,46 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créat

Concentrations dans la population générale <sup>4</sup>	La Commission MAK en Allemagne indique une concentration de 0,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ comme 95 <sup>ème</sup> percentile de la distribution des concentrations urinaires de Cr dans la population générale de non fumeurs, non exposés professionnellement et en âge de travailler (valeur BAR - Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte) (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2012)	
	France-ENNS (1 939 personnes en population générale) - 95 <sup>ème</sup> percentile : 0,65 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ; 0,54 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (Fréry et al., 2011)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2012)	USA – ACGIH (pour les aérosols solubles dans l'eau)	FSFP : 25 $\mu\text{g.L}^{-1}$ Différence maximale entre DP et FP : 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (ACGIH, 2004)
	Finlande – FIOH (pour les expositions au chrome et ses dérivés inorganiques)	FSFP : 0,01 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (0,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) (FIOH, 2012)
	USA – OSHA	NR
	Quebec – IRSST (pour les composés hydrosolubles)	FSFP : 65 $\text{nmol.mmol}^{-1}$ cr (28,5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) Différence maximale entre DP et FP : 22 $\text{nmol.mmol}^{-1}$ cr (10 $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) (IRSST, 2012)

MA : moyenne arithmétique ; MG : Moyenne géométrique ; cr : créatinine ; FS : fin de semaine ; FP : fin de poste ; MS : milieu de semaine ; DS : début de semaine ; DP : début de poste ; NR : non renseigné

Nom	CHROME PLASMATIQUE
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Composés du Cr III
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Etudes de terrain</u> : (rapportées lorsque prélèvements atmosphériques réalisés sur toute la durée du poste) Scheepers et al. (2008) (soudeurs) Cr Vlatmo = 0,08 à 0,23 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> (méd) ; Crpl = 0,34 à 0,60 <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> (med ; moment NR)</li> <li>- <u>Etudes sur volontaires</u> : NR</li> </ul>
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 52 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ = 0,02 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ 1 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ = 52 $\mu\text{g.L}^{-1}$
Concentrations dans la population générale	NR
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	Aucune

Nom	CHROME SANGUIN (SANG TOTAL)
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Composés du Cr III

<sup>4</sup> ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95<sup>ème</sup> percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Etudes de terrain</u> : (rapportées lorsque prélèvements atmosphériques réalisés sur toute la durée du poste) NR</li> <li>- <u>Etudes sur volontaires</u> : NR</li> </ul>
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 52 $1 \mu\text{g.L}^{-1} = 0,02 \mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.L}^{-1} = 52 \mu\text{g.L}^{-1}$
Concentrations dans la population générale	Italie (n = 280) : 95 <sup>ème</sup> percentile 0,26 à 0,27 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Bocca et al., 2010)
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	Aucune

Nom	<b>CHROME INTRA-ÉRYTHROCYTAIRE</b>		
Autres substances produisant ces IBE	Aucune		
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Etudes de terrain</u> : (rapportées lorsque prélèvements atmosphériques réalisés sur toute la durée du poste) Lukanova et al. (1996) : Cr Vlatmo = 3 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> (méd) ; Créryth = 19 <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> (méd, FP jour NR)</li> <li>Scheepers et al. (2008) Cr Vlatmo = 0,08 à 0,23 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> (méd) ; Créryth = 0,1 <math>\mu\text{g.L}^{-1}</math> (méd ; moment NR)</li> </ul> <p>Il est à noter que la DFG a exploité des données de professionnels exposés aux chromates alcalins pour construire une relation entre les concentrations intra-érythrocytaires de Cr et les concentrations atmosphériques. Cependant 1 seule des 2 publications citées a pu être retrouvées (un des deux articles cités dans le document de la DFG qui était indiqué en cours de préparation n'a pas été retrouvé dans la littérature) (Bolt et Lewalter, 1994).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Etudes sur volontaires</u> : NR</li> </ul>		
Facteur de conversion	Poids moléculaire : 52 $1 \mu\text{g.L}^{-1} = 0,02 \mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.L}^{-1} = 52 \mu\text{g.L}^{-1}$		
Concentration dans la population générale	Etude de terrain : non exposés professionnellement (n = 20) - moyenne = 1,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Minoa et al., 1988)		
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	Allemagne - DFG	Chromates alcalins ( $\text{mg.m}^{-3}$ )	EKA Urine ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )
		0,03	9
		0,05	17
		0,08	25
		0,10	35
	Prélèvements après plusieurs journées de travail (Bolt et Lewalter, 1994)		

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

Seul le chrome intra-érythrocytaire est spécifique de l'exposition au Cr VI. L'absence de données suffisantes en population générale ou en milieu professionnel ne permet pas de mettre en œuvre la construction des valeurs de référence et de valeurs limites pour cet indicateur biologique.

Aucune étude n'a été identifiée en milieu professionnel reliant les concentrations de cet IBE avec de potentiels effets sanitaires du Cr VI, ni même avec des concentrations atmosphériques.

Il est important de noter que cette voie d'étude pourrait être poursuivie (étude de terrain, études épidémiologiques) étant donné l'intérêt que présente le Cr intra-érythrocytaire (spécifique de l'exposition au Cr VI).

Le Cr, qu'il soit mesuré dans le sang total, le plasma ou les urines, n'est pas spécifique des expositions professionnelles au Cr VI et comprend également les expositions au Cr III (inhalation et/ou alimentaire). En ce qui concerne le Cr sang total ou Cr plasmatique, le manque de données de terrain ne permet pas de recommander ces indicateurs biologiques d'exposition (en plus du fait que les prélèvements soient invasifs). En revanche, il a été retrouvé un certain nombre d'études en milieu professionnel rapportant des mesures de Cr urinaire associées à l'étude d'une éventuelle toxicité rénale ou aux mécanismes oxydatifs liés à l'exposition au chrome VI.

**Malgré l'absence de spécificité du Cr urinaire, cet IBE peut être recommandé pour le suivi biologique des expositions au Cr VI en tenant compte des concentrations en population générale adulte, non exposée professionnellement au Cr VI.**

A titre d'information, certaines études rapportent la formation d'adduits du Cr VI et de ses produits de réaction à l'ADN et notamment au site N<sup>8</sup> de la guanine (Singh et al., 1999 ; Wise et al., 2002 ; Wise et al., 2004). Cependant, les difficultés techniques liées à leur détection ainsi que l'absence de référentiels pour interpréter leur fréquence de survenue rendent ces biomarqueurs d'exposition peu exploitables.

### 3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles

Une altération rénale en association avec une exposition au Cr VI a été suggérée dans plusieurs études de terrain mais les mécanismes de cette toxicité ne sont clairement établis.

Le stress oxydant et d'éventuelles lésions de l'ADN liés à des expositions au Cr VI sont actuellement à l'étude. Il n'est cependant pas possible, en l'absence de données de référence de retenir de tels marqueurs d'effet. Ceux-ci sont rapportés lorsqu'ils ont été étudiés en association avec des mesures d'IBE du Cr VI, sans que des recommandations de suivi ne soient possibles.

## 4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition 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

#### 4.1.1 Immunotoxicité

Kuo et Wu. (2002) ont investigué le potentiel immunotoxique du Cr VI chez 46 travailleurs dans le secteur du chromage dur. Des prélèvements urinaires ont été réalisés en fin de poste (jour non renseigné) et des prélèvements sanguins pour le dosage des interleukines -2, -4, -6, -8 et -10, du facteur de nécrose tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ), de l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et un comptage cellulaire (lymphocytes B, T, T4 et T8) ont également été réalisés. Les analyses ont été effectuées en séparant les travailleurs en fonction de leurs concentrations urinaires de Cr (faible, concentration urinaire inférieure à 1,13  $\mu\text{g.g}^{-1}$  de créat ; modérée, concentration urinaire comprise entre 1,14 et 6,4  $\mu\text{g.g}^{-1}$  de créat ; élevée, concentration urinaire supérieure à 6,41  $\mu\text{g.g}^{-1}$  de créat). Les auteurs rapportent une augmentation des concentrations sanguines d'IL-6 et -8 directement proportionnelle aux concentrations de Cr urinaire. Cependant, seule la concentration d'IL-8 est statistiquement augmentée dans le groupe des travailleurs avec une concentration urinaire élevée de Cr par rapport au groupe présentant une concentration urinaire de Cr faible. Tous les autres résultats sont non-significatifs. Les auteurs ont également étudié les corrélations entre les concentrations sanguines des marqueurs de l'immunité et les concentrations urinaires de Cr. Ils rapportent que les concentrations sanguines d'IL-6 et des lymphocytes B sont significativement corrélés ( $r = 0,35$  et  $-0,24$  respectivement) aux concentrations urinaires de Cr. Les autres corrélations ne seraient pas significatives. Les auteurs ont conclu à un potentiel immunotoxique du Cr sans présenter de mécanisme clair d'un potentiel lien de causalité. Les concentrations sanguines des marqueurs de l'immunité et des concentrations urinaires de Cr sont présentées dans le tableau suivant :

	Groupe 1 n = 19	Groupe 2 n = 17	Groupe 3 n = 10	P (différence groupe 1 et 3)
Cr urine ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr)	< 1,13	1,14 et 6,4	6,41	-
IL-6 ( $\text{ng.mL}^{-1}$ )	0,65 $\pm$ 0,55	0,84 $\pm$ 0,6	1,18 $\pm$ 0,71	NS
IL-8 ( $\text{ng.mL}^{-1}$ )	23,57 $\pm$ 50,16	37,15 $\pm$ 45,4	64,08 $\pm$ 35,22	< 0,01
TNF- $\alpha$ ( $\text{ng.mL}^{-1}$ )	2,90 $\pm$ 4,51	1,98 $\pm$ 1,82	1,9 $\pm$ 2,09	NS
T4 (%)	34,35 $\pm$ 6,91	36,04 $\pm$ 7,83	35,4 $\pm$ 7,66	NS
T8 (%)	28,26 $\pm$ 6,59	28,04 $\pm$ 7,33	21,6 $\pm$ 6,26	NS
T4/T8	1,26 $\pm$ 0,33	1,28 $\pm$ 0,52	1,87 $\pm$ 1,07	NS
Lymphocytes T (%)	66,31 $\pm$ 9,72	66,4 $\pm$ 10,93	56,6 $\pm$ 9,96	NS
Lymphocytes B (%)	12,89 $\pm$ 3,44	9,9 $\pm$ 4,18	8,8 $\pm$ 3,42	< 0,05

#### 4.1.2 Toxicité rénale

Une étude de Mutti et al. (1979) portait sur 22 ouvriers d'une usine de véhicules blindés. L'âge moyen des travailleurs était de 40 ans (27 à 57 ans) et la durée moyenne d'emploi était d'environ 19 ans (2 à 40). Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés sur 2 périodes de 4 heures pendant la journée de travail (concentrations moyennées sur 8 heures) et des prélèvements urinaires ont été réalisés chez 20 soudeurs en fin de poste (pendant plusieurs jours). Des mesures

de marqueurs de néphrotoxicité ont été réalisées dans les urines : protéines totales, bêta-glucuronidase (marqueur de toxicité tubulaire) et lysozyme (marqueur de toxicité tubulaire). Les concentrations des marqueurs de néphrotoxicité des groupes de travailleurs présentant les concentrations (moyennes) urinaires de Cr les plus élevées (chromage et soudage d'acier blindé) ont été comparées à celles des travailleurs présentant les concentrations urinaires de Cr les moins élevées (soudage d'acier inoxydable). Les concentrations de bêta-glucuronidase étaient significativement augmentées dans les 2 groupes. Les concentrations de protéines totales étaient augmentées uniquement dans le groupe du chromage. Les concentrations de lysozyme n'ont pas été évaluées dans le groupe de soudage d'acier blindé et n'étaient pas augmentées dans le groupe de chromage. Les résultats n'ont cependant pas été comparés à un groupe de professionnels non-exposés. Les résultats des mesures sont présentés dans le tableau suivant :

