

Surveillance biologique de l'exposition

La surveillance biologique est une méthode de choix pour la mesure de l'exposition aux éthers de glycol. En effet, les éthers de glycol pénètrent la peau rapidement et une estimation de l'exposition basée sur des mesures de l'air sous-estime donc la dose absorbée. Ce biais est bien évidemment dépendant des conditions d'exposition spécifiques.

Dans le présent document, seule la surveillance biologique comme marqueur de l'exposition sera considérée. Peu d'études existent concernant les marqueurs d'effet qui ne seront pas traités ici.

L'utilisation de la surveillance biologique comme marqueur d'exposition pré-suppose une bonne connaissance des relations entre celle-ci et les taux biologiques de la substance mère ou de ses métabolites. C'est pourquoi la plupart des études chez l'homme concernant la surveillance biologique des éthers de glycol sont des études toxicocinétiques. L'objectif de ce document est de faire un bilan des connaissances toxicocinétiques disponibles chez l'homme, et de voir si elles sont applicables à une surveillance biologique de l'exposition aux éthers de glycol. Les éthers de glycol étudiés chez l'homme sont présentés dans le tableau I.

Tableau I : Ethers de glycol pour lesquels des données de surveillance sont disponibles chez l'homme

Dérivés de l'éthylène glycol	EGME, EGEE(A), EGBE(A)
Dérivés du propylène glycol	2PG1ME(A), 2PG1EE, 1PG2EE, 1PG2MEA
Métabolites	MAA, EAA, BAA, EPA, MPA

Données toxicocinétiques obtenues chez des volontaires

EGME

La rétention pulmonaire de l'EGME est de 76 %. Après absorption, l'EGME est métabolisé en acide méthoxyacétique (MAA). Le MAA est excrété dans l'urine de façon non-conjuguée avec une demi-vie de 77,1 h et représente 85,5 % de la dose absorbée (Groeseneken, 1989).

EGEE, EGEEA

La rétention pulmonaire de l'EGEE (64 %) est très légèrement inférieure à celle de l'EGME. Son métabolisme aboutit à la formation d'acide éthoxyacétique (EAA), qui est éliminé dans l'urine avec une demi-vie estimée en premier lieu à 23,6 h puis à 42 h par les mêmes auteurs (Groeseneken et coll., 1986b, 1988). L'EAA dans l'urine n'est pas conjugué. L'EGEE est aussi inchangé, expiré en faible quantité (0,4 % de la dose absorbée dans l'air). L'absorption et le métabolisme sont proportionnels à la concentration d'exposition dans la gamme 2,5 à 10 ppm.

Mise à part la rétention pulmonaire, l'EGEEA se comporte de façon assez similaire à l'EGEE. Il est aussi métabolisé en EAA qui se retrouve dans l'urine. À noter que deux maxima d'excrétion inexplicables sont observés dans les courbes d'élimination (Groeseneken et coll., 1986b, 1988).

