

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire



EN
RÉSUMÉ

AUTEURS :

J. Passeron¹, G. Truchon¹, F. Pillière², P. Hoet³, M. Berode⁴, A. Bijaoui², A. Sager⁴, A. DeTorrenté⁴, M. Gagnon¹, G. Vadnais¹, 1 : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité au travail (IRSST), Québec ; 2 : Institut national de recherche et de Sécurité (INRS), département Études et assistance médicales ; 3 : Université catholique de Louvain (UCL), Belgique ; 4 : Institut universitaire romand de santé au travail (IST), Suisse

Depuis 2005, une veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques en milieu de travail (SBEPC MT) a été mise en place par un réseau francophone multidisciplinaire : INRS (France), IRSST (Québec) et UCL (Belgique). Cet article dresse le bilan de l'information récoltée durant quatre ans, de 2009 à 2012, au travers des 435 articles sélectionnés puis analysés par des chercheurs/experts¹. Plusieurs thèmes d'intérêt ou d'actualité sont fréquemment discutés dans le domaine de la SBEPC MT et font l'objet d'une analyse plus approfondie : notamment les pesticides, les hydrocarbures aromatiques, le benzène, le manganèse, la variabilité biologique, les dosages cutanés et frottés de surface, les dosages dans l'air expiré ou encore la spectrométrie de masse.

MOTS CLÉS
Surveillance
biologique /
veille /
biométrie

1. Pour plus de facilité les chercheurs et experts lisant et analysant les articles seront appelés chercheurs dans la suite du texte

La surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques en milieu de travail (SBEPC MT) est un des éléments d'évaluation de l'exposition des travailleurs aux produits chimiques. Elle peut être définie comme l'identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leurs métabolites dans les tissus, les sécrétions ou l'air expiré des salariés exposés, pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des valeurs de référence appropriées. Elle participe donc à la démarche d'évaluation du risque chimique, à la gestion et à la prévention de celui-ci mais aussi à la traçabilité de l'exposition. Elle est le plus souvent com-

plémentaire de la métrologie atmosphérique pour évaluer les niveaux d'exposition professionnels à certaines substances.

La mesure des indicateurs biologiques d'exposition constitue la méthode de choix pour l'estimation des risques sanitaires des populations professionnellement exposées. En effet, l'un des principaux avantages de la SBEPC MT consiste à évaluer l'exposition globale des travailleurs en intégrant les différentes voies d'exposition possibles (pulmonaire, cutanée, digestive). Cette approche permet également l'intégration temporelle des expositions et tient compte de plusieurs facteurs reliés à la tâche, aux

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

conditions réelles d'exposition ou à l'individu lui-même, lesquels peuvent influencer l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion des xénobiotiques. Cependant, certaines limites s'appliquent à la SBEPC MT, elle n'est en effet pas adaptée à la surveillance des effets locaux. De plus, la forte variabilité biologique affectant les indicateurs biologiques de courte demi-vie en limite l'utilisation car la SBEPC MT pourrait, lors de prélèvements tardifs, sous-estimer l'exposition ou au contraire la surestimer en cas de hausses de concentrations en fin de journée. Il faut également noter que peu de valeurs de référence existent à ce jour et le nombre de substances pour lesquelles une biométrie est disponible est encore limité.

Depuis 2005, une veille bibliographique sur la SBEPC MT a été mise en place par un réseau francophone multidisciplinaire. Ce réseau comptait initialement 4 institutions du domaine de la santé au travail : l'INRS (France), l'IRSST (Québec), l'IST (Suisse) et l'UCL (Belgique). Aujourd'hui, l'INRS, l'IRSST et l'UCL continuent d'œuvrer conjointement. L'objectif de cette collaboration est avant tout de favoriser la mise en commun de compétences afin de suivre en continu et d'échanger périodiquement l'information pertinente des publications récentes dans le domaine de la SBEPC MT.

Les étapes de développement de la stratégie de recherche, de collecte des données et de commentaires des articles sélectionnés dans des bases *Reference Manager*[®] pour un accès aisé aux chercheurs ont été décrites en détails dans une première publication [1].

Il s'agit d'un processus de veille scientifique bibliographique active axée sur le suivi des thèmes de recherche propres à chaque

institution, sur les tendances et les nouveautés mais aussi d'une veille plus technique et méthodologique orientée sur l'évolution des dosages biologiques et des méthodes analytiques disponibles ainsi que sur les résultats d'études épidémiologiques fournissant des valeurs de référence et d'aide à l'interprétation des résultats. Ces données permettent ainsi de documenter ou diriger des projets de recherche mais également de maintenir à jour des guides de surveillance biologique de l'INRS et de l'IRSST, et ainsi relayer l'information auprès des différents acteurs de santé au travail.

Les acteurs de cette collaboration sont d'une part, les documentalistes qui collectent, organisent et transmettent l'information, d'autre part, les chercheurs (médecins, toxicologues et chimistes spécialisés en santé au travail) qui sélectionnent, analysent, indexent et exploitent les données. La mise en commun des forces des différentes institutions a abouti au développement et à la mise en place d'une stratégie qui livre au chercheur de manière régulière une information ciblée en fonction de critères préétablis. Il reste alors au chercheur à évaluer cette information et à assurer la diffusion au travers du réseau des résultats qu'il juge pertinents.

L'objectif de cet article est de faire le bilan de l'information récoltée et analysée pendant quatre ans, de 2009 à 2012.

ORGANISATION DE LA VEILLE

Brièvement, cette veille consiste en l'interrogation de bases de données bibliographiques via le serveur *ProQuest Dialog*[™] (anciennement *Datastar*[®]) à l'aide de mots

clés testés et jugés pertinents par les acteurs de la veille. Cette interrogation est réalisée 3 fois par an. Les nouvelles références sont sélectionnées sur leur pertinence. On entend par « pertinents » les articles ayant répondu à la requête établie par le groupe de travail et étant bien en rapport avec le thème de la SBEPC MT. Ces références sont ensuite analysées par les chercheurs puis indexées dans une base regroupant tous les articles issus des différentes veilles réalisées depuis 2006 et gérées par le logiciel *Reference Manager*[®]. Après une période de rodage, plusieurs modifications ont été introduites dans l'organisation globale de la veille. La principale modification concerne la suppression du libre choix des articles à analyser par les chercheurs. En effet, dans un premier temps, afin de mettre à profit la diversité des intérêts individuels qui fait l'attrait de ce groupe pluridisciplinaire, chaque chercheur avait le choix de sélectionner dans la base de données résultant de la veille en cours les articles qu'il désirait analyser. Le corollaire de ce libre choix a fait que ces critères de sélection n'étaient pas nécessairement reproductibles dans le temps mais fortement dépendants des « contextes » du moment de chacun des lecteurs (par exemple : projets de recherche en cours, mise à jour des guides de surveillance biologique de l'INRS et de l'IRSST). Par la suite, il est apparu que cette option ne permettait pas d'avoir une vue d'ensemble des évolutions et des tendances sur la thématique de la SBEPC MT ce qui était l'objectif principal de cette veille bibliographique. Il a donc été décidé d'analyser tous les articles issus d'une veille et un travail rétroactif a été réalisé sur les articles répertoriés depuis 2009 qui ont été indexés avec des mots

clés spécifiques et complétés d'un éventuel commentaire.