	Soudage acier inoxydable n = 39	Chromage n = 24	Soudage acier blindé n = 36
Cr urine ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)	5,3 $\pm$ 3,7	24,5 $\pm$ 12,5	33,3 $\pm$ 6,9
	Prévalence des concentrations anormales % (> 23 U.g <sup>-1</sup> cr pour la $\beta$ -glucuronidase ; > 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr pour le lysozyme ; > 86 mg.g <sup>-1</sup> cr pour les protéines totales)		
$\beta$ -glucuronidase urine (U.g <sup>-1</sup> cr)	Groupe de référence	37	22
Lysozyme urine ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)		4	-
Protéines totales urinaires (mg.g <sup>-1</sup> cr)		17	10

Verschoor et al. (1988) ont mené une étude portant sur des travailleurs du secteur du chromage (n = 21), des soudeurs (n = 38) et de la chaudronnerie (n = 16). Dans cette étude, l'âge moyen des travailleurs était d'environ 40 ans et la durée moyenne d'emploi était d'environ 12 ans. Des prélèvements urinaires ont été réalisés en fin de semaine et fin de poste. Les résultats ont été analysés séparément afin d'identifier l'effet potentiel du Cr sur la fonction tubulaire (selon les auteurs :  $\beta$ 2M urine, RBP urine, NAG urine,  $\beta$ GAL urine et LYS urine) et/ou glomérulaire (selon les auteurs :  $\beta$ 2M sang, créat sang, protéines totales urine, ALB urine et urée sang). Les auteurs rapportent qu'aucun des marqueurs de toxicité tubulaire n'était statistiquement corrélé aux concentrations urinaires de Cr. Les auteurs ont analysé les résultats en regroupant les secteurs chromage et soudage d'une part (fortement exposés) et chaudronnerie et contrôle d'autre part (faiblement exposés). Une première analyse des résultats ne montre aucune association statistique entre les marqueurs de toxicité tubulaire ou glomérulaire et les concentrations urinaires de Cr. Enfin, en comparant les résultats du groupe fortement exposé aux groupes de la chaudronnerie ou contrôle, les auteurs montrent une association statistiquement significative entre les marqueurs de toxicité glomérulaire et les concentrations urinaires de Cr, principalement mise en évidence par l'élévation de la bêta2-microglobuline sanguine. Les résultats des différents marqueurs de toxicité rénale et des concentrations urinaires de Cr sont présentés dans le tableau suivant :

	Chromage (n = 21)	Soudage (n = 38)	Chaudronnerie (n = 16)	Contrôle (n = 63)
Cr sang ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	0,6 (0,2 – 1,3)	0,2 (0,04 – 2,9)	0,2 (0,07 – 0,7)	0,2 (0,01 – 0,9)
Cr urine $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr	9 (1 - 34)	3 (1 – 62)	1 (0,3 – 1,5)	0,4 (0,1 – 2)
Créat sang (mg.L <sup>-1</sup> )	10,2 $\pm$ 1,1	10,7 $\pm$ 1,2	10,2 $\pm$ 1,4	9,9 $\pm$ 1,0
Urée sang (mmol.mol <sup>-1</sup> )	5,6 $\pm$ 1,5	5,6 $\pm$ 1,4	5,7 $\pm$ 1,0	5,0 $\pm$ 1,1
$\beta$ 2M sang (mg.L <sup>-1</sup> )	2,99 $\pm$ 1,78	2,57 $\pm$ 0,66	2,17 $\pm$ 0,78	2,47 $\pm$ 0,86
IgG sang (g.L <sup>-1</sup> )	11,6 $\pm$ 3,2	11,1 $\pm$ 2,6	11,1 $\pm$ 2,8	11,6 $\pm$ 2,4

ALB urine (mg.g <sup>-1</sup> cr)	4,4 (2,7 – 8,9)	2,7 (1,7 – 7,1)	2,7 (1,7 – 5,3)	3,5 (1,7 – 7,1)
Protéines totales urine (mg.g <sup>-1</sup> cr)	27,4 (1,8 – 848)	22,1 (1,7 – 632)	20,3 (1,7 – 95,6)	15,9 (2,7 – 171)
β2M urine (μg.g <sup>-1</sup> cr)	82 (45 – 150)	82 (45 - 151)	108 (63 – 185)	72 (34 – 151)
RBP urine (μg.g <sup>-1</sup> cr)	36 (14 – 88)	51 (21 – 121)	70 (40 – 122)	51 (25 - 105)
NAG urine (U.mg <sup>-1</sup> cr)	14,2 (1,8 – 197)	8,9 (2,7 – 74,8)	11,5 (2,7 – 132)	10,6 (1,8 – 42,5)
βGAL urine (mg.g <sup>-1</sup> cr)	1,3 (0,8 – 2,1)	1,3 (0,7 – 2,3)	1,2 (0,7 – 2,0)	1,5 (0,9 – 2,6)
LYS (μg.g <sup>-1</sup> cr)	0,09 (0,04 – 0,23)	0,08 (0,04 – 0,15)	0,08 (0,04 – 0,12)	0,07 (0,03 – 0,55)

IgG : immunoglobuline G ; βGAL : béta-galactosidase ; LYS : lysozyme

Une étude de Franchini et Mutti (1988) rapporte l'activité ou les concentrations de marqueurs de toxicité rénale, l'antigène de la bordure en brosse (BB50) urinaire, l'albumine urinaire (marqueur de la toxicité glomérulaire) et la RBP urinaire (marqueur de la toxicité tubulaire) en relation avec des concentrations urinaires de Cr chez 43 travailleurs d'une usine de production de chromates et de dichromates. Les prélèvements urinaires ont été réalisés en fin de poste (jour non renseigné). Les résultats des mesures de BB50 des travailleurs exposés au Cr ont été comparés à ceux mesurés chez des travailleurs non exposés au Cr (39 travailleurs, avec des concentrations urinaires de Cr < 2 μg.g<sup>-1</sup> de créatinine). Les auteurs rapportent que les concentrations de BB50 n'étaient pas significativement augmentées (par rapport à un groupe contrôle) chez les travailleurs présentant des concentrations urinaires inférieures à 15 μg.g<sup>-1</sup> de créatinine. En revanche, chez les travailleurs présentant des concentrations urinaires supérieures à 15 μg.g<sup>-1</sup> de créatinine, les concentrations de BB50 étaient significativement augmentées. Cependant les auteurs soulignent que quel que soit le marqueur aucune relation dose-réponse n'a pu être observée.

Une étude de Nagaya et al. (1994) porte sur 166 travailleurs dans le secteur du placage. Des prélèvements urinaires ont été réalisés pendant l'après-midi de travail (jour non précisé) pour le dosage du chrome et de certaines protéines excrétées dans les urines (protéines totales, ALB, marqueur de toxicité glomérulaire et RBP, marqueur de toxicité tubulaire). Dans cette étude, la moyenne d'âge des travailleurs était d'environ 42 ans et la durée moyenne d'emploi était d'environ 13 ans. Les auteurs rapportent qu'une fois ajustés sur l'âge, les niveaux de protéines dans les urines n'étaient pas significativement augmentés chez les travailleurs exposés par rapport aux non-exposés. Seules les concentrations de protéines totales étaient statistiquement corrélées aux concentrations urinaires de Cr (analyse à partir des quartiles des concentrations de Cr). Les résultats ont été ajustés sur l'âge des travailleurs et les concentrations urinaires des protéines ont été rapportées en fonction des concentrations urinaires de Cr comme présenté dans le tableau suivant :

	Contrôles (n= 106)	Travailleurs exposés			
	Médiane	1 <sup>er</sup> quartile (n = 41)	2 <sup>ème</sup> quartile (n = 42)	3 <sup>ème</sup> quartile (n = 42)	4 <sup>ème</sup> quartile (n = 41)
Créatinine urinaire (g.L <sup>-1</sup> )	1,59	0,6 – 2,9	0,8 – 2,9	0,6 – 2,7	3,9 – 20
Cr urinaire (μg.g <sup>-1</sup> cr)	-	> LD – 0,7	0,7 – 1,9	2 – 3,9	4 – 19,9
ALB urinaire (mg.g <sup>-1</sup> cr)	2,71	2,8	2,9	2,6	3,5
RBP urinaire (μg.g <sup>-1</sup> cr)	97,3	84,9	94,6	91,6	115,6
Protéines totales urinaires (mg.g <sup>-1</sup> cr)	58,6	53,9	56,2	58,5	67,7

Dans une étude portant sur 178 travailleurs répartis dans 3 secteurs d'activité (chromage dur et placage à l'alliage chrome-nickel), Liu et al. (1998) indiquent une absence d'augmentation des concentrations anormales de la plupart des marqueurs de toxicité glomérulaire dosés

(microalbumine et protéines totales) pour des travailleurs présentant une chromurie moyenne de  $2,4 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine. Seule la prévalence des niveaux anormaux d'activité de NAG (toxicité tubulaire) était statistiquement augmentée dans ce groupe par rapport au groupe contrôle. La  $\beta 2\text{M}$ , autre marqueur de toxicité tubulaire était augmentée selon les auteurs, sans que cette augmentation soit significative. Les auteurs rapportent également un lien statistique entre l'augmentation des concentrations urinaires de Cr et de l'activité de la NAG sans discuter de plus d'éléments pour établir un lien de causalité. Par ailleurs, l'association statistique n'a pas été étudiée entre les concentrations des autres marqueurs de toxicité tubulaire et les concentrations urinaires de Cr. Les concentrations sont rapportées dans le tableau suivant :

	Contrôle (n = 46)	Placage à alliage chrome-nickel (n = 98)	Chromage dur (n = 34)
Cr urine ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)	0,09 (0,01 – 5,44)	0,31 (0,02 – 19,84)	2,44 (0,13 – 20,98)
Cr atmo ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	0,43 (0,1 – 2,2)	0,58 (0,3 – 2,3)	4,2 (0,4 – 182,6)
B2M urine ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)	62,7 (15,4 – 361,1)	87,5 (6,7 - 440,9)	90,1 (10,9 – 365,9)
Protéines totales urine ( $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)	7,2 (1,0 – 23,6)	5,9 (0,8 – 33,8)	5,0 (1,4 – 42,8)
NAG urine ( $\text{U}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)	2,9 (0,9 – 16,5)	3,4 (0,9 – 15,9)	4,9 (1,3 – 17,6)
Microalbumine urine ( $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)	8,5 (3,6 – 47,6)	9,8 (2,5 – 104,6)	10,5 (3,8 – 48,9)

#### 4.1.3 Mécanismes de la génotoxicité

Les mécanismes par lequel le chrome hexavalent exerce ses propriétés toxiques ont récemment été synthétisées (Wise, 2008, ATSDR, 2012).

Le Cr VI traverse la membrane cellulaire de manière active et est progressivement réduit à l'état de Cr III. Pour rappel, le Cr III en tant que tel a une capacité très limitée à traverser les membranes cellulaires.

Les étapes de réduction en cascade (Cr VI ; Cr V, Cr IV et enfin Cr III) génèrent de nombreux intermédiaires de réaction ainsi que la production de radicaux libres. La toxicité effective est dès lors à mettre en relation avec la présence de Cr III généré et d'autres intermédiaires de réaction. Ces ions sont capables de former des « pontages » avec des macromolécules comme les protéines et l'ADN.

Au niveau génotoxique, les lésions incluent la formation d'adduits à l'ADN et/ou aux protéines, des cassures double-brins à l'ADN, un blocage de la fourche de réplication, des modifications quantitatives et qualitatives des polymérase et autres enzymes de réparation des dommages à l'ADN. Ces lésions survenant au niveau génique peuvent modifier l'activité de gènes contrôlant le mécanisme d'apoptose notamment et induire des altérations de la signalisation cellulaire.