EGBE

La rétention pulmonaire de l'EGBE est plus faible que pour les éthers de glycol décrits précédemment (57 %). Ceci s'explique par une absorption sur les muqueuses. Le métabolisme conduit à la formation de l'acide butoxyacétique (BAA) qui est excrété dans l'urine avec une demi-vie de 5,8 h. Cette excrétion est fortement variable d'un individu à l'autre et représente entre 17 % et 55 % de la dose absorbée (Johanson, 1986). Des travaux plus récents ont montré, chez des travailleurs, qu'une partie du BAA est excrétée sous forme conjuguée avec la glutamine, ce qui pourrait expliquer la variabilité et le faible rendement de l'excrétion urinaire du BAA libre (Rettenmeir, 1993 ; Sakai, 1933, 1994). L'étude de l'exposition cutanée à l'EGBE liquide a montré que cette voie est importante. Le fait de tremper quatre doigts dans l'EGBE pur pendant 2 heures correspond à une exposition de même durée à 20 ppm (Johanson et coll., 1988). Par ailleurs, dans le cas de solutions aqueuses d'EGBE, des travaux chez le rat ont montré que l'absorption cutanée n'est pas proportionnelle à la concentration. Elle est identique à 5 %, 10 %, 20 % et 100 %, mais elle double à 40 % et 80 %. L'eau facilite donc la pénétration de l'EGBE (Johanson, 1988). L'absorption cutanée de vapeur d'EGBE a été étudiée en exposant des volontaires soit uniquement par la peau, soit uniquement par voie respiratoire. Une comparaison a été réalisée, basée sur des mesures de l'EGBE dans le sang capillaire. Selon cette technique, l'absorption dermique est estimée comme représentant 75 % de la dose totale absorbée lors de l'exposition aux vapeurs d'EGBE (Johanson et Bomann, 1991). Néanmoins, des travaux de modélisation PBPK (*Physiologically based pharmacokinetic*) ont montré que l'utilisation du sang capillaire comme indicateur de la concentration dans le compartiment central induit une erreur importante, car celui-ci devrait être considéré comme sang veineux local. Une nouvelle estimation basée sur un modèle PBPK aboutit à une contribution dermique estimée de 25 % (Corley, 1994, 1997). Un modèle de PBPK, simulant aussi le

métabolisme selon une cinétique de type Michaelis-Menten, permet de définir que l'absorption et l'élimination de l'EGBE sont linéaires jusqu'à 600 ppm avec un effort physique de 150 W. Dans le même travail, l'importance de l'absorption simultanée d'alcool est également démontrée (Johanson, 1986).

2PG1ME

Seule l'exposition par inhalation a été étudiée pour cette substance. Cet isomère ne pouvant pas donner naissance à un acide alkoxylique, seul le comportement de la substance mère a été étudié. La diminution dans l'air alvéolaire et dans le sang est rapide, avec une demi-vie de 1 h à 1,5 h. Le 2PG1ME est également éliminé dans l'urine avec une demi-vie d'environ 2 h. Les concentrations urinaires sont plus consistantes exprimées sans correction à la créatinine (Jones et coll., 1997).

Mesures chez des travailleurs exposés professionnellement

Aux Etats-Unis, des mesures de surveillance biologique ont été effectuées dans une fonderie de précision chez 9 travailleurs exposés à l'EGEE. Toutes les mesures d'EGEE sanguin sont inférieures à la limite de détection (10 µg/l). En revanche, l'EAA est excrété dans l'urine de façon qualitativement proportionnelle à l'exposition pulmonaire mesurée sur 1 ou 2 jours (Clapp et coll., 1984). Plus récemment, également aux Etats-Unis, Lowry et coll. (1993) présentent les résultats d'une étude d'application de la surveillance biologique comme outil d'intervention dans un atelier de sérigraphie comportant 30 employés exposés à EGEEA. La mesure de l'EAA dans l'urine représente un excellent outil pour surveiller l'exposition, avant et après l'introduction de modifications (systèmes de ventilation) notamment.

En France, plusieurs études de l'INRS apportent des éléments intéressants (Vincent et coll., 1993, 1994, 1996). Dans un travail à grande échelle, l'exposition aux éthers de l'éthylène glycol, de même que l'excrétion correspondante à des acides alkoxylés sont mesurées dans 55 entreprises d'horizons divers. L'emploi de la surveillance biologique permet notamment d'identifier dans quels types d'entreprises les expositions sont prioritaires et de confirmer que les mesures dans l'air sous-estiment clairement l'exposition, dans certains cas. Dans un travail sur un petit collectif de 29 personnes occupées à des travaux de nettoyage employant l'EGBE, une relation statistiquement significative est trouvée entre le BAA (libre) et l'exposition, ou un indicateur d'activité (temps d'emploi du produit). En revanche, dans une autre étude chez 13 peintres employant l'EGEEA, les mêmes auteurs ne parviennent pas à mettre en évidence une relation statistiquement significative entre exposition et excrétion de l'EAA. Ceci serait dû à l'emploi important de protections respiratoires et à une résorption cutanée non négligeable.