L'introduction d'une indexation systématique de mots clés a été faite sur la base d'une dizaine de sous-groupes de termes de façon à définir pour chaque article les principaux points abordés, à savoir :

- le type d'articles (revue, méta-analyse...),
- le type de population étudiée,
- la nature du toxique (famille chimique des substances),
- le milieu analysé (air ou biologique en précisant sang, urine, air expiré, salive),
- les voies d'absorption,
- le type de biomarqueur étudié,
- le secteur d'activité professionnelle, métier ou poste étudié,
- les méthodes analytiques utilisées,
- l'organe ou système cible,
- et enfin les usages ou caractéristiques des substances étudiées.

Une série de mots clés isolés a permis d'ajouter un élément de description pour l'aide à l'interprétation, par exemple : valeur de référence, relation dose-effet, variabilité biologique, génotoxicité, dosage cutané.

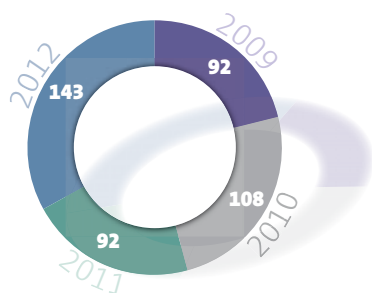
RÉSULTATS DESCRIPTIFS DE LA VEILLE ET PREMIÈRES INTERPRÉTATIONS

Seuls les mots clés apparaissant avec une récurrence importante ($n \geq 30$) ou jugés comme présentant un intérêt particulier par les chercheurs sont présentés dans cette partie. Au total, 435 articles « pertinents » ont été retenus pour analyse pour la période allant de janvier 2009 à décembre 2012. Avec la stratégie mise en place, la très grande majorité des références issues de la recherche (plus de 95 %) correspond de manière

précise et ciblée à la thématique. Compte tenu de la quantité de mots clés utilisés, les principaux résultats seront discutés. La répartition du nombre d'articles publiés en fonction des différents mots clés est présentée aux annexes 1 et 2. Seuls les substances chimiques et leurs différents métabolites n'ont pas été traités en totalité en raison de leur nombre trop important. Les tableaux présentés recensent le nombre total d'articles par année au sein des différents sous-groupes de mots clés.

La répartition du nombre d'articles en fonction de leur année de publication est présentée à la *figure 1*.

Figure 1 : Nombre d'articles retenus par la veille, par année de publication (n = 435).

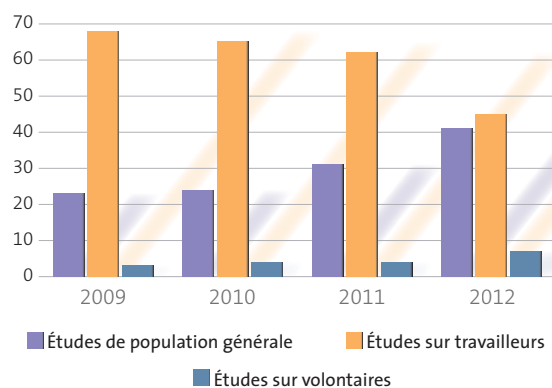


Parmi ces articles, la grande majorité est composée d'articles originaux (70 % soit 305/435). Onze pour cent étaient des revues générales (46/435), 8 % (36/435) correspondent à des communications, actes, lettres, revues systématiques, éditoriaux, chapitres de livres, méta-analyses et commentaires tandis que les 11 % restants ne sont classés dans aucune de ces catégories (50/435) (*annexe 1*).

Considérant les articles ayant été indexés par type de population étudiée ($n = 386$), 94 % sont des

études sur l'humain (363/386) et 57 % (223/386) concernent des études sur les travailleurs. Dans 49 cas (435-386), l'article n'a pas été indexé (non renseigné ou non pertinent). On peut toutefois noter une augmentation du nombre d'études en population générale indexées entre 2009 et 2012 ainsi qu'une diminution des études sur les travailleurs en 2012 (45 % soit 61/136 des publications comparativement à une moyenne de 65 % pour les autres années) (*figure 2*).

Figure 2 : Type de population étudiée, pourcentage d'articles par année (n = 386).

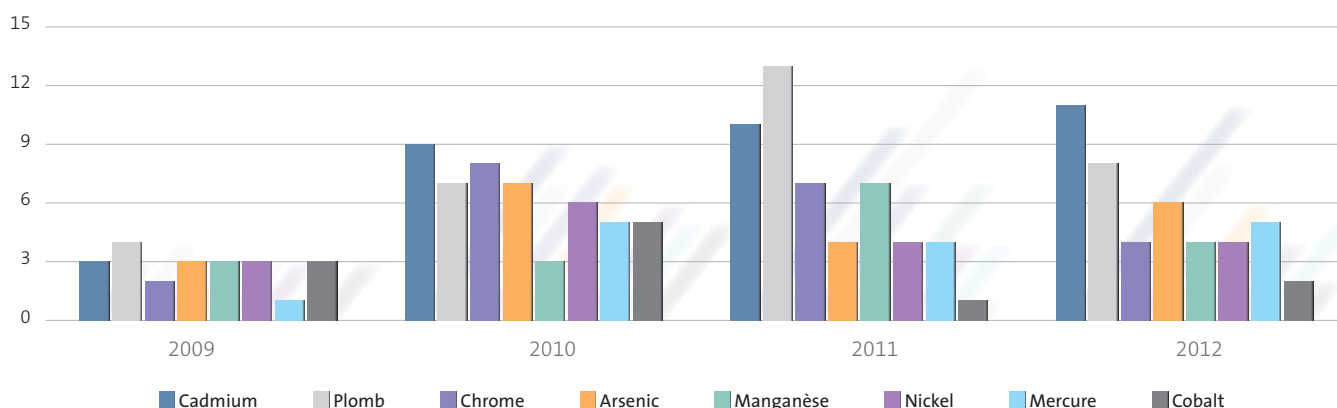


Il est intéressant de noter que les grandes familles chimiques les plus fréquemment indexées restent des sujets assez classiques : métaux (97/435), pesticides (67/435), hydrocarbures aromatiques (50/435) et hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) (43/435). Pour ce dernier terme, il est à noter une évolution dans le temps puisque 20 % (16/77) des articles sont indexés avec ce mot clé en 2009 et seulement 7 % (11/153) en 2012. Pour le bisphénol A, aucune publication n'était recensée en 2009 pour 7 en 2012, en raison de son effet perturbateur endocrinien récemment mis en avant et de son utilisation largement répandue dans le grand

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

Figure 3 : Métaux les plus étudiés, nombre d'articles par année (n = 97).



public. Les pesticides sont principalement représentés par les organophosphorés (26/67), devant les organochlorés (10/67) et les pyréthrinoides (9/67). Les métaux les plus fréquemment étudiés sont présentés à la *figure 3*.