Ces altérations moléculaires peuvent également s'exprimer par la survenue d'effets observables au niveau cellulaire comme : la présence d'anomalies chromosomiques de nombre ou de structure, de micronoyaux, d'échanges entre chromatides-sœurs, etc.

#### Oxydation de protéines

Huang et al. (1999) ont mené une étude avec 25 travailleurs (employés depuis 1 à 12 ans) d'une usine de chromage (Taiwan) et 25 témoins non professionnellement exposés. Les concentrations sanguines et urinaires de Cr ont été mesurées en fin de poste (journée non-enseignée). Des marqueurs biologiques de stress oxydant ont été mesurés : malondialdéhyde (MDA) urinaire et sanguine, superoxyde dismutase (SOD) érythrocytaire, glutathion peroxydase (GPX) sanguine et catalase (CAT) érythrocytaire. Les auteurs ne rapportent pas d'augmentation significative des activités de la SOD, de la GPX et de la CAT chez les travailleurs exposés au Cr VI par rapport aux travailleurs non professionnellement exposés. Seules les concentrations urinaires et sanguines de

MDA, un indicateur de peroxydation lipidique, étaient significativement augmentées chez les travailleurs exposés. Les auteurs retrouvent de fortes corrélations entre les concentrations urinaires de Cr et les concentrations urinaires de MDA ( $n = 25$  ;  $r = 0,73$  ;  $p = 0,0001$ ) et entre les concentrations sanguines de Cr et les concentrations sanguines de MDA ( $n = 25$  ;  $r = 0,6$  ;  $p = 0,0014$ ). Les auteurs rapportent l'équation de régression entre ces paramètres telle que :

$$[\text{MDAu}] (\mu\text{mol.L}^{-1}) = 0,13 [\text{Cru}] (\mu\text{g.L}^{-1}) + 1,56$$

$$[\text{MDAb}] (\mu\text{mol.L}^{-1}) = 0,06 [\text{Crb}] (\mu\text{g.L}^{-1}) + 1,32$$

	Exposés	Non-exposés
	Moyenne arithmétique (écart-type)	
Cr urinaire ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr)	5,25 (3,03)	0,78 (0,44)
Cr sanguin (sang total) ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )	5,98 (3,17)	0,89 (0,46)
MDA urinaire ( $\mu\text{mol.g}^{-1}$ cr)	2,24 (0,54)	0,94 (0,4)
MDA sanguine ( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ )	1,7 (0,34)	1,02 (0,29)
SOD ( $\text{U.g}^{-1}$ Hb)	880,8 (205,7)	900,9 (201,3)
GPX ( $\text{U.g}^{-1}$ Hb)	31,9 (6,3)	29,6 (6,4)
CAT ( $\text{U.g}^{-1}$ Hb)	168,1 (63,3)	174,1 (66,8)

Une étude de Kalahasthi et al. (2006) porte sur 100 travailleurs d'une industrie de chromage (en Inde), dont 50 travailleurs considérés comme non professionnellement exposés au chrome VI. Des prélèvements urinaires ont été réalisés (moment non renseigné) afin de mesurer les concentrations en Cr et des prélèvements sanguins ont été réalisés (moment non renseigné) afin de mesurer des marqueurs de stress oxydant (MDA dans le plasma et SOD et GPX dans les érythrocytes). Les auteurs rapportent une augmentation significative des concentrations urinaires de Cr et des concentrations plasmatiques de MDA chez les professionnels exposés au Cr VI et une corrélation significative entre les concentrations de Cr dans les urines et les concentrations plasmatiques de MDA. Les auteurs rapportent également une diminution significative des concentrations d'enzymes anti-oxydantes SOD et GPX chez les professionnels exposés au Cr VI. Les auteurs montrent également une corrélation significative (négative) entre les concentrations érythrocytaires de SOD ou de GPX et les concentrations de Cr dans les urines. Deux analyses (univariée et multi-variée) des résultats montrent qu'une concentration urinaire de Cr VI supérieure à  $10 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine influence significativement les concentrations de MDA, de SOD et de GPX. Les concentrations retrouvées sont présentées dans le tableau suivant :

	Exposés	Non-exposés
	Moyenne arithmétique (écart-type)	
Cr urinaire ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr)	10,42 (8,34)	3,16 (0,84)
MDA sanguine ( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ )	4,1 (1,05)	2,63 (0,68)
SOD ( $\mu\text{katal.g}^{-1}$ Hb)	19,5 (0,59)	20,0 (0,63)
GPX ( $\mu\text{katal.g}^{-1}$ Hb)	0,75 (0,11)	0,89 (0,17)

Caglieri et al. (2006) ont réalisé une étude sur 24 travailleurs du chromage et ont mesuré les concentrations de chrome dans les urines et dans les condensats d'air exhalé (CAE) en fin de semaine (vendredi), en début et fin de poste et en début de semaine (lundi), en début de poste. Les auteurs ont également mesuré certains marqueurs de stress oxydant (altération biochimique) dans les CAE, tels que le peroxyde d'hydrogène et le malondialdéhyde (MDA). Des prélèvements atmosphériques individuels ont également été réalisés pendant 90 à 150 minutes en fin de semaine (vendredi). Le Cr VI représentait environ 70% des concentrations totales de Cr atmosphérique (données non présentées). Tous les tests non-paramétriques ont donné des résultats cohérents avec ceux observés à l'aide des tests paramétriques sur les valeurs log-transformées. Les concentrations atmosphériques de Cr étaient bien corrélées aux concentrations urinaires de Cr ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ) et aux concentrations de Cr dans les CAE ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ). Les concentrations de Cr dans les CAE étaient bien corrélées aux concentrations de peroxyde

d'hydrogène ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$  avec l'ensemble des concentrations ;  $r = 0,72$ ,  $p < 0,01$  avec les concentrations en FSFP) et de MDA ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,01$ ), mais peu corrélées aux concentrations urinaires de Cr ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ). Il y a également une bonne corrélation entre les concentrations urinaires de Cr et les concentrations de  $H_2O_2$  dans les CAE ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,01$ ). Selon les auteurs, ces résultats indiquent que la mesure du Cr dans les CAE est plus représentatif de la production des radicaux libres au niveau pulmonaire (potentiellement un des mécanismes de la toxicité pulmonaire du Cr VI) que le Cr urinaire.

	Témoins non exposés $n = 25$	Travailleurs du chromage $n = 24$		
		FSDP	FSFP	DSDP
		Moyenne géométrique (écart type) Médiane (25 <sup>ème</sup> - 75 <sup>ème</sup> percentile)		
Cr atmo total ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )		7,8 (2,3)		
Cr urines ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat)	0,25 (2,3) 0,24 (0,09 - 0,45)	8,2 (2,1)** 7,9 (6,2 - 10,8)	9,4 (2,1)** # 9,0 (5,6 - 13,4)	5,7 (2,2)** #† 5,6 (3,1 - 6,7)
Cr CAE ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )	0,28 (2,6) 0,25 (0,1 - 0,44)	5,3 (2,9)** 7,3 (2,3 - 9,2)	6,4 (3,4)** 7,8 (2,1 - 15,2)	2,8 (3,2)** #† 4,0 (1,1 - 6,6)
$H_2O_2$ CAE ( $\mu\text{M}$ )	0,09 (1,6) 0,12 (0,05 - 0,2)	0,36 (2,4)* 0,44 (0,22 - 0,61)	0,59 (2,0)** 0,69 (0,42 - 0,86)	0,19 (2,6) <sup>#†</sup> 0,21 (0,09 - 0,35)
MDA CAE (nM)	6,0 (1,5) 6,5 (5,0 - 8,2)	8,2 (1,5) 7,7 (6,6 - 11,5)	9,7 (1,7) 10,7 (6,9 - 13,4)	6,6 (1,5) <sup>†</sup> 6,8 (5,3 - 8,0)

\*  $p < 0,05$  et \*\*  $p < 0,01$  significativement différent des témoins non exposés

†  $p < 0,01$  significativement différent des travailleurs en FSFP

#  $p < 0,05$  et ##  $p < 0,01$  significativement différent des travailleurs en FSDP

### **Pontages ADN-protéines**

Costa et al. et Taioli et al. ont réalisé plusieurs études ayant pour objectif de comparer les concentrations de Cr dans les urines, les leucocytes ou les érythrocytes entre les résidents d'une région contaminée par l'usage des roches riches en Cr VI comme remblai et des travailleurs exposés au Cr VI lors d'activité de soudage ou de chromage. Les études avaient également pour objectif de comparer les niveaux de pontages ADN-protéines (conséquence d'un stress oxydatif pouvant résulter d'une exposition chronique au Cr VI ou de la formation d'adduits aux macromolécules, ADN ou protéines).

Les premiers résultats présentaient les différentes concentrations chez 21 travailleurs exposés au Cr VI lors de soudage à l'arc (Costa et al., 1993). Des prélèvements sanguins ont été réalisés en fin de poste (jour non renseigné). Les niveaux de pontages ADN-protéines chez les professionnels exposés étaient de  $1,85 \pm 1,14$  %. Les niveaux chez les fumeurs étaient de 1,9 % et chez les non-fumeurs de 1,8 %.

Une deuxième étude en population générale exposée (résidus miniers contenant du Cr VI) ou non, via l'environnement (USA) montrait des niveaux de pontages de  $1,3 \pm 0,5$  % dans les populations exposées et de  $0,8 \pm 0,4$  % dans les populations considérées comme non-exposées (Taioli et al., 1995).

Dans une troisième étude en population générale en Bulgarie et chez des travailleurs bulgares exposés lors de chromage, les auteurs montrent une bonne corrélation entre les niveaux lymphocytaires de pontage ADN-protéines et les concentrations érythrocytaires de Cr VI (Costa et al., 1996). Les auteurs ne retrouvent pas de corrélation entre les niveaux lymphocytaires de pontages et les concentrations urinaires de Cr (travailleurs ou population générale exposés). Ils indiquent que les niveaux lymphocytaires de pontage n'augmentent pas de façon linéaire par rapport aux concentrations de Cr VI dans les érythrocytes, mais que les niveaux lymphocytaires de

pontage atteignent un niveau maximum (1,7 %) à partir de 7 à 8  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  de Cr VI dans les érythrocytes.