En Suède, une étude de 19 sérigraphes exposés à l'EGEEA et à l'EGBEA montre une relation significative entre l'exposition à l'EGEEA et l'excrétion de l'EAA dans l'urine (Johanson et coll., 1989).

En Belgique, une étude détaillée de 5 sérigraphes pendant une semaine apporte plusieurs informations utiles. En premier lieu, l'accumulation de l'EAA au cours de la semaine est compatible avec la longue demi-vie observée chez des volontaires. Ensuite, une très bonne corrélation est obtenue entre l'exposition et l'excrétion de l'EAA ($r = 0,92$). Selon cette relation, pour une exposition à 5 ppm, on s'attend à une excrétion urinaire de l'EAA de 150 mg/g de créatinine (Veulemans et coll., 1987). Pour l'EGBE, une autre étude de 31 employés d'une usine de fabrication d'emballages montre une bonne relation exposition-excrétion urinaire de BAA libre. En revanche, l'urine du matin ne contient dans ce cas que de faibles concentrations de BAA (Haufrond et coll., 1997).

En Allemagne, 19 personnes exposées à l'EGEE, l'EGEEA et l'EGBE lors de la production de vernis sont étudiées. Aucune relation entre l'exposition et l'excrétion de l'EAA et du BAA n'est présentée. Les expositions sont toutes inférieures à 10 % de la limite dans l'air, pourtant les analyses de EAA et BAA traduisent des expositions respectivement 5 à 20 fois plus élevées. Cette étude confirme par ailleurs la demi-vie estimée chez des volontaires pour l'EAA avec une valeur de 57,1 h (Söhnlein et coll., 1993). Finalement, une étude de 6 peintres exposés au BAA montre qu'en moyenne 48 % de BAA est conjugué à la glutamine (Rettenmeir et coll., 1993).

Au Japon, une étude chez 70 personnes exposées à l'EGEE et l'EGBE dans cinq entreprises donne des résultats d'exposition et d'excrétion urinaire des acides correspondants, sans étudier les relations entre ces deux paramètres. En revanche, dans un travail sur 6 sujets exposés à l'EGBE, la conjugaison du BAA avec la glutamine est à nouveau mise en évidence. Il est d'ailleurs montré que la relation avec l'exposition est meilleure si l'on considère le BAA conjugué ou total, plutôt que le BAA libre (Sakai et coll., 1993, 1994).

Pour les éthers du propylène glycol, plusieurs études ont été entreprises ayant pour objectif de développer des indicateurs biologiques. En Allemagne, un premier travail sur 22 personnes exposés au 2PG1ME ne permet pas de montrer de relation significative entre l'exposition et les concentrations dans le sang ou dans l'urine de 2PG1ME en fin de travail. Une demi-vie de 4,4 h est observée pour cette substance (Hubner et coll., 1992). Dans une autre étude, l'exposition de 16 imprimeurs utilisant du 2PG1EE contaminé par du 1PG2EE est mise en relation avec l'excrétion urinaire de 2PG1EE et de l'acide éthoxypropionique (EPA). Une bonne relation entre l'exposition et l'excrétion urinaire de l'EPA est mise en évidence (Bader et coll., 1996). Dans une autre étude, l'exposition de 54 sérigraphes travaillant avec du 2PG1MEA et du 2PG1EEA est mise en relation avec l'excrétion urinaire des acides MPA et EPA correspondant aux isomères présents en impuretés (2 % pour 2PG1MEA, 20 % pour 2PG1EEA). De bonnes corrélations sont obtenues,

indiquant des taux, pour 5 ppm d'impuretés, de 36,4 mg/g de créatinine pour le MPA, et de 51 mg/g de créatinine pour l'EPA.