Pour les mots clés ayant trait aux milieux biologiques, les plus fréquemment retrouvés sont l'urine et le sang. À un niveau plus faible se trouvent les phanères, l'air expiré et les condensats d'air expiré ; ces deux derniers mots clés seront étudiés plus en détail dans la discussion. Parmi les 487 références à un milieu biologique (plusieurs milieux sont souvent étudiés dans le même article), une légère diminution pour l'étude des urines et une augmentation pour l'étude du milieu sanguin sont observées en 2012 (*figure 4*). Il s'agit peut-être simplement d'un élément ponctuel à suivre sur les futures veilles. Les principales voies d'absorption restent l'inhalation (53 % soit 119/224 publications) et l'absorption cutanée (23 %, 52/224). Dans de nombreux articles, les voies d'absorption ne sont pas spécifiées et ne peuvent donc être indexées. L'étude des biomarqueurs d'exposition semble en progression,

Figure 4 : Milieux biologiques les plus étudiés, pourcentage d'articles par année (n = 481).

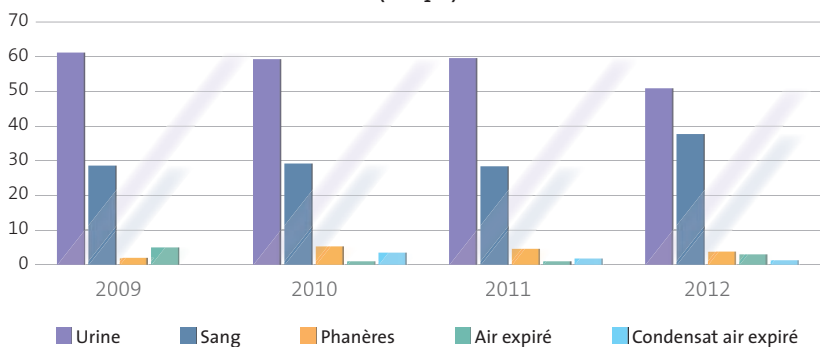
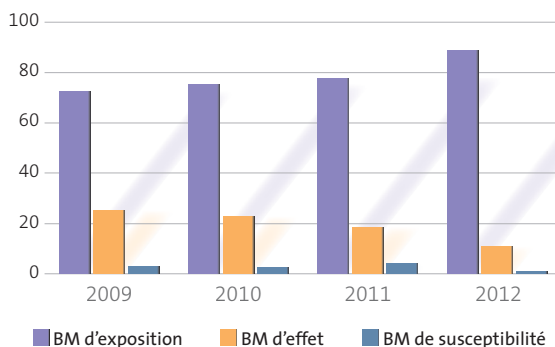


Figure 5 : Pourcentages d'articles par année ayant trait aux différents types de biomarqueurs (n = 375).



à l'inverse de celle des biomarqueurs d'effet avec une tendance à la hausse sur les deux dernières années (*figure 5*).

Les différents métiers et/ou secteurs d'activités, les plus fréquemment indexés sont l'agriculture (23 % des études, soit 38/164), les industries chimiques et pharmaceutiques (13 %, 21/164), l'industrie pétrochimique (8 %, 13/164) ainsi que le personnel soignant (8 %, 13/164). Mis à part les métiers du secteur de la santé (infirmiers, pharmaciens, laborantins), les pompistes et les peintres, les autres métiers présentent très peu d'occurrences, en raison de leur très grande diversité (cf. annexe 1). Les trois figures 6, 7 et 8 présentent des mots clés « isolés » intimement liés au concept de la SBEPC MT, soit les valeurs de référence, les relations dose interne/dose externe et dose interne/effet. Il a semblé intéressant d'observer la répartition de ces articles par rapport à ces thèmes. Cinquante-trois publications sur 435 (12 %) s'intéressent à des valeurs de référence (figure 6), réparties entre des études de population générale et des études sur travailleurs. Les études sur population générale visent surtout à établir des niveaux d'imprégnation des différents indicateurs biologiques chez des sujets non professionnellement exposés alors que les études sur travailleurs proposent des valeurs de référence chez les salariés exposés. Ainsi, de nouvelles valeurs de référence sont proposées pour l'exposition professionnelle à l'aluminium [2], et au di(2-éthylhexyl)phtalate [3]. Le mot clé relation dose interne/dose externe est indexé dans 61 articles sur 435 (14 %) et concerne majoritairement les publications en rapport à des hydrocarbures aromatiques, des HAPs et des métaux (figure 7), familles les plus fréquemment indexées. Par contre ce même mot clé est peu associé

Figure 6 : Répartition en nombre des articles portant sur des valeurs de référence.