## 4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié

### 4.2.1 Soudage à l'arc

Une étude de Tola et al. (1977) sur 5 soudeurs (alliage Cr-Ni), rapporte une corrélation entre les concentrations atmosphériques de Cr mesurées sur 3 à 4 heures (1 prélèvement pour chaque demi-journée, les résultats sont moyennés sur 8h) et des concentrations sanguines mesurées en DP et FP (début de semaine). Les auteurs rapportent une faible augmentation des concentrations urinaires de chrome au cours de la semaine. Les auteurs rapportent des corrélations entre les concentrations atmosphériques de chrome hexavalent<sup>5</sup> et les concentrations urinaires (normalisées sur la créatininurie) en FP ( $r = 0,88$ ) à partir des mesures obtenues tout au long de la semaine de travail ou les différences de concentrations urinaires ( $\Delta[\text{Cru}]$ ) entre le DP et la FP ( $r = 0,95$ ). Ils rapportent également des corrélations entre les concentrations atmosphériques de chrome total ou insoluble et les différences de concentrations urinaires (normalisées sur la créatininurie) de Cr entre le DP et la FP ( $r = 0,9$  et  $0,11$  respectivement). Les auteurs ont rapporté une équation de régression entre les concentrations atmosphériques de Cr VI et les concentrations urinaires de Cr telle que :

$$[\text{Cru}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ cr}) = 0,2651 [\text{Cr VIa}] (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}) + 24,6$$

$$\Delta[\text{Cru}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ cr}) = 0,2016 [\text{Cr VIa}] (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}) - 3,10$$

Dans cette étude la limite de détection (LD) du Cr atmosphérique était de 1 à 2  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Le tableau suivant présente les concentrations atmosphériques rapportées (les concentrations urinaires ne sont pas rapportées) :

	Cr VI atmo (soluble) ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )				
	A	B	C	D	E
Lundi	510	40	130	< LD	< LD
Mardi	360	190	290	60	10
Mercredi	180	330	180	10	10
Jeudi	180	< LD	130	10	< LD
Vendredi	180	40	140	10	10

L'étude de Mutti et al. (1979) citée précédemment portait sur 22 ouvriers d'une usine de véhicules blindés (soudage à l'arc électrique avec électrodes enrobées d'un alliage à base de chrome MMA pour *manual metal arc* ou soudage à l'arc avec fil électrodes fusibles MIG pour *metal inert gas*). Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés sur 2 périodes de 4 heures pendant la journée de travail (concentrations moyennées sur 8 heures). Les têtes de prélèvement étaient disposées derrière les masques de protection. Les concentrations atmosphériques de Cr VI ont été calculées en considérant qu'elles étaient égales aux concentrations atmosphériques mesurées pour les composés hydrosolubles de Cr. Des prélèvements urinaires ont été réalisés chez 20 soudeurs en fin de poste (pendant plusieurs jours). Les résultats des concentrations atmosphériques ont été présentés en fonction de la mise en place ou non d'un système de ventilation. Lorsque la

<sup>5</sup> La publication n'est pas claire. Les auteurs parlent de chrome hydrosoluble pour la corrélation sans préciser s'il s'agit du Cr hydrosoluble total ou de Cr VI hydrosoluble. Plus loin ils expliquent que le Cr VI représente la majorité du Cr hydrosoluble. Enfin lorsque l'on regarde la figure 1, il semble que les points représentés pour établir la corrélation soient ceux correspondant aux concentrations de Cr VI rapportées dans le tableau 1 et non des concentrations Cr hydrosoluble total

ventilation n'était pas en service, les auteurs ont calculé que la moyenne des concentrations atmosphériques chez les soudeurs MMA était égale  $350 \mu\text{g.m}^{-3}$  ( $\pm 127$ ) et de  $90$  ( $\pm 39$ ) chez les soudeurs MIG. Lorsque le système de ventilation fonctionnait, les auteurs ont calculé que la moyenne des concentrations atmosphériques chez les soudeurs MMA était égale  $20 \mu\text{g.m}^{-3}$  ( $\pm 9$ ) et de  $2 \mu\text{g.m}^{-3}$  ( $\pm 1$ ) chez les soudeurs MIG. Des prélèvements urinaires ont été réalisés au début et à la fin de chaque semaine pendant 1 mois chez deux travailleurs n'ayant jamais été exposés au chrome avant cette période. Les auteurs assument que tout le chrome hydrosoluble correspond à du Cr VI. Les auteurs rapportent deux corrélations très différentes entre les concentrations atmosphériques de Cr VI et les concentrations urinaires en fonction de la chronicité de l'exposition. Des équations de régression sont présentées en séparant les résultats en fonction de la clairance rénale de Cr (la clairance rénale du chrome augmente chez les salariés exposés de façon chronique par rapport à celle des salariés nouvellement embauchés). La corrélation chez les travailleurs présentant une clairance moyenne entre  $5$  et  $10 \text{ ml.min}^{-1}$  n'est pas présentée :

$$[\text{Cru}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}) = 0,466 [\text{Cr VIa}] (\mu\text{g.m}^{-3}) + 5,573 (\text{clairance} > 10 \text{ ml.min}^{-1})$$

$$[\text{Cru}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}) = 0,098 [\text{Cr VIa}] (\mu\text{g.m}^{-3}) + 2,553 (\text{clairance} < 5 \text{ ml.min}^{-1})$$

Les auteurs ont également rapporté une équation de régression entre les concentrations atmosphériques et les différences de concentrations urinaires entre le début et la fin de poste, telle que :

$$\Delta[\text{Cru}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}) = 0,198 [\text{Cr VIa}] (\mu\text{g.m}^{-3}) + 2,269$$

Ils montrent ainsi que la cinétique d'excrétion du Cr dans les urines dépend du niveau de l'exposition au Cr VI et de la chronicité de l'exposition. Les auteurs arrivent à la conclusion qu'il est complexe d'établir une concentration urinaire de Cr en relation avec une exposition à une valeur limite atmosphérique par exemple. En effet, la concentration urinaire en relation avec la VLEP serait plus élevée chez les travailleurs exposés depuis longtemps que chez les travailleurs exposés très ponctuellement. Dans cette étude, la limite de détection du Cr VI atmosphérique n'est pas renseignée.

Rakhonen et al. (1983) ont mené une étude avec 10 soudeurs à l'arc (électrodes enrobées MMA) exposés au chrome VI et au nickel dont les expositions (concentrations atmosphériques mesurées individuellement sur toute une journée de travail, soit entre 6 et 8 heures) et les concentrations urinaire et sanguine au Cr ont été rapportées. Les concentrations atmosphériques en Cr VI ont été mesurées grâce à une méthode d'analyse spécifique du Cr VI<sup>6</sup>. Les prélèvements urinaires ont été réalisés au cours de la semaine de travail sur 48 heures (à chaque miction) et les prélèvements sanguins ont été réalisés avant et après le poste de travail (sans que le jour de la semaine ne soit précisé). Les concentrations atmosphériques de Cr VI ne sont pas rapportées dans la publication mais les auteurs rapportent une très forte corrélation ( $r = 0,9$ ) entre les concentrations atmosphériques de Cr VI et les concentrations urinaires de Cr. A noter que ces concentrations urinaires ont été mesurées dans des urines de 48 heures. L'équation de corrélation est la suivante :

$$[\text{Cru}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}) = 100,3 [\text{Cr VIa}] (\text{mg.m}^{-3}) + 25,8$$

	Cr total atmosphérique ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )	Cr sang total ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )	Cr urines ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine)
Moyenne arithmétique (min - max)			
MAA $n = 10$	150 (30 – 960)	0,24 (<0,05 – 1,35)	37,8 (19,3 – 67,2)

<sup>6</sup> Les chromates solubles peuvent également être analysés par colorimétrie à la diphénylcarbazide et les chromates insolubles par spectrométrie atomique (absorption atomique ou émission à plasma). La concentration totale en chrome hexavalent est obtenue simplement par addition des deux résultats

Angerer et al. en 1987 ont réalisé une étude avec 103 travailleurs de l'industrie automobile (39 soudeurs à l'arc électrique avec électrodes enrobées d'un alliage à base de chrome MMA, 14 soudeurs à l'arc avec fil électrodes fusibles MIG et 50 exposés aux deux méthodes indépendamment) exposés au Cr VI sous forme de trioxyde de chrome (Cr 18%, Ni 10% et Mn 6 à 8 %). Les concentrations atmosphériques ont été mesurées individuellement à partir de prélèvements sur 1,8 à 5,2 heures. Les têtes de prélèvements étaient situées sous le masque de protection. La méthode d'analyse était spécifique des composés solubles (réaction au diphénylcarbazide). Les concentrations urinaires, plasmatiques et érythrocytaires de Cr ont été mesurées à partir de prélèvement réalisés en FP trois jours consécutifs. Les concentrations atmosphériques de CrO<sub>3</sub> pour les soudeurs MMA étaient comprises entre < 1 et 50 µg.m<sup>-3</sup> et la médiane était égale à 4 µg.m<sup>-3</sup>. Les concentrations atmosphériques de CrO<sub>3</sub> pour les soudeurs MIG étaient comprises entre < 1 et 80 µg.m<sup>-3</sup> et la médiane était égale à 10 µg.m<sup>-3</sup>. Les concentrations érythrocytaires de Cr n'étaient pas significativement différentes entre les 3 groupes de travailleurs. Les concentrations plasmatiques de Cr pour les soudeurs avec la méthode MMA étaient significativement inférieures aux deux autres groupes. Selon les auteurs, l'absorption du Cr VI au niveau pulmonaire étant plus importante que l'absorption des autres valences de chrome, les concentrations urinaires et plasmatiques de Cr retrouvées chez ces travailleurs résultent de l'absorption du Cr VI essentiellement.

Les auteurs rapportent plusieurs corrélations entre les concentrations urinaires, plasmatiques et érythrocytaires de Cr :

- $[Cr_u] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 9,78 [Cr_{ery}] (\mu\text{g.L}^{-1}) + 35,00 ; r = 0,398 \text{ et } p < 0,0001$
- $[Cr_{ery}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,27 [Cr_p] (\mu\text{g.L}^{-1}) - 1,4 ; r = 0,656 \text{ et } p < 0,0001$
- $[Cr_u] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 3,81 [Cr_p] (\mu\text{g.L}^{-1}) + 3,44 ; r = 0,747 \text{ et } p < 0,0001$

Les concentrations urinaires, plasmatiques et érythrocytaires de Cr sont présentées dans le tableau ci-dessous.

	Cr VI atmo (µg.m <sup>-3</sup> )	Cr érythrocytes (µg.L <sup>-1</sup> )	Cr plasma (µg.L <sup>-1</sup> )	Cr urines (µg.L <sup>-1</sup> )
	Moyenne arithmétique (écart type) Médiane (min - max)			
MMA n = 39	NR 4 (< 1 - 50)	1,18 (1,35) < 0,60 (< 0,60 - 5,40)	9,00 (7,81) 6,40 (2,20 - 38,80)	35,14 (40,11) 22,85 (7,00 - 191,90)
MIG n = 14	NR 10 (< 1 - 80)	1,44 (1,72) < 0,60 (< 0,60 - 5,00)	13,56 (12,34) 9,60 (2,60 - 43,10)	64,46 (65,31) 37,60 (9,60 - 229,40)
MMA ou MIG n = 50		2,51 (5,82) 0,75 (< 0,60 - 5,00)	14,70 (10,92) 12,25 (2,50 - 68,50)	59,67 (53,63) 40,00 (5,40 - 220,00)
Total n = 103		1,86 (4,21) < 0,60 (< 0,60 - 38,5)	12,39 (10,33) 9,00 (2,20 - 68,50)	51,19 (57,75) 32,50 (5,40 - 229,40)

Edme et al. (1997) ont réalisé une étude comprenant 116 soudeurs d'acier inoxydable, 30 soudeurs d'acier doux et 32 témoins non professionnellement exposés. Trois méthodes de soudage à l'arc étaient réalisées pour l'acier inoxydable, le soudage à l'arc électrique avec électrodes enrobées d'un alliage à base de chrome (MMA), soudage à l'arc avec fil électrodes fusibles (MIG) et le soudage à l'arc avec électrodes non fusibles (TIG pour *tungsten inert gas*). Concernant l'acier doux, seules les méthodes MMA et MIG étaient réalisées. Des prélèvements atmosphériques ont été réalisés individuellement pendant la journée de travail. Les concentrations atmosphériques en Cr VI ont été mesurées grâce à une méthode d'analyse spécifique du Cr VI (idem Rakhonen et al., 1983) et le Cr total a été dosé en spectrométrie d'émission à plasma induit. Des prélèvements urinaires et sanguins ont été réalisés en fin de poste pour le dosage du Cr. Les concentrations retrouvées sont les suivantes :

Cr VI atmo (soluble) (µg.m <sup>-3</sup> )	Cr total atmo (soluble) (µg.m <sup>-3</sup> )	Cr sang total (µg.L <sup>-1</sup> )	Cr plasma (µg.L <sup>-1</sup> )	Cr urines (µg.L <sup>-1</sup> )
--	---	--	------------------------------------	------------------------------------