Bilan et application à la surveillance biologique

Les connaissances disponibles sur la toxicocinétique des éthers de glycol chez l'homme sont assez fragmentaires et hétérogènes d'une substance à l'autre. Néanmoins, on constate que pour les principaux éthers de glycol, les données toxicocinétiques sont assez complètes. Il existe même pour l'EGBE des modèles PBPK validés chez l'homme, qui sont utilisables pour une discussion détaillée des relations entre l'exposition et les indicateurs biologiques.

Pour les éthers du propylène glycol, les données disponibles sont plus fragmentaires. De même, les études sont plus récentes car l'application pratique de ces substances n'a eu lieu que ces dernières années. On constate toutefois que l'on dispose maintenant de connaissances pour plusieurs d'entre elles.

Les tableaux II et III tentent de faire un bilan des connaissances en matière de surveillance biologique. On y trouve tout d'abord une indication de la résorption cutanée mesurée *in vitro* (Dugard, 1984). Parmi les données des indicateurs biologiques, il faut relever la présence pour trois substances de valeurs recommandées, soit par la *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (BAT, Allemagne), soit par l'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (BEI, Etats-Unis). Ces deux organismes établissent des valeurs recommandées pour l'évaluation de l'exposition professionnelle. Pour les cas qui nous concernent, il s'agit de valeurs pour des échantillons prélevés en fin de période de travail sur la base d'un horaire habituel (8 h-16 h). D'autre part, un taux de

Tableau II : Paramètres disponibles de surveillance biologique des éthers de l'éthylène glycol

Paramètre	EGME	EGEE	EGEEA	EGBE
Résorption cutanée (mg/cm ² /h)	2,82	0,79	0,80	0,19
Indicateur biologique*	MAA	EAA	EAA	BAA
Conjugaison	aucune	aucune	aucune	aucune
Demi-vie (h)	77	42	42	5,8
Fraction formée (%)	85	30-35	30-35	41 (libre)
Taux de référence (mg/g créatinine)	-	150	150	80 (libre)
Exposition de référence (ppm)	-	5	5	20
BEI (mg/g de créatinine)	-	100	100	-
BAT (mg/l)	-	50	50	100

*urine prélevée en fin de travail

Tableau III : Paramètres disponibles de surveillance biologique des éthers du propylène glycol

Paramètre	2PG1ME	2PG1EE	1PG2EE	1PG2MEA	1PG2EEA
Résorption cutanée (mg/cm ² /h)	1,17	-	-	-	-
Indicateur biologique*	2PG1ME	2PG1EE	EPA	MPA	EPA
Conjugaison	Incertain	-	-	-	-
Demi-vie (h)	2,6	-	10	15	10
Fraction formée (%)	-	-	-	-	-
Taux de référence (mg/g créatinine)	10 ¹	3,5 ¹	220 (150) ²	40	50
Exposition de référence (ppm)	100	100	5	5	5
BEI (mg/g de créatinine)	-	-	-	-	-
BAT (mg/l)	-	-	-	-	-

*urine prélevée en fin de travail ; ¹ mg/l ; ² incertitude sur les données publiées ; BEI : Biological exposure indice ; BAT : Biologischer Arbeitsstoff Toleranz Wert

référence est indiqué, issu de l'analyse des données disponibles dans la littérature. Pour ces taux de référence, la concentration de l'exposition correspondante est indiquée. Elle correspond à la valeur TLV (*Threshold limit value*) américaine, si elle existe.

L'ensemble des informations disponibles dans la littérature et des données des tableaux II et III se réfère à l'exposition professionnelle. Pour ce qui est de la surveillance biologique des consommateurs et du public, il est nécessaire de procéder à une extrapolation ou à une adaptation des données disponibles actuellement. En effet, au lieu d'intervenir tous les jours sur de relativement longues durées, il est probable que les expositions du public sont beaucoup plus intermittentes, ou en tout les cas de plus courte durée. Au vu des demi-vies élevées de certains des métabolites actifs, il sera essentiel que cet aspect cinétique soit pris en compte.