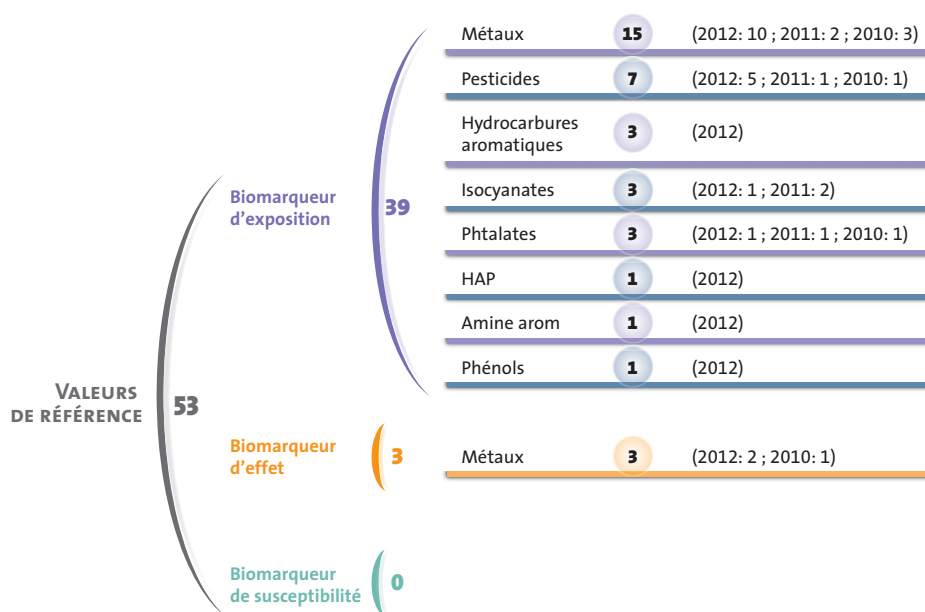
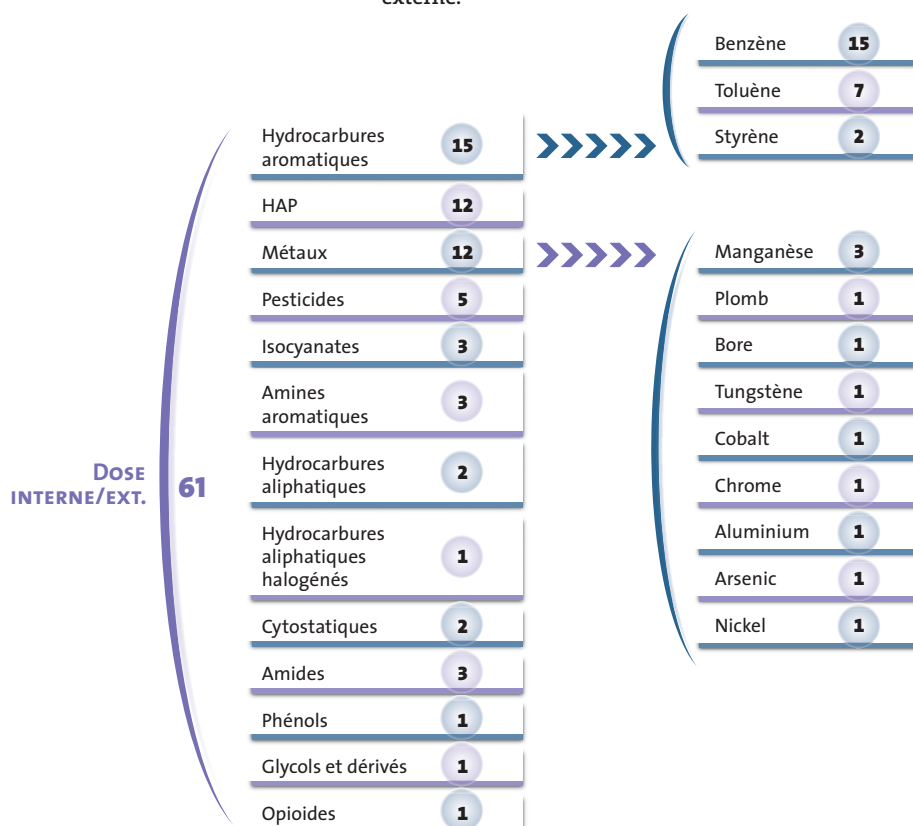


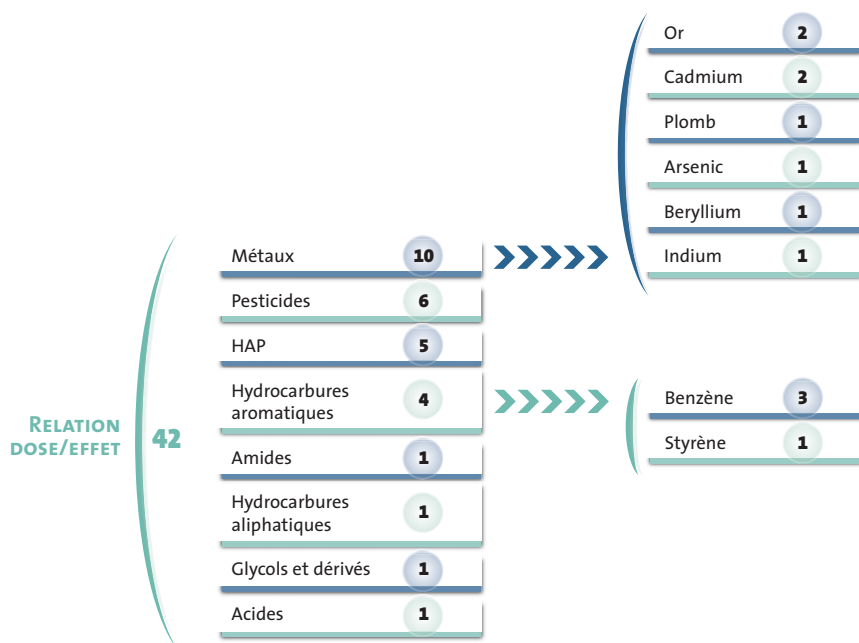
Figure 7 : Répartition en nombre des articles portant sur la relation dose interne et externe.



Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

Figure 8 : Répartition en nombre des articles portant sur la relation dose interne et effet.



à « pesticides », famille pourtant fréquemment indexée ; ceci peut s'expliquer car ces derniers sont le plus souvent utilisés en extérieur, sans qu'une métrologie atmosphérique soit alors possible. Un intérêt particulier peut être constaté pour le benzène et le toluène parmi les hydrocarbures aromatiques et pour le manganèse parmi les métaux.

Enfin, la *figure 8* représente la répartition des 42 articles sur 435 (9,5 %) ayant examiné la relation dose/effet. Les principaux thèmes étudiés sont les effets génotoxiques des métaux [4], des pesticides [5 à 8] ou du benzène [9, 10], mais également les effets rénaux [11], neurotoxiques [12, 13] ou pulmonaires [14].

Parmi les 435 publications analysées, un nombre important aborde des sujets comme la toxicocinétique (59), les facteurs confondants (46), l'évaluation du risque (44), la

contamination (37), la modélisation (35) ou encore la génotoxicité (32). Les facteurs confondants correspondent aux co-expositions, aux différences dues à l'alimentation, la consommation d'alcool ou d'autres substances sauf le tabac.

DISCUSSION

REMARQUES GÉNÉRALES

En analysant ces données, plusieurs remarques et précisions sont à apporter dans l'appréciation des résultats énumérés. Notamment certaines lacunes sont à déplorer au niveau de l'indexation, celle-ci n'étant pas systématique dans le cas de certains mots clés. Par exemple, 11 % des références ne se trouvent dans aucune des catégories d'articles (article original, revue ...) et dans plusieurs cas, des substances sont indexées sans

que les familles chimiques correspondantes ne le soient. Ce dernier chiffre s'explique aisément par le fait que l'indexation de ce mot clé n'est devenue systématique qu'à partir de fin 2010.

Concernant l'indexation par type de population étudiée (travailleurs, population générale, volontaires...), seulement 386 des 435 références entrent dans l'une ou l'autre des catégories et les chiffres présentés sont à interpréter avec prudence puisque la veille vise spécifiquement l'exposition professionnelle (la requête utilisée sur *Datastar*® comprenant notamment des mots relatifs au concept de « milieu de travail ») et que ce mot clé n'était pas inscrit systématiquement par les chercheurs avant qu'un ajustement dans l'indexation des articles soit proposé à partir de 2012. Par ailleurs, certains articles de revue ou développements de modèles ne s'appliquent pas nécessairement à un type de population.