	Moyenne arithmétique (écart type) (min - max)				
<b>Acier inoxydable</b>					
MMA <i>n</i> = 57	86 (145) (1 - 649)	201 (263) (16 - 1 328)	4,8 (2,4) NR	4,4 (2,8) NR	12,9 (2,8) NR
MIG <i>n</i> = 34	3,7 (10,8) (1 - 65)	185 (235) (13 - 1 200)	3,1 (1,8) NR	3,0 (1,8) NR	3,7 (2,5) NR
TIG* <i>n</i> = 21	2,4 (3,8) (1 - 16)	52 (72) (1 - 308)	2,2 (2,0) NR	1,9 (2,1) NR	2,1 (2,4) NR
<b>Acier doux</b>					
MMA <i>n</i> = 14	1 (0) (1 - 1)	8,1 (6) (1 - 20)	1,6 (2,1) NR	1,3 (2,2) NR	2,2 (2,1) NR
MIG <i>n</i> = 16	1 (0) (1 - 1)	7,3 (5,3) (1 - 18)	1,9 (2,6) NR	1,4 (3,0) NR	2,6 (2,5) NR

\* Tungsten inert gas

Une étude de Gube et al. (2013) porte sur 12 volontaires (âge moyen 22 ans, non-fumeurs) n'ayant jamais travaillé en présence de fumées de soudage. Les volontaires ont été exposés pendant 6 heures, à 3 concentrations de fumées de soudage (intervalle de 1 semaine entre chaque concentration d'exposition). Les concentrations de Cr VI étaient connues, soit  $0 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et  $7,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Des prélèvements urinaires et sanguins ont été réalisés en début et fin d'exposition. Il est à noter que la limite de détection pour les concentrations urinaires de Cr était égale à  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  et la limite de détection du Cr dans le sang (total) était égale à  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . A la fin de l'exposition, les concentrations urinaires chez les volontaires non exposés étaient en dessous de la limite de détection. Chez les volontaires exposés à 3 et  $7,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , les médianes des concentrations urinaires étaient respectivement de  $0,88$  et  $1,7 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $0,44$  et  $0,94 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine). Selon les auteurs, une exposition pendant 8 heures à  $7,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  de Cr VI pourrait entraîner une concentration urinaire de Cr égale à  $2,3 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (résultats extrapolés). La corrélation entre les concentrations urinaires de Cr et les concentrations atmosphériques de Cr VI correspond très bien à celle décrite par la Deutsche Forschungsgemeinschaft pour l'élaboration des concentrations EKA (Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe).

Une étude réalisée dans l'industrie aéronautique sur 16 travailleurs rapporte des concentrations atmosphériques très faibles de Cr VI mesurées individuellement sur demi-postes (4 heures) avec une méthode d'analyse spécifique du Cr VI (Gianello et al. 1998). La moyenne géométrique est égale à  $0,17 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ( $0,02$  à  $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Cette étude rapporte également des concentrations urinaires de Cr mesurées en fin de semaine et fin de poste, avec une moyenne géométrique égale à  $0,91 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  créat ( $0,16$  à  $7,75$ ). Aucune équation de régression n'est rapportée dans cette publication.

Une étude réalisée dans 25 entreprises allemandes suivies de 2007 à 2010 porte sur 241 soudeurs (cohorte Weldox) afin d'évaluer les niveaux d'exposition aux particules (Hoffmeyer et al., 2012 ; Lehnert et al., 2012), au Cr total (poussières inhalables et alvéolaires) (Weiss et al., 2013), l'évolution des concentrations dans le temps (Lehnert et al., 2013) et l'imprégnation des travailleurs (nickel, chrome et manganèse) (Weiss et al., 2013).

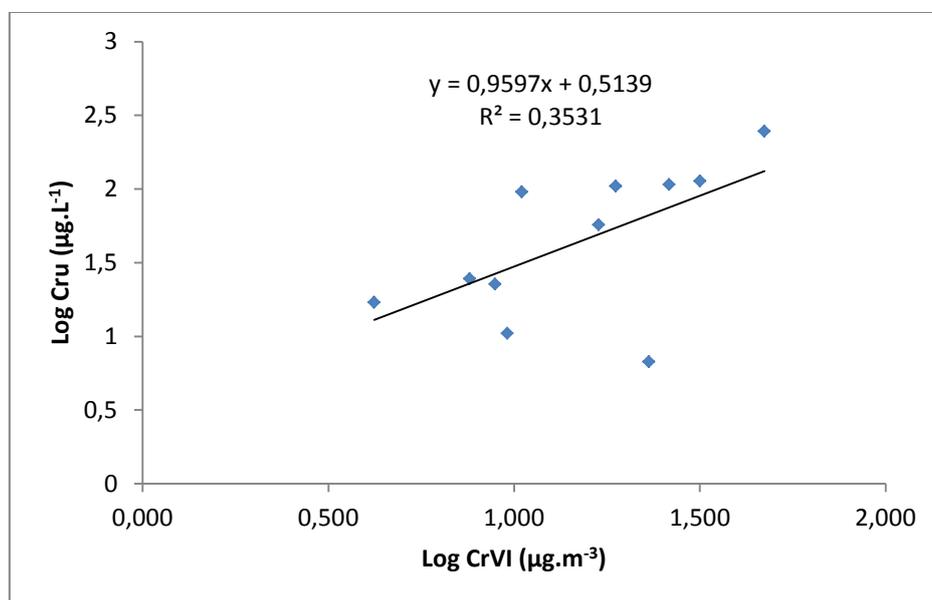
Les concentrations atmosphériques en CrVI n'étant pas spécifiquement mesurées dans cette étude, les résultats de cette cohorte ne sont pas exploitables dans le cadre de cette expertise.

## 4.2.2 Chromage

Lindberg et Vesterberg (1983) ont réalisés deux études en parallèle. Une première étude porte sur 8 travailleurs du chromage (âge moyen 33 ans, durée moyenne d'exposition 4,5 ans) suivis pendant 7 jours consécutifs. La seconde étude porte sur 91 travailleurs (âge moyen 36 ans, durée moyenne d'exposition 5 ans) exposés lors du chromage. Des prélèvements atmosphériques (limite de détection  $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) ont été réalisés individuellement pendant toute la durée du poste de travail (pendant 7 jours pour le premier groupe et 1 une journée pour le deuxième groupe) et des prélèvements urinaires ont été réalisés (avant et après chaque poste de travail pour le premier groupe et avant et après les deux premiers jours de la semaine pour le deuxième groupe). Les analyses des mesures atmosphériques ont été réalisées avec des méthodes spécifiques pour l'analyse du Cr VI et des mesures de Cr total ont également été réalisées. Dans la deuxième étude 75% des travailleurs étaient exposés en moyenne à des concentrations atmosphériques inférieures à  $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Les auteurs rapportent une bonne corrélation entre les concentrations atmosphériques de Cr VI et les concentrations urinaires de Cr. Une première analyse des corrélations ( $r = 0,6$ ) a été réalisée entre les concentrations urinaires de Cr en fin de poste du deuxième jour de travail et les concentrations atmosphériques sur toute la durée d'un poste de travail (le jour n'est pas forcément le même). Une seconde analyse des corrélations ( $r = 0,7$ ) a été réalisée de la même façon mais en excluant les travailleurs présentant une coloration des mains ou des avants bras qui indiquait une forte exposition par voie cutanée. Les auteurs rapportent une équation de corrélation telle que :

$$[\text{Cru}] (\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}) = 77 [\text{Cr VIa}] (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}) - 33$$

Une publication de Benova et al. (2002) présente les concentrations atmosphériques de Cr VI et les concentrations urinaires de Cr en fin de poste chez 15 travailleurs de l'industrie du chromage. Toutes les valeurs mesurées chez les travailleurs ont été rapportées par les auteurs, il a ainsi été possible de calculer une équation de corrélation entre ces concentrations.



**Figure 3 : relation entre les concentrations urinaires de Cr ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) et les concentrations atmosphériques de Cr VI, selon les données de Benova et al. (2002)**

Il est à noter que la corrélation est plus forte lorsque les données ne sont pas log-transformées ( $r = 0,7$  vs  $0,35$ ) mais que les résultats sont plus difficilement interprétables sur les données non log-transformées (l'ordonnée à l'origine serait égale à  $-13 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  de Cr urinaire). Dans cette étude, les concentrations atmosphériques sont relativement faibles alors que les concentrations urinaires en fin de poste sont relativement élevées indiquant une voie d'absorption du Cr par une autre voie que l'inhalation. Les prélèvements atmosphériques ont été réalisés individuellement sur toute la durée de la journée de travail (8h) et les prélèvements urinaires ont été réalisés en fin de poste

mais le jour de la semaine n'a pas été renseigné. La moyenne arithmétique des concentrations atmosphériques calculée à partir des données de la publication est de  $18 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et la moyenne arithmétique des concentrations urinaires calculée à partir des données de la publication est de  $73 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . L'équation de régression logarithmique entre les concentrations atmosphériques de Cr VI et les concentrations urinaires de Cr calculées à partir des données de la publication est telle que :

$$\text{Log}[\text{Cru}] (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}) = 0,96 \text{Log}[\text{Cr VIa}] (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}) + 0,5$$

Dans cette étude, la limite de détection du Cr atmosphérique total était de  $0,085 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Chen et al. (2002) ont mené une étude chez 57 travailleurs de l'industrie du chromage (27 pour le chromage décoratif et 30 pour le chromage dur). Il est à noter dans cette étude que l'absorption cutanée a été contrôlée par le port de gants et de tablier. Les auteurs ont rapporté une corrélation ( $r = 0,87$ ) entre les concentrations atmosphériques de Cr VI et les concentrations urinaires de Cr en fin de semaine et fin de poste en regroupant les mesures des deux secteurs, avec l'équation de régression suivante :

$$[\text{Cru}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ cr}) = 1,86 [\text{Cra}] (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}) - 0,21$$

Les auteurs ont également rapporté les corrélations calculées en séparant les mesures réalisées dans chaque groupe ( $r = 0,86$  pour le chromage dur et  $r = 0,81$  pour le chromage mince), avec les équations de régression suivantes :

$$\text{Placage} : [\text{Cru}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ cr}) = 1,75 [\text{Cra}] (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}) + 0,05$$

$$\text{Chromage dur} : [\text{Cru}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ cr}) = 1,86 [\text{Cra}] (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}) - 0,33$$

Les concentrations atmosphériques et urinaires sont rapportées dans le tableau ci-dessous. Il est à noter que la limite de détection dans cette étude était de  $2 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$  pour le Cr VI atmosphérique.

	Cr VI atmo (soluble) ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	Cr urines ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ cr}$ )
	Moyenne arithmétique (écart type) (min - max)	
Placage $n = 27$	1,9 (0,3 – 14,0)	3,4 (0,6 – 29,2)
Chromage dur $n = 30$	25,2 (4,4 – 96,0)	46,2 (7,7 – 187)

L'étude de Caglieri et al. (2006) citée précédemment présente une corrélation entre les concentrations urinaires de Cr et les concentrations atmosphériques de Cr ( $r = 0,48$ ). Les auteurs ne rapportaient pas les concentrations atmosphériques de Cr VI mais indiquaient que celui-ci représentait environ 70% des concentrations de Cr total mesurées.

Une étude de Goldoni et al. (2010) porte sur 14 travailleurs de l'industrie du chromage (âge moyen 38 ans) rapporte des corrélations entre les concentrations urinaires, plasmatiques et érythrocytaires de Cr ou les concentrations mesurées dans les condensats d'air exhalé. Les corrélations entre concentrations atmosphériques en CrVI et les concentrations urinaires en Cr n'étant pas étudiées, les résultats ne sont pas exploitables dans le cadre de cette expertise.