Pierre-Olivier DROZ

*Hygiéniste du travail
Institut Universitaire Romand de Santé au Travail (Lausanne, Suisse)*

BIBLIOGRAPHIE

BADER M, BUTTNER J, GOEN TH, ANGERER J. Occupational exposure to 1-ethoxy-2-propanol and 2-ethoxy-1-propanol : ambient and biological monitoring. *Occup Hyg* 1996, 2 : 91-96

- CLAPP DE, ZAEBST DD, HERRICK RF. Measuring exposures to glycol ethers. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 91-95
- CORLEY RA, BORMETT GA, GHANAYEM BI. Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **129** : 61-79
- CORLEY RA, MARKHAM DA, BANKS C, DELORME P, MASTERMAN A, HOULE JM. Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapors by humans. *Fundam Appl Toxicol* 1997, **39** : 120-130
- DUGARD PH, WALKER M, MAWDSLEY SJ, SCOTT RC. Absorption of some glycol ethers through human skin *in vitro*. *Environ Health Perspect* 1984, **57** : 193-197
- GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R. Urinary excretion of ethoxyacetic acid after experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *Br J Ind Med* 1986, **43** : 615-619
- GROESENEKEN D, VEULEMANS H, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol Lett* 1988, **41** : 57-68
- HAUFROID V, THIRION F, MERTENS P, BUCHET JP, LISON D. Biological monitoring of workers exposed to low levels of 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, **70** : 232-236
- HUBNER B, GEIBEL K, ANGERER J. Gas-chromatography determination of propylene and diethylene glycol ethers in urine. *Fresenius J Anal Chem* 1992, **342** : 746-748
- JOHANSON G. Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled 2-butoxyethanol in man. *Toxicol Lett* 1986, **34** : 23-31
- JOHANSON G. Aspects of biological monitoring of exposure to glycol ethers. *Toxicol Lett* 1988, **43** : 5-21
- JOHANSON G, BOMAN A, DYNESIUS B. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. *Scand J Work Environ Health* 1988, **14** : 101-109
- JOHANSON G. Analysis of ethylene glycol ether metabolites in urine by extractive alkylation and electron-capture gas chromatography. *Arch Toxicol* 1989, **63** : 107-111
- JOHANSON G, MICHEL I, NORBACK D, NISE G, TILLBERG A. Biological monitoring of exposure to ethylene glycol ethers. *Arch Toxicol Suppl* 1989, **13** : 108-111
- JOHANSON G, BOMAN A. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 788-792
- JONES K, DYNE D, COCKER J, WILSON HK. A biological monitoring study of 1-methoxy-2-propanol : analytical method development and a human volunteer study. *Sci Total Environ* 1997, **199** : 23-30
- LOWRY LK, STUMPP DA, ORBAUGH C, RIEDERS F. Applications of biological monitoring in occupational health practice : practical application of urinary 2-ethoxyacetic acid to assess exposure to 2-ethoxyethyl acetate in large format silk-screening operations. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **65** : S47-S51
- RETTENMEIER AW, HENNIGS R, WODARZ R. Determination of butoxyacetic acid and N-butoxyacetyl-glutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **65** : S151-S153

SAKAI T, ARAKI T, MASUYAMA Y. Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **64** : 495-498

SAKAI T, ARAKI T, MORITA Y, MASUYAMA Y. Gaschromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. *Int Arch Occup Environ Health* 1994, **66** : 249-254

SOHNLEIN B, LETZEL S, WELTLE D, RUDIGER HW, ANGERER J. Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **64** : 479-484

VEULEMANS H, GROESENEKEN D, MASSCHELEIN R, VAN VLEM E. Field study of the urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand J Work Environ Health* 1987, **13** : 239-242

VINCENT R, CICOLELLA A, SUBRA I, POIROT P, PIERRE F. Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents. *Appl Occup Environ Hyg* 1993, **8** : 580-586

VINCENT R, POIROT P, SUBRA I, RIEGER B, CICOLELLA A. Occupational exposure to organic solvents during paint stripping and painting operations in the aeronautical industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1994, **65** : 377-380