Cette remarque s'applique également pour le mot clé « biomarqueur d'exposition ». En effet, les articles ayant trait aux biomarqueurs d'effet ou de susceptibilité sont plus rares. Les chercheurs indexent plus systématiquement ces derniers que ceux portant sur les biomarqueurs d'exposition qui représentent une grande majorité des références et un élément clé de la recherche initiale sur le serveur. Ces éléments pourraient expliquer la hausse de ce mot clé en 2012 (*figure 5*), les chercheurs ayant alors commencé à indexer ce mot clé plus systématiquement à partir de cette date.

Pour ce qui est des secteurs d'activité, 67 références sont indexées sur les pesticides et seulement 38 pour le secteur de l'agriculture. En regardant de façon plus spécifique,

le secteur n'est effectivement pas renseigné (lors de l'indexation ou dans l'article lui-même) pour toutes les études menées dans cette branche professionnelle.

On peut également s'interroger sur le fait que certains mots clés isolés comme « exposition multiple » ou « polymorphisme génétique » ne sont que rarement cités, car ces thématiques semblent être des préoccupations importantes du terrain mais aussi des chercheurs. Ceci pourrait là aussi être dû à des oublis d'indexation de ces mots clés dans le cadre de la veille ou à des publications plus rares du fait de thématiques complexes. Concernant les expositions multiples, même si cette problématique est très fréquemment présente dans les publications, ce mot clé n'est indexé que lorsqu'il fait réellement l'objet principal d'une investigation.

THÉMATIQUES LES PLUS FRÉQUENTES

La veille a permis de mettre en évidence certaines thématiques ou axes de recherches fréquemment discutés dans le domaine de la SBEP MT depuis ces 4 dernières années.

Seules les références les plus pertinentes ou faisant le point sur le thème d'intérêt sont mentionnées.

PESTICIDES

Ce thème compte une soixantaine d'articles, dont 12 articles généraux ou revues de littérature. Certains font la synthèse de la relation exposition-effet et reportent les principales méthodes analytiques [6] ou sont centrés sur la proposition de valeurs de référence [15]. Dix articles présentent des mises au point analytiques pour le dosage de métabolites de plusieurs pesticides. Huit traitent

de modélisation et plus particulièrement de cinétique d'excrétion de divers métabolites, notamment ceux du captan [16, 17], du chlorpyrifos [18, 19] ou de la perméthrine [20]. Six études évaluent les expositions en population générale et 21 en milieu de travail. Parmi ces 21, la plupart porte sur les organophosphorés, parmi lesquelles certaines étudient la génotoxicité [8, 21] ou proposent de nouveaux candidats biomarqueurs comme la bêta-glucuronidase plasmaticque [22]. Les articles restants s'intéressent à plusieurs pesticides dont le paraquat [23], le glyphosate [24], l'éthion [25], le bromure de méthyle [26] ou la terbuthylazine [27]. Un des sujets clé de cette thématique reste l'exposition cutanée. C'est en effet une voie de pénétration non négligeable pour les pesticides et la surveillance biologique présente, entre autres, l'avantage de prendre en compte toutes les voies dans l'évaluation de l'imprégnation. Ainsi, 15 articles intègrent cette composante dans leur méthodologie. Six de ces études portent sur l'utilisation de la SBEP MT pour l'évaluation de l'exposition professionnelle : les patchs dermiques révèlent des niveaux élevés chez les applicateurs et techniciens exposés au chlorpyrifos, significativement plus importants aux cuisses qu'aux avant-bras [28], des combinaisons corps entier en coton sont également utilisées pour mesurer les doses absorbées d'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) et de triclopyr, les résultats suggèrent une surestimation (facteur 2-3) de l'exposition par dosimétrie passive pour le 2,4-D et une sous-estimation (facteur 2-4) pour le triclopyr [29]. Une autre méthode utilisée est la mesure de contamination des gants (intérieur et extérieur)

lors de la fabrication de cyperméthrine [30].

Les pesticides représentent une thématique d'intérêt croissante depuis ces dernières années, avec une mention particulière pour les nouvelles méthodes analytiques, les modèles toxicocinétiques, les biomarqueurs de génotoxicité ainsi que l'intégration de l'exposition et des dosages cutanés.

HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES

Un grand nombre de références ressort également sur ce thème, parmi lesquels, 4 articles traitent de généralités et 3 sont des revues de littérature sur des thèmes comme les mesures de polluants organiques dans les phanères ou les adduits aux protéines du benzo[a]pyrène [31 à 33]. Neuf proposent des mises au point analytiques pour le dosage de métabolites dans les urines ou les cheveux et 2 traitent de modélisation sur la cinétique d'excrétion de divers métabolites [34], notamment ceux du pyrène [35]. Sept articles s'intéressent aux niveaux d'exposition en milieu extraprofessionnel chez l'adulte mais également chez l'enfant. Douze autres articles étudient l'exposition et parfois les effets des HAPs sur des travailleurs à différents postes : travailleurs de l'asphalte [36, 37], pompiers [38, 39], carrossiers [40], infirmier(e)s [41], employés de cokerie, de l'industrie pétrochimique [42 à 45], de l'industrie du silicium [46] ou du caoutchouc [47]. La détermination de la dose interne est le plus fréquemment appréciée par la mesure des métabolites hydroxylés. Bouchard et al. proposent l'utilisation de nouveaux biomarqueurs, les « pyrènes diones », pour l'évaluation de l'exposition aux HAPs [48] ; une autre équipe a réalisé

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

une étude sur les métabolites dihydroxylés du naphthalène, qui apparaissent comme plus sensibles que le dosage des naphhtols [49].

Les HAPs représentent un sujet classique mais toujours d'actualité avec notamment le développement de nouvelles méthodes de quantification, le plus souvent par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) permettant le dosage simultané de plusieurs métabolites hydroxylés et d'HAPs dans les urines et les cheveux. Les effets génotoxiques et les dommages à l'acide désoxyribonucléique (ADN) ont été évalués par les dosages urinaires de : 8-hydroxydeoxyguanosine (8 OHdGuo), 8-hydroxyguanosine (8 OHGuo) ou 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8 oxodGuo).

VARIABILITÉ BIOLOGIQUE

En faisant une recherche avec le mot clé « variabilité biologique », 38 articles sont identifiés mais seuls 16 sont retenus comme pertinents sur ce thème. Ceci s'explique par le fait que ce terme est utilisé pour caractériser des facteurs confondants ou des habitudes de vie comme la consommation de tabac ou d'alcool lors de l'indexation. Les 16 articles retenus concernent principalement des études sur des travailleurs ou des modèles validés sur le terrain ou sur des volontaires. Dix d'entre eux sont en rapport avec des facteurs tels que l'âge, le genre, le polymorphisme génétique ou la ventilation pulmonaire. Quatre s'intéressent à la quantification de la variabilité toxicocinétique intra- et inter-individuelle [50 à 53] et deux articles comparent les variabilités biologique et environnementale [54, 55]. Il est ainsi constaté que la variabilité n'est pas plus

importante en surveillance biologique qu'en surveillance environnementale, excepté pour les substances ayant une demi-vie courte. Les indicateurs biologiques d'exposition reflètent également les variations inter-individuelles. Néanmoins, la surveillance environnementale est souvent la seule approche disponible pour l'évaluation de la conformité aux normes existantes. Au total, il est à noter que de plus en plus d'études s'intéressent à la variabilité biologique *via* des modèles toxicocinétiques.