#### 4.2.3 Ensemble de secteurs

Une deuxième étude de Mutti et al. (1984) sur 137 travailleurs employés dans 7 industries différentes rapporte des corrélations entre les concentrations atmosphériques de Cr VI (moyennées sur 8 heures, méthode d'analyse spécifique) et des concentrations urinaires de Cr en fin de poste ou la différence entre les concentrations en début et fin de poste. Le jour de prélèvement n'est pas renseigné, il est cependant indiqué dans l'étude que les prélèvements

atmosphériques ont été réalisés individuellement ou par des systèmes d'échantillonnage stationnaires. Les auteurs ont exclu certaines mesures (travailleurs exposés au sulfate chromique  $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$ ) car les concentrations urinaires en DP étaient relativement élevées par rapport aux autres travailleurs. Les auteurs rapportent de fortes corrélations ( $r = 0,875$  et  $0,883$ ) entre les moyennes des concentrations atmosphériques de Cr VI et des concentrations urinaires de Cr en FP ou la différence des concentrations urinaires en DP et FP, à partir des moyennes calculées par secteur. Les auteurs ont rapporté une équation de régression entre les concentrations atmosphériques de Cr VI et les concentrations urinaires de Cr telle que :

$$[\text{Cru}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}) = 0,384 [\text{Cr VIa}] (\mu\text{g.m}^{-3}) + 10,62$$

$$\Delta[\text{Cru}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}) = 0,167 [\text{Cr VIa}] (\mu\text{g.m}^{-3}) + 3,88$$

Dans cette étude, la limite de détection du Cr VI atmosphérique n'est pas renseignée. Les concentrations sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	Cr VI atmo ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) Moyenne arithmétique (min-max)		Cr urinaire ( $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat) Moyenne arithmétique (écart-type)	
	Soluble		FP	Différence DP et FP
Soudeurs MMA n = 36	65 (10 – 152)		33,3 (6,9)	8,8 (3,8)
MIG n = 12	12 (3 – 35)		12,1 (4,9)	2,6 (1,3)
Chromage Dur n = 24	31 (4 – 146)		15,3 (9,5)	6,1 (3,1)
Décoratif n = 16	5 (0 – 31)		5,8 (4,2)	1,9 (1,5)
Industrie du chrome Dichromate de potassium n = 22	43 (8 – 212)		19,5 (10,1)	8,0 (6,4)
Sulfate chromique n = 15	6 (2 – 23)		16,7 (12,5)	6,4 (4,8)
Peinture (pigments à base de chrome) n = 12	Non renseigné		13,2 (10,4)	1,3 (1,2)

### 4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats

CHROME URINAIRE	
Traitement médicamenteux	NR
Prise alimentaire	L'apport alimentaire riche en Cr III peut influencer les concentrations urinaires de Cr (bière, cidre, coquillages)
Tabac	Cocker et al. (2006), ne trouvent pas d'influence significative de la consommation tabagique sur les concentrations urinaires de Cr chez les travailleurs de l'étude (150 échantillons, 11 travailleurs, moyenne des concentrations urinaires $2,82 \mu\text{mol.mol}^{-1}$ de créatinine). Par contre, selon De Flora (2000), les fumeurs présentent souvent des concentrations de Cru plus élevées que les non-fumeurs, élévation qui serait attribuée à la fois à une augmentation de rétention des particules dans les bronches chez les fumeurs et à une plus grande capacité de réduction du Cr VI. En effet, De Flora et al. (1997) rapportent que, comme d'autres cellules des poumons, les PAM (Pulmonary Alveolar Macrophages) des fumeurs présentent une capacité de

	réduction du Cr VI plus grande que chez les non-fumeurs.
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Polymorphisme génétique affectant la vitesse de réduction du Cr VI en Cr III Selon Cocker et al. (2006) les concentrations urinaires de Cr sont soumises à de grandes variations intra et interindividuelles Le port de prothèses métalliques entraîne une augmentation significative des concentrations urinaires de Cr L'âge (Fréry et al., 2011)
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	Cr III
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Les particules les plus petites peuvent être plus facilement réduites au niveau du poumon Défaut d'hygiène La nature des composés du Cr VI influence l'absorption de celui-ci entraînant des variabilités de concentration des IBE du Cr
Activité physique, effort	NR
Fréquence et durée de l'exposition	Accumulation possible au cours de la semaine

## 4.4 Modalités de prélèvement

### 4.4.1 Moment du prélèvement

Les études de terrain rapportent des mesures de Cru en fin de poste de travail et le plus souvent en fin de semaine. Le FIOH (2012), l'IRSST (2012) et l'ACGIH (2004) recommandent de réaliser les prélèvements en fin de poste et en fin de semaine. La durée nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations urinaires n'est pas renseignée dans la littérature mais il ne semble pas que le Cr s'accumule dans les urines (données de terrain). Il est rapporté dans le document de l'IRSST (2012) que les cinétiques de distribution et d'élimination du chrome sont affectées par l'exposition de la journée de travail et aussi par l'exposition des années précédentes. Les mesures reflètent l'exposition des jours précédents ainsi que l'exposition à long terme.

En plus des prélèvements en fin de semaine et fin de poste, l'ACGIH propose de réaliser des prélèvements en début et fin de poste afin d'évaluer la différence entre les concentrations. Ce qui, selon eux, permet d'éliminer les expositions qui seraient d'autres origines que professionnelles. Mais, compte tenu de la VLEP-8h de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , les études de terrain disponibles ne permettent pas de quantifier cette différence.

### 4.4.2 Méthodes de prélèvement

Les prélèvements ne nécessitent pas de matériel particulier. Le matériel habituel peut être utilisé (tubes polypropylène) (UCL, 2012). Ils doivent en revanche être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains de manière à limiter le risque de contamination des échantillons.

### 4.4.3 Conservation, transport des prélèvements

Les échantillons urinaires peuvent être conservés à 4°C à condition que l'analyse ait lieu le plus rapidement, le délai de conservation peut aller jusqu'à 15 jours (FIOH, 2012 ; UCL, 2012). Le FIOH (2012) recommande de ne pas ajouter de conservateurs aux échantillons.

## 5 Biométrie

CHROME URINAIRE					
Contrôle qualité interlaboratoire		Institute and out-patient clinic for occupational, social and environmental medicine of the University Erlangen-Nuremberg (Allemagne) : G-EQUAS Institut national de santé publique du Québec, Centre de toxicologie : PCI			
Technique d'analyse	Limite de détection Limite de quantification	Fidélité	Justesse	Etalon de référence	Référence bibliographique
Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-Four)	LD : 0,5 µg.L <sup>-1</sup> (tubes standards) LD : 0,1 µg.L <sup>-1</sup> (tubes de graphite)	Ecart-type = 0,5 µg.L <sup>-1</sup> (entre 5,9 et 50,7 µg.L <sup>-1</sup> )	NR	Solution standard de dichromate de potassium à 0,1 g de chrome	Fleischer (2012)
Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS)	LD : 5 nmol.L <sup>-1</sup>	Intra-journalière < 3% SD Inter-journalière < 7% SD A 380 nmol.L <sup>-1</sup>	NR	NR	HSL (2013)

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

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

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de relation dose-effet entre les concentrations de Cr urinaire et l'effet critique retenu par le CES VLEP pour calculer des niveaux de risque (le cancer du poumon).

Les oxydations de l'ADN et la formation de pontages entre deux brins d'ADN ou entre l'ADN et certaines protéines s'intègrent dans le continuum entre l'exposition au Cr VI et son potentiel génotoxique au niveau pulmonaire comme le souligne l'ATSDR. Les mécanismes de réparation de ces dommages et les types de mutations qu'ils peuvent générer restent encore méconnus chez l'Homme. Il n'est pas possible de réaliser une analyse quantitative des données pour conduire à l'évaluation d'une relation dose-réponse s'appuyant sur ce type de mécanismes moléculaires.

Des études permettent de calculer des concentrations urinaires de Cr en fonction des concentrations atmosphériques de Cr VI. Il est alors possible de calculer, de façon indirecte, des excès de risque individuel associés aux concentrations urinaires de Cr. Cette approche est donc considérée comme la plus pertinente.

Les calculs de concentrations urinaires de Cr ont été réalisés en utilisant la valeur limite d'exposition fixée à  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  applicable au 1<sup>er</sup> juillet 2014 (Décret du 9 mai 2012) comme concentration atmosphérique de référence. Les résultats des calculs des concentrations urinaires de Cr à partir des concentrations atmosphériques de Cr VI (équation de régression) sont présentés dans le Tableau 3. Il est à noter que les calculs du CES VLEP indiquent qu'une concentration atmosphérique de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  correspond au risque de survenue d'un cancer de poumon additionnel pour 100 travailleurs exposés 8 heures par jour pendant 40 ans.

La plupart des études de terrain, et en particulier pour ce qui concerne les expositions aux fumées de soudage, ont été réalisées pour des expositions anciennes très élevées et des capacités analytiques ne permettant pas de mesurer des concentrations atmosphériques au niveau de la VLEP-8h ( $1 \mu\text{g.mg}^{-3}$ ) fixée en 2012. Les concentrations urinaires de Cr calculées dans le domaine des faibles concentrations de Cr atmosphérique à partir de ces relations donnent des valeurs largement supérieures à celles qui sont observées chez des professionnels non-exposés aux composés du chrome hexavalent ou en population générale (Tola et al., 1977 ; Rahkonen et al., 1983 ; Mutti et al., 1984 ; Mutti et al., 1979).

Par ailleurs, dans l'étude sur volontaires de Gube et al. (2013) la concentration de Cr urinaire calculée pour des concentrations de Cr atmosphérique de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  est inférieure à la limite de détection renseignée dans l'étude. Dans cette étude, les personnes exposées n'étaient pas des travailleurs du secteur du chrome et présentaient des concentrations urinaires qui semblent faibles comparativement à leurs expositions. En effet, il est à noter qu'il s'agit ici d'une seule exposition et non d'expositions chroniques comme on peut le voir en milieu professionnel.

Les résultats de l'étude de Caglieri et al. (2006) sont difficilement interprétables dans la mesure où seules les concentrations atmosphériques de Cr total ont été rapportées<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> Il a été calculé que la concentration urinaire de Cr correspondant à une exposition à  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  de CrVI serait comprise entre 5,75 et 6,5  $\mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine. Le calcul a été effectué en considérant :

- soit que tout le Cr urinaire proviendrait d'une exposition au Cr VI :  $\text{Log}[\text{Cru}] = 0,34 \text{Log}(1) + 0,76 \rightarrow [\text{Cru}] = 5,75 \mu\text{g.g}$  de créatinine

Deux études ont été réalisées avec des capacités analytiques plus performantes, permettant d'extrapoler des concentrations urinaires à partir de la VLEP ( $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) en restant dans le domaine de validité des méthodes utilisées (Lindberg et al., 1983 ; Chen et al. 2002). Les concentrations de Cr urinaire calculées à partir de ces deux études sont comprises entre  $2,3$  et  $2,5 \mu\text{g.L}^{-1}$  ( $1,6$  et  $1,8 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine), avec une moyenne de  $2,4 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour une exposition à la VLEP de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Il n'a pas été jugé pertinent de retenir l'étude de Benova et al. (2002) dans la mesure où les concentrations atmosphériques de Cr VI rapportées dans cette étude n'incluent pas la concentration de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  dans leur intervalle.

Cependant la question de la nature des expositions concernées par la relation identifiée entre les concentrations atmosphériques et les concentrations de Cr urinaire peut se poser.