BENZÈNE

Concernant les articles publiés sur le benzène, 5 portent sur des aspects analytiques, 4 sur le développement/validation de modèles toxicocinétiques, 7 sur des sujets divers et 20 sur l'étude de la relation existant entre l'exposition au benzène et la concentration de différents bio-indicateurs d'exposition ou les effets sur la santé. Cinq de ces études ont comparé la sensibilité et la spécificité de différents biomarqueurs dans le cadre de faibles expositions au benzène. Parmi les bio-indicateurs considérés, seuls le benzène et l'acide S-phénylmercapturique (SPMA) urinaires présentent les critères requis pour la SBEPC MT à de faibles niveaux d'expositions au benzène [56 à 60]. Certaines publications comparent également les niveaux urinaires et sanguins [56, 60 à 63]. Une étude a mis en évidence une corrélation négative entre les dommages à l'ADN et le SPMA urinaire ; une explication possible de ce résultat serait que les travailleurs présentant des réserves de glutathion ou une activité de la glutathion-S-transférase plus faibles produiraient moins d'acides mercapturiques [10]. Quatre études mettent en

évidence un lien entre l'exposition au benzène et des effets génotoxiques [9, 61, 64, 65]. Les populations de travailleurs principalement visées dans ces différentes études sont des policiers et des agents de circulation, des pompiers/citernistes et des travailleurs de la pétrochimie.

DOSAGE CUTANÉS ET FROTTIS DE SURFACE

Sur ce thème, deux revues de la littérature sur les pesticides, une mise au point analytique pour le dosage d'antineoplasiques et une modélisation sur un fongicide, le captan [16] ont été recensées. L'objectif de la majorité des articles autour de ce mot clé est d'évaluer la cohérence entre les résultats des mesures d'expositions cutanées avec les concentrations retrouvées dans le sang et/ou l'urine. Neuf d'entre eux s'intéressent aux expositions des personnels de santé (infirmières, pharmaciens) à des antineoplasiques, principalement représentés par le cyclophosphamide [66 à 72] ou à des employés de l'industrie pharmaceutique impliqués dans la synthèse d'analgésiques opioïdes (fentanyl) [73]. Trois études portent sur des pesticides : folpet et captan (identifiant des biomarqueurs potentiels pour ces substances) [74], chlopyrifos [28], et cyperméthrine [30]. Enfin, 5 concernent différents domaines de l'industrie : exposition à la 4,4'-méthylène bis (2-chloroaniline) (MBOCA) [75, 76], au béryllium [77], à l'acrylamide [78] ou encore l'exposition de pompiers aux HAPs [38].

La voie cutanée reste une voie d'exposition importante et ce, malgré les mesures de protection recommandées. Cette analyse confirme qu'une surveillance biométriologique des salariés exposés par voie cutanée à des agents chimiques

comme les pesticides ou antinéoplasiques est appropriée.

AIR EXPIRÉ

Parmi les articles sur l'air expiré, quatre concernent la mesure de composés organiques volatils, dont le benzène et le styrène [79 à 82]. Les autres articles portent principalement sur la mesure de métaux ou de biomarqueurs d'effet pulmonaire dans les condensats d'air expiré [83 à 90]. La mesure des condensats d'air expiré semble une voie prometteuse pour la surveillance de l'exposition ou des effets pulmonaires associés à l'exposition aux métaux.

MANGANÈSE

Un intérêt particulier a été porté aux articles en rapport avec le manganèse (Mn) parmi lesquels, une mise au point analytique et un article rapportant les résultats d'un contrôle qualité. Cinq articles portent sur des niveaux d'exposition environnementale, certains auteurs proposant des valeurs de référence pour la mesure du Mn dans le sang, le sérum ou l'urine [91, 92]. Cinq articles rapportent des niveaux d'exposition en milieu de travail et trois ciblent plusieurs métaux chez les teinturiers [93], dans l'industrie des déchets [94] ainsi que dans l'industrie des métaux [95]. Dans ce dernier cas, le dosage du Mn dans les phanères et la salive serait un complément ou une alternative intéressante aux prélèvements urinaires ou sanguins. Deux autres articles s'intéressent plus spécifiquement au manganèse dans des populations de soudeurs [96, 97]. Le dosage du Mn dans le plasma semble être un biomarqueur prometteur reflétant l'exposition des soudeurs à partir d'un certain seuil d'exposition atmosphérique. Il a été mon-

tré, dans une étude pilote, une grande sensibilité et spécificité pour des valeurs de Mn plasmaticque de $2 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez des soudeurs exposés à plus de $20 \mu\text{g.m}^{-3}$, montrant la pertinence de l'intention de changement de la teneur limite moyenne pondérée en fonction du temps (TLV-TWA) de $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ de la Conférence américaine des hygiénistes industriels (ACGIH) pour le Mn respirable [96].

SPECTROMÉTRIE DE MASSE

En raison de sa grande spécificité, la spectrométrie de masse (MS) représente une technique de choix pour la détection des xénobiotiques dans les fluides biologiques. Pour la période couverte par cette veille, 136 articles portant sur l'utilisation ou le développement de méthodes utilisant la MS ont été publiés.

Soixante-six articles concernent la GC-MS, dont 21 portent spécifiquement sur des mises au point analytiques. Les principales catégories de substances analysées par cette technique sont les composés volatils organiques (COVs) et les solvants (16 articles), les pesticides (11) et les HAPs (10).

Un total de 48 articles utilisant la chromatographie liquide couplée à la MS a été publié ; dix-sept d'entre eux portent sur des développements analytiques. Les principales catégories de substances analysées par cette technique sont les solvants (11), les cytostatiques (ou médicaments cytotoxiques) (7) et les pesticides (5).

Un total de 22 articles, dont 4 portent sur des développements analytiques, concerne l'utilisation de la technique spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS) pour la détermination des métaux ; neuf d'entre eux portent spécifiquement sur

la détermination simultanée de plusieurs métaux et 4 méthodes portent sur le dosage de l'uranium.

CONCLUSION

Cette veille bibliographique, mise en place depuis 2005, témoigne de l'intérêt grandissant pour la SBEP MT par le nombre d'articles de la littérature qu'elle permet de passer en revue régulièrement.