**En effet, il est évident que cette relation a été identifiée pour un type de secteur industriel, le secteur du chromage, où le CrVI a été mesuré et n'est pas applicable à l'ensemble des secteurs du Cr où les travailleurs ne sont pas exposés aux mêmes composés (expositions conjointes au CrVI et CrIII).**

**Il est proposé de retenir la valeur de  $2,5 \mu\text{g.L}^{-1}$  ( $1,8 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine) pour la VLB du Cr urinaire en fin de semaine et fin de poste et de ne recommander l'application de cette valeur qu'à des expositions aux composés du CrVI.**

**En cas d'expositions mixtes (CrIII et CrVI) et compte tenu de la contribution des expositions du CrIII au Cr urinaire, des mesures urinaires pourront être réalisées mais devront être interprétées à la lumière des niveaux respectifs des concentrations atmosphériques des différents composés du Cr.**

L'étude française ENNS, en population générale, peut être retenue pour définir une valeur biologique de référence :

- les conditions de dosage du chrome sont bien renseignées ;
- la population suivie inclut quasiment 2 000 personnes ;
- la population suivie est française.

La concentration de chrome dans les urines, correspondant au 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution dans cette étude est de  $0,65 \mu\text{g.L}^{-1}$  ou  $0,54 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine (Fréry et al., 2011).

La valeur biologique de référence retenue pour le chrome urinaire est de  **$0,65 \mu\text{g.L}^{-1}$  ou  $0,54 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine.**

**Tableau 3 : synthèse des concentrations de Cru, calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques (NR : non renseigné)**

Concentration Cr VI atmosphérique ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) moy (min – max)	Concentration Cu urinaire moy (min – max)	Equation reliant l'exposition aux concentrations de l'IBE (moment de prélèvement)	Concentrations de Cru pour $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ (VLEP-8h)	Référence
Chromage				
NR [0,2 à 20]	NR	$[\text{Cru}] (\text{nmol.L}^{-1}) = 77 [\text{Cr VIa}] (\mu\text{g.m}^{-3}) - 33$ $n = 57 ; r = 0,71$ Prélèvements atmosphériques toute la durée du poste de travail (jour NR) Prélèvements urinaires en fin de poste le deuxième jour de travail	$2,3 \mu\text{g.L}^{-1}$ ( $1,6 \mu\text{g.g}^{-1}$ cr)	Lindberg et al. (1983)

- soit que l'excrétion urinaire du Cr III et du Cr VI est égale et que la proportion de Cr VI par rapport au Cr total dans l'atmosphère de travail est de 70%. La concentration atmosphérique calculée pour le Cr total, en considérant une concentration atmosphérique de Cr VI de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ , est alors de  $1,43 \mu\text{g.m}^{-3}$  :  $\text{Log}[\text{Cru}] = 0,34 \text{Log}(1,43) + 0,76 \rightarrow [\text{Cru}] = 6,5 \mu\text{g.g}^{-1}$  de créatinine

		Cr VI atmosphérique : LD = 0,2 µg.m <sup>-3</sup> Cru : LD = 0,25 µg.L <sup>-1</sup>		
(MA) 18 [4,2 – 47]	(MA) 73 µg.L <sup>-1</sup> [6,7 – 245,6]	Log[Cru] (µg.L <sup>-1</sup> ) = 0,96 Log[Cr VIa] (µg.m <sup>-3</sup> ) + 0,5 n=15 ; r = 0,35  Prélèvements en fin de poste (jour NR) Prélèvements atmosphériques toute la durée du poste de travail (jour NR)  Cr total atmosphérique : LD = 0,08 µg.m <sup>-3</sup> (pas d'information sur la LD pour le Cr VI) Cru : LD non renseignée	3,2 µg.L <sup>-1</sup> (2,3 µg.g <sup>-1</sup> cr)	Benova et al. (2002)
(MA) 1,9 [0,3 – 14,0]	(MA) 3,4 µg.g <sup>-1</sup> cr [0,6 – 29,2]	Chromage décoratif : [Cru] (µg.g <sup>-1</sup> cr) = 1,75 [Cra] (µg.m <sup>-3</sup> ) + 0,05 n=27 ; r = 0,86  Prélèvements atmosphériques réalisés durant toute la journée de travail Prélèvements urinaires réalisés en fin de semaine et fin de poste  Cr VI soluble atmosphérique : LD = 2 ng.m <sup>-3</sup> Cru : LD = 0,2 ng.L <sup>-1</sup>  Port EPI précisé	1,8 µg.g <sup>-1</sup> cr (2,5 µg.L <sup>-1</sup> )*	
(MA) 25,2 [4,4 – 96]	(MA) 46,2 µg.g <sup>-1</sup> cr [7,7 – 187]	Chromage dur : [Cru] (µg.g <sup>-1</sup> cr) = 1,86 [Cra] (µg.m <sup>-3</sup> ) - 0,33 n= 30 ; r <sup>2</sup> = 0,81  Prélèvements atmosphériques réalisés durant toute la journée de travail Prélèvements urinaires réalisés en fin de semaine et fin de poste  Cr VI soluble atmosphérique : LD = 2 ng.m <sup>-3</sup> Cru : LD = 0,2 ng.L <sup>-1</sup>  Port EPI précisé	1,5 µg.g <sup>-1</sup> cr (2,1 µg.L <sup>-1</sup> )*	Chen et al. (2002)
Chromage décoratif + dur		[Cru] (µg.g <sup>-1</sup> cr) = 1,86 [Cra] (µg.m <sup>-3</sup> ) - 0,21 n = 57 ; r = 0,86  Prélèvements atmosphériques réalisés durant toute la journée de travail Prélèvements urinaires réalisés en fin de semaine et fin de poste  Cr VI atmosphérique : LD = 2 ng.m <sup>-3</sup> Cru : LD = 0,2 ng.L <sup>-1</sup>  Port EPI précisé	1,7 µg.g <sup>-1</sup> cr (2,4 µg.L <sup>-1</sup> )*	

\* concentrations calculées en prenant une concentration urinaire par défaut de 1,4 g/L pour la créatinine (Bader et al. 2012 ; Cocker et al. 2011) ; MA : moyenne arithmétique ; NR : non renseigné

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

Compte-tenu de l'usage et des données de cinétique, il est recommandé de réaliser des prélèvements en fin de semaine et en fin de poste de travail. Ces mesures reflétant l'exposition des jours précédents ainsi que l'exposition à long terme. Le matériel de prélèvement habituel peut être utilisé en prenant les précautions nécessaires afin d'éviter de contaminer les échantillons (hors du lieu de travail, après une douche au mieux).

En plus des prélèvements en fin de semaine et fin de poste, l'ACGIH propose de réaliser des prélèvements en début et fin de poste afin d'évaluer la différence entre les concentrations. Ce qui, selon eux, permet d'éliminer les expositions qui seraient d'autres origines que professionnelles. Mais, compte tenu de la VLEP-8h de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , les études de terrain disponibles ne permettent pas de quantifier cette différence.

Les échantillons pourront être conservés jusqu'à 15 jours à 4°C mais aucun conservateur ne doit être ajouté aux prélèvements.

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

Un apport alimentaire riche en Cr III et peut-être le tabagisme, pourraient influencer les concentrations urinaires de Cr (bière, cidre, coquillages).

## 7 Conclusions

Les valeurs biologiques proposées pour le suivi de l'exposition au chrome hexavalent sont :

### **Chrome urinaire :**

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h ( $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) : **2,5  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ou 1,8  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créatinine (fin de semaine)**

**Cette valeur ne s'applique qu'aux expositions au CrVI dans le secteur du chromage**

Valeur biologique de référence : **0,65  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ou 0,54  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de créat**

## 8 Bibliographie

- ACGIH. (2004). Chromium (VI), water soluble fume in 'Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices'. 7th ed. (American Conference of Industrial Hygienists: Cincinnati, United States). 9 p.
- Anses. (2010). Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les composés du chrome hexavalent. (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail: Maisons-Alfort, France). 95 p.
- Angerer J, Amin W, Heinrich-Ramm R, et al. (1987). Occupational chronic exposure to metals: I. Chromium exposure of stainless steel welders biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health*. 59:503-512.
- ATSDR. (2012). Toxicological Profile for chromium. (Agency for toxic substances and disease registry: Atlanta, United States). 610 p.
- Bader M, Messerer P, Will W. (2012). Urinary creatinine concentrations in an industrial workforce and comparison with reference values of the general population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 Aug 7.
- Baranowska-Dutkiewicz B. (1981). Absorption of hexavalent chromium by skin in man. *Arch Toxicol*. 47(1):47-50.
- Benova D, Hadjidekova V, Hristova R, et al. (2002). Cytogenetic effects of hexavalent chromium in Bulgarian chromium platers. *Mutat Res*. 514:29-38.
- Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. (2010). Italian network for human biomonitoring of metals: preliminary results from two Regions. *Ann Ist Super Sanita*. 46(3):259-265.
- Bolt HM and Lewalter J. (1994). Alkali chromates (Cr(VI)) in 'BAT Value Documentation, 1994'. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 188–203.
- Caglieri A, Goldoni M, Acampa O, et al. (2006). The effect of inhaled chromium on different exhaled breath condensate biomarkers among chrome-plating workers. *Environ Health Perspec*. 114(4):542-546.
- Chen, JH, Guo YL, Tsai PJ, Su LF. (2002). Use of inhalable Cr+6 exposures to characterize urinary chromium concentrations in plating industry workers. *J Occup Health*. 44: 46-52.
- Cocker J, Morton J, Warren N, et al. (2006). Biomonitoring for chromium and arsenic in timber treatment plant workers exposed to CCA treated wood preservatives. *Ann Occup Hyg*. 50(5):517-525.
- Cocker J, Mason HJ, Warren ND, Cotton RJ. (2011). Creatinine adjustment of biological monitoring results. *Occup Med (Lond)*. 61(5):349-353.
- Corbett GE, Finley BL, Paustenbach DJ, et al. (1997). Systemic uptake of chromium in human volunteers following dermal contact with hexavalent chromium (22 mg/L). *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 7(2):179-189.
- Costa M., and Klein CB. (2006). Toxicity and carcinogenicity of chromium compounds in humans: Critical Reviews in Toxicology. 36(2): 155-163.
- Costa M, Zhitkovich A, Taioli E, Toniolo P. (1993). Preliminary report on a simple new assay for DNA-protein cross-links as a biomarker of exposures experienced by welders. *J Toxicol Environ Health*. 40(2-3):217-222.
- Costa M, Zhitkovich A, Toniolo P, et al. (1996). Monitoring human lymphocytic DNA-protein cross-links as biomarkers of biologically active doses of chromate. *Environ Health Perspect*. 104 Suppl 5:917-919.

- De Flora S, Camoirana A, Bagnasco M, et al. (1997). Estimates of the chromium(VI) reducing capacity in human body compartments as a mechanism for attenuating its potential toxicity and carcinogenicity. *Carcinogenesis*. 18(3):531-537.
- De Flora S. (2000). Threshold mechanisms and site specificity in chromium(VI) carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 21(4):533-541.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. (2012). BAR, in List of MAK and BAT Values 2012: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Wiley-VCH: Weinheim, Ge.
- Edme JL, Shirali P, Mereau M, et al. (1997). Assessment of biological chromium among stainless steel and mild steel workers in relation to welding processes. *Int Arch Occup Environ Health*. 70:237-242.
- Fleischer M. (2012). Chromium [Biomonitoring Methods, 1988]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 97–115.
- Finley BL, Kerger BD, Dodge DG, et al. (1997). Human Ingestion of Chromium (VI) in Drinking Water: Pharmacokinetics Following Repeated Exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 142:151-159.
- FIOH. (2012). Biomonitoring of exposure to chemicals – Guideline for specimen collection 2011-2012. (Finnish Institute of Occupational Health: Helsinki, Finland). 64 p.
- Franchini I, Mutti A. (1988). Selected toxicological aspects of chromium(VI) compounds. *Sci Total Environ*. 71(3):379-87.
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, et al. (2011). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement – Tome 1. (Institut de veille sanitaire: Saint-Maurice, France). 151 p.
- Gianello G, Masci O, Carelli G, et al. (1998). Occupational exposure to chromium—An assessment of environmental pollution levels and biological monitoring of exposed workers. *Ind Health*. 36:74-77.
- Gube M, Brand P, Schettgen T, et al. (2013). Experimental exposure of healthy subjects with emissions from a gas metal arc welding process-part II: biomonitoring of chromium and nickel. *Int Arch Occup Environ Health*. 86:31-37.
- Handbook of Chemistry and Physics, Editor David R. LIDE, (CRC). Une version électronique est disponible sur le site <http://www.hbcnpnetbase.com/welcome.asp>
- Huang Y, Chen C, Sheu J, et al. (1999). Lipid peroxidation in workers exposed to hexavalent chromium. *J Toxicol Environ Health, A*. 56:235-247.
- HSL. (2013). Guidance sheet for: Method for Chromium in Urine. Available on website <http://www.hsl.gov.uk/online-ordering/analytical-services-and-assays/biological-monitoring/bm-guidance-values.aspx> consulted 07-03-2013
- IARC. (2012). A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. In 'IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 100C'. 501 p. (International Agency for Research on Cancer: Lyon, fr).
- IFA. (2012). Cobalt. In 'GESTIS – International limit values for chemical agents'. (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung: Sankt Augustin, Germany). Available on website [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/limit\\_values/index.jsp](http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/limit_values/index.jsp) consulted 08/08/2012.
- INRS. (2012). Chrome et ses composés. In 'Base Biotox'. (Institut National de Recherche et de Sécurité: Paris, France). Available on website <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html> consulted 15/03/2013.
- IRSST. (2012). Guide de surveillance biologique de l'exposition. 7th ed. (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé: Montréal, Québec). 107 p.
- Kalahasthi RB, Rao RH, Murthy RB, et al. (2006). Effect of chromium(VI) on the status of plasma lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in chromium plating workers. *Chem Biol Interact*. 164(3):192-199.

- Kerger BD, Finley BL, Corbett GE, et al. (1997). Ingestion of chromium(VI) in drinking water by human volunteers: Absorption, distribution, and excretion of single and repeated doses. *J Toxicol Environ Health*. 50:67-95.
- Kerger BD, Paustenbach DJ, Corbett GE, et al. (1996). Absorption and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans following ingestion of a bolus dose in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol*. 141:145-158.
- Kuo HW, Lai JS, Lin TI. (1997a). Concentration and size distribution of airborne hexavalent chromium in electroplating factories. *Am Ind Hyg Assoc J*. 58: 29-33.
- Kuo HW, Lai JS, Lin TI. (1997b). Nasal septum lesions and lung function in workers exposed to chromic acid in electroplating factories. *Int Arch Occup Environ Health* 70: 272-276.
- Kuo HW and Wu ML. (2002). Effects of chromic acid exposure on immunological parameters among electroplating workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002 Mar;75(3):186-190.
- Lindberg E, Vesterberg O. (1983). Monitoring exposure to chromic acid in chromeplating by measuring chromium in urine. *Scand J Work Environ Health* 9:333-340.
- Lukanova A, Toniolo P, Zhitkovich A, et al. (1996). Occupational exposure to Cr(VI): comparison between chromium levels in lymphocytes, erythrocytes, and urine. *Int Arch Occup Environ Health*. 69(1):39-44.
- Lumens ME, Ulenbelt P, Géron HM, et al. (1993). Hygienic behaviour in chromium plating industries. *Int Arch Occup Environ Health*. 64(7):509-14.
- Liu CS, Kuo HW, Lai JS, et al. (1998). Urinary N-acetyl-B-glucosaminidase as an indicator of renal dysfunction in electroplating workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 71:348-352.
- Miksche LW, Lewalter J. (1997). Health surveillance and biological effect monitoring for chromium exposed workers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 26:S94-S99.
- Mutti A, Cavatorta A, Borghi L, et al. (1979). Distribution and urinary excretion of chromium: Studies on rats after administration of single and repeated doses of potassium dichromate. *Med Lav*. 3:171-179.
- Mutti A, Pedroni C, Arfini G, et al. (1984). Biological monitoring of occupational exposure to different chromium compounds at various valency states. *Int J Environ Anal Chem*. 17(1):35-41.
- Nagaya T, Ishikawa N, Hata H, et al. (1994). Early renal effects of occupational exposure to low-level hexavalent chromium. *Arch Toxicol*. 68(5):322-324.
- O'Flaherty EJ, Kerger BD, Hays SM, et al. (2001). A physiologically based model for the ingestion of chromium(III) and chromium(VI) by humans. *Toxicol Sci*. 60:196-213.
- OSHA. (2006). Occupational exposure to hexavalent chromium. Final rule: Federal Register, v. 71, no. 39, p. 10099-10385.
- Paustenbach DJ, Hays SM, Brien BA, et al. (1996). Observation of steady state in blood and urine following human ingestion of hexavalent chromium in drinking water. *J Toxicol Environ Health*. 49:453-461.
- Rahkonen E, Junttila ML, Kalliomäki PL, et al. (1983). Evaluation of biological monitoring among stainless steel welders. *Int Arch Occup Environ Health*. 52(3):243-255.
- Scheepers PT, Heussen GA, Peer PG, et al. (2008). Characterisation of exposure to total and hexavalent chromium of welders using biological monitoring. *Toxicol Lett*. 178(3):185-190.
- Singh J, Pritchard DE, Carlisle DL, et al. (1999). Internalization of carcinogenic lead chromate particles by cultured normal human lung epithelial cells: formation of intracellular lead-inclusion bodies and induction of apoptosis. *Toxicol Appl Pharm*. 161: 240–248.
- Taioli E, Zhitkovich A, Kinney P, et al. (1995). Increased DNA-protein crosslinks in lymphocytes of residents living in chromium-contaminated areas. *Biol Trace Elem Res*. 50(3):175-180.

Tola S, Kilpio J, Virtamo M, et al. (1977). Urinary chromium as an indicator of the exposure of welders to chromium. *Scand J Work Environ Health*. 3:192-202.

UCL. (2012). Chrome: urine. In 'Monitoring biologique de l'exposition aux substances industrielles'. (UCL, Unité de Toxicologie Industrielle et de Médecine du Travail: Brussels, Belgium). Available on website [http://www.toxi.ucl.ac.be/cr\\_u.htm](http://www.toxi.ucl.ac.be/cr_u.htm) consulté le 15/03/2013.

US EPA. (1998). Toxicological Review of Hexavalent Chromium. Washington D.C., US Environmental Protection Agency.

Verschoor MA, Bragt PC, Herber RFM, et al. (1988). Renal function of chrome-plating workers and welders. *Int Arch Environ Health* 60: 67-70.

Wise SS, Elmore LW, Holt SE, et al. (2004). Telomerase-mediated lifespan extension of human bronchial cells does not affect hexavalent chromium-induced cytotoxicity or genotoxicity. *Mol Cell Biochem*. 255: 103–111.

Wise SS, Holmes AL, Wise JP Sr. (2008). Hexavalent chromium-induced DNA damage and repair mechanisms. *Rev Environ Health*. 23(1):39-57.

Wise Sr. JP, Wise SS, Little JE. (2002). The cytotoxicity and genotoxicity of particulate and soluble hexavalent chromium in human lung cells. *Mutat Res*. 517:221–229.

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 » le 16 décembre 2014.

Au nom des experts du CES

**Le président du CES**

---

# ANNEXES

---

## Annexe 1 – Rappel

En fonction de leurs propriétés physico-chimiques, les particules peuvent pénétrer plus ou moins profondément dans le tractus respiratoire. Seule une proportion des particules peut être inhalée (fraction inhalable) et se déposer au niveau du tractus respiratoire : 3 catégories ont été numériquement définies en modélisant le dépôt des particules dans les voies respiratoires lors de la respiration :

- les particules de diamètre aérodynamique inférieur à  $100\ \mu\text{m}$  correspondent à la fraction inhalable, les plus grosses (diamètre aérodynamique supérieur à  $15\ \mu\text{m}$ ) se déposent presque totalement au niveau des voies aériennes supérieures (nez, pharynx, larynx) ;
- les particules de diamètre aérodynamique inférieur à  $10\ \mu\text{m}$  correspondent à la fraction thoracique, ces particules, plus fines, ont la capacité de se déposer au niveau de l'arbre trachéo-bronchique et alvéolaire ;
- les particules de diamètre aérodynamique inférieur à  $4\ \mu\text{m}$  correspondent à la fraction alvéolaire, ont la capacité à pénétrer jusqu'aux alvéoles pulmonaires et aux bronchioles (fraction alvéolaire).

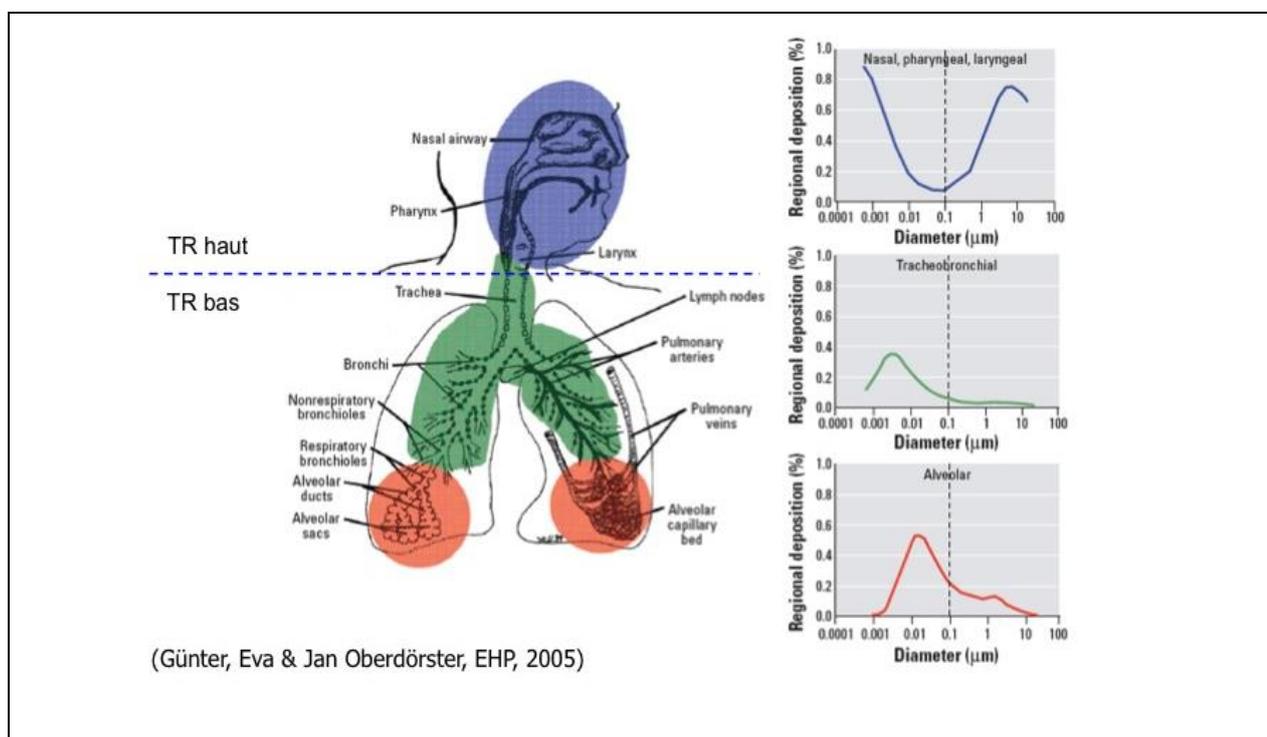


Figure 3 : Distributions du dépôt des particules après inhalation en fonction des tailles de particules

## Annexe 2 - Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 28/04/2014 au 30/06/2014.

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

- Société DCX Chrome

### Annexe 3 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
11/10/2013	01	Première version
16/12/2014	02	Modifications suite à la consultation : ajouts pour signaler la procédure de consultation





Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) / [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)