La pluridisciplinarité de l'équipe de lecture et d'analyse (médecins, toxicologues et chimistes spécialisés en santé au travail) permet de réunir des compétences complémentaires, afin de confronter les différents avis sur un même article et d'enrichir les échanges et la réflexion sur des concepts plus généraux.

Ce premier bilan s'intéressant aux années 2009 à 2012 fait ressortir 435 références, réparties équitablement par année. Ainsi sont identifiés plusieurs thèmes d'intérêt ou d'actualité comme les pesticides, les hydrocarbures aromatiques, le benzène, le manganèse, la variabilité biologique, les prélèvements cutanés et frottis de surfaces, les dosages dans l'air expiré ou encore la spectrométrie de masse, qui ont fait l'objet d'une analyse détaillée dans cet article.

La réalisation de ce bilan a également permis de mettre en évidence des lacunes au niveau de l'indexation ainsi que les limites de l'outil utilisé, avec notamment des difficultés dans l'interrogation de la base de donnée pour les recherches croisées avec plusieurs mots clés. Il n'est en effet pas possible de hiérarchiser les mots clés en mots clés principaux et secondaires, ce qui rend le repérage des articles assez fastidieux. Le travail d'indexation demande également

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

une grande rigueur du fait de cette absence de hiérarchisation ; ainsi, il est important de ne manquer aucun sous-groupe de mots clés si l'on veut être suffisamment systématique. Ce fait était notamment remarquable pour l'indexation des substances chimiques et des méthodes analytiques.

Ainsi, afin d'améliorer la méthodologie et de faciliter les recherches lors de futurs bilans, ont été créés 2 outils pour permettre une indexation future plus systématique des substances chimiques ainsi

que des techniques analytiques/méthodes de détection. Pour les substances chimiques, il s'agit d'un tableau où chaque substance est classée par ordre alphabétique et où l'on peut lire sur la même ligne : le numéro CAS, s'il s'agit d'une substance organique ou inorganique, la grande famille ou regroupement auquel elle appartient (hydrocarbures aromatiques, pesticides...), la famille chimique (amine, organophosphoré, cétone...) ainsi que les métabolites potentiellement associés et leurs

numéros CAS s'ils existent. Pour les techniques analytiques, il s'agit d'un tableau à trois colonnes avec les méthodes d'analyse (Spectrométrie absorption atomique [AAS], chromatographie en phase gazeuse [GC]...), les méthodes de détection (détection en fluorescence [FD], détecteur à ionisation de flamme [FID]...) et les éventuels prétraitements et injections associés (injection en espace de tête [HS], micro extraction en phase solide [SPME]...).

POINTS À RETENIR

- Quatre cent trente-cinq articles ont été retenus pour la période allant de janvier 2009 à décembre 2012 sur le thème de la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques en milieu de travail (SBEPC MT).
- Plusieurs thématiques ou axes de recherches ont été fréquemment discutés depuis 4 ans : pesticides, hydrocarbures aromatiques, benzène, manganèse, variabilité biologique, dosages cutanés et frottis de surfaces, dosages dans l'air expiré, spectrométrie de masse.
- La SBEPC MT est une thématique évolutive et croissante, avec notamment l'apparition de nouvelles méthodes analytiques, de biomarqueurs de génotoxicité ou de voies prometteuses comme la mesure des condensats d'air expiré.
- Ce premier bilan a permis de mettre en évidence certaines lacunes au niveau de l'indexation ainsi que des limites inhérentes à l'outil utilisé. Des propositions sont faites afin d'améliorer la méthodologie et de faciliter les recherches.
- La veille sur la SBEPC MT est indispensable pour assurer une assistance aux acteurs de santé au travail dans le cadre de leurs missions respectives.

BIBLIOGRAPHIE

1 | BJAOUI A, PILLIÈRE F, GAGNON M, TRUCHON G ET AL. - Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques en milieu de travail. Dossier médico-technique TC 135. *Doc Méd Trav*. 2011 ; 125 (1) : 37-48.

2 | RIIHIMÄKI V, AITIO A - Occupational exposure to aluminium and its biomonitoring in perspective. *Crit Rev Toxicol*. 2012 ; 42 (10) : 827-53.

3 | GAUDIN R, MARSAN P, NDAW S, ROBERT A ET AL. - Biological monitoring of exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in six French factories: a field study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011 ; 84 (5) : 523-31.

4 | GARCÍA-LESTÓN J, ROMA-TORRES J, VILARES M, PINTO R ET AL. - Biomonitoring of a population of Portuguese workers exposed to lead. *Mutat Res*. 2011 ; 721 (1) : 81-88.

5 | KASLOTIS KM, KYRIAKOPOULOU K, EMMANOUIL C, TSANTILA N ET AL. - Monitoring of systemic exposure to plant protection products and DNA damage in orchard workers. *Toxicol Lett*. 2012 ; 210 (2) : 182-88.

6 | KOUREAS M, TSAKALOF A, TSATSAKIS A, HADJICHRISTODOULOU C - Systematic review of biomonitoring studies to determine the association

between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. *Toxicol Lett*. 2012 ; 210 (2) : 155-68.

7 | PAIVA JC, CABRAL IO, SOARES BM, SOMBRA CM ET AL. - Biomonitoring of rural workers exposed to a complex mixture of pesticides in the municipalities of Tianguá and Ubajara (Ceará state, Brazil) : genotoxic and cytogenetic

- studies. *Environ Mol Mutagen*. 2011 ; 52 (6) : 492-501.
- 8 | SINGH S, KUMAR V, THAKUR S, BANERJEE B ET AL. - DNA damage and cholinesterase activity in occupational workers exposed to pesticides. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011 ; 31 (2) : 278-85.
- 9 | ANGELINI S, KUMAR R, BERMEJO JL, MAFFEI F ET AL. - Exposure to low environmental levels of benzene: evaluation of micronucleus frequencies and S-phenylmercapturic acid excretion in relation to polymorphisms in genes encoding metabolic enzymes. *Mutat Res*. 2011 ; 719 (1-2) : 7-13.
- 10 | FRACASSO ME, DORIA D, BARTOLUCCI GB, CARRIERI M ET AL. - Low air levels of benzene: Correlation between biomarkers of exposure and genotoxic effects. *Toxicol Lett*. 2010 ; 192 (1) : 22-28.
- 11 | IKEDA M, OHASHI F, FUKUI Y, SAKURAGI S ET AL. - Closer correlation of cadmium in urine than that of cadmium in blood with tubular dysfunction markers in urine among general women populations in Japan. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011 ; 84 (2) : 121-29.
- 12 | QUANDT SA, JONES BT, TALTON JW, WHALLEY LE ET AL. - Heavy metals exposures among Mexican farmworkers in eastern North Carolina. *Environ Res*. 2010 ; 110 (1) : 83-88.
- 13 | BOSE-O'REILLY S, DRASCH G, BEINHOFF C, RODRIGUES-FILHO S ET AL. - Health assessment of artisanal gold miners in Indonesia. *Sci Total Environ*. 2010 ; 408 (4) : 713-25.
- 14 | OMAE K, NAKANO M, TANAKA A, HIRATA M ET AL. - Indium lung-case reports and epidemiology. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011 ; 84 (5) : 471-77.
- 15 | SCHULZ C, WILHELM M, HEUDORF U, KOLOSSA-GEHRING M - Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2012 ; 215 (2) : 150-58.
- 16 | HEREDIA-ORTIZ R, BOUCHARD M - Toxicokinetic modeling of captan fungicide and its tetrahydrophthalimide biomarker of exposure in humans. *Toxicol Lett*. 2012 ; 213 (1) : 27-34.
- 17 | BERTHET A, BOUCHARD M, DANUSER B - Toxicokinetics of captan and folpet biomarkers in orally exposed volunteers. *J Appl Toxicol*. 2012 ; 32 (3) : 194-201.
- 18 | SMITH JN, WANG J, LIN Y, TIMCHALK C - Pharmacokinetics of the chlorpyrifos metabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPy) in rat saliva. *Toxicol Sci*. 2010 ; 113 (2) : 315-25.
- 19 | SMITH JN, WANG J, LIN Y, KLOHE EM ET AL. - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorpyrifos and 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in rat saliva after chlorpyrifos administration. *Toxicol Sci*. 2012 ; 130 (2) : 245-56.
- 20 | ROSSBACH B, APPEL KE, MROSS KG, LETZEL S - Uptake of permethrin from impregnated clothing. *Toxicol Lett*. 2010 ; 192 (1) : 50-55.
- 21 | REMOR AP, TOTTI CC, MOREIRA DA, DUTRA GP ET AL. - Occupational exposure of farm workers to pesticides: biochemical parameters and evaluation of genotoxicity. *Environ Int*. 2009 ; 35 (2) : 273-78.
- 22 | CAPOROSSI L, SANTORO A, PAPALEO B - Saliva as an analytical matrix: state of the art and application for biomonitoring. *Biomarkers*. 2010 ; 15 (6) : 475-87.
- 23 | LEE K, PARK EK, STOECKLIN-MAROIS M, KOIVUNEN ME ET AL. - Occupational paraquat exposure of agricultural workers in large Costa Rican farms. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009 ; 82 (4) : 455-62.
- 24 | BOLOGNESI C, CARRASQUILLA G, VOLPI S, SOLOMON KR ET AL. - Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J Toxicol Environ Health A*. 2009 ; 72 (15-16) : 986-97.
- 25 | KONGTIP P, CHANGFUANG S, YOOSOOK W, CHANTANAKUL S ET AL. - Ethion exposure and biological monitoring in vegetable farmers. *J Med Assoc Thai*. 2011 ; 94 (3) : 286-94.
- 26 | YAMANO Y, TOKUTAKE T, ISHIZU S, NAKADATE T - Occupational exposure in methyl bromide manufacturing workers: 17-year follow-up study of urinary bromide ion concentration for biological monitoring. *Ind Health*. 2011 ; 49 (1) : 133-38.
- 27 | MERCADANTE R, POLLEDRI E, GIAVINI E, MENEGOLA E ET AL. - Terbutylazine in hair as a biomarker of exposure. *Toxicol Lett*. 2012 ; 210 (2) : 169-73.
- 28 | FARAHAT FM, FENSKE RA, OLSON JR, GALVIN K ET AL. - Chlorpyrifos exposures in Egyptian cotton field workers. *Neurotoxicology*. 2010 ; 31 (3) : 297-304.
- 29 | ZHANG X, ACEVEDO S, CHAO Y, CHEN Z ET AL. - Concurrent 2,4-D and triclopyr biomonitoring of backpack applicators, mixer/loader and field supervisor in forestry. *J Environ Sci Health B*. 2011 ; 46 (4) : 281-93.
- 30 | BUCKLEY TJ, GEER LA, CONNOR TH, ROBERTSON S ET AL. - A pilot study of workplace dermal exposures to cypermethrin at a chemical manufacturing plant. *J Occup Environ Hyg*. 2011 ; 8 (10) : 600-08.
- 31 | HOPF NB, CARREON T, TALASKA G - Biological markers of carcinogenic exposure in the aluminum smelter industry - a systematic review. *J Occup Environ Hyg*. 2009 ; 6 (9) : 562-81.
- 32 | KÄFFERLEIN HU, MARCZYNSKI B, MENSING T, BRÜNING T - Albumin and hemoglobin adducts of benzo(a)pyrene in humans-Analytical methods, exposure assessment, and recommendations for future directions. *Crit Rev Toxicol*. 2010 ; 40 (2) : 126-50.
- 33 | APPENZELLER BM, TSATSAKIS AM - Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: state of the art, critical review and future needs. *Toxicol Lett*. 2012 ; 210 (2) : 119-40.
- 34 | LI Z, ROMANOFF L, BARTELL S, PITTMAN EN ET AL. - Excretion profiles and half-lives of ten urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites after dietary exposure. *Chem Res Toxicol*. 2012 ; 25 (7) : 1452-61.
- 35 | JONGENEELLEN F, TEN BERGE W - Simulation of urinary excretion of 1-hydroxypyrene in various scenarios of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with a generic, cross-chemical predictive PBTK-model. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 ; 85 (6) : 689-702.
- 36 | SOBUS JR, McCLEAN MD, HERRICK RF, WAIDYANATHA S ET AL. - Investigation of PAH biomarkers in the urine of workers exposed to hot asphalt. *Ann Occup Hyg*. 2009 ; 53 (6) : 551-60.
- 37 | PESCH B, SPICKENHEUER A, KENDZIA B, SCHINDLER BK ET AL. - Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol*. 2011 ; 85 (Suppl 1) : S29-39.
- 38 | LAITINEN J, MÄKELÄ L, MIKKOLA J, HUTTU I - Fire fighting trainers' exposure to carcinogenic agents in smoke diving simulators. *Toxicol Lett*. 2010 ; 192 (1) : 61-65.
- 39 | LAITINEN J, MÄKELÄ M, MIKKOLA J, HUTTU I - Firefighters' multiple exposure assessments in practice. *Toxicol Lett*. 2012 ; 213 (1) : 129-33.
- 40 | KAMAL A, QAYYUM M, CHEEMA IU, RASHID A - Biological monitoring of blood naphthalene levels as a marker of occupational exposure to PAHs among auto-mechanics and spray painters in Rawalpindi. *BMC Public Health*. 2011 ; 11 : 467.
- 41 | SCHEEPERS PT, VAN HOUTUM J, ANZION RB, CHAMPMARTIN C ET AL. - The occupational exposure of dermatology nurses to polycyclic aromatic

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

- hydrocarbons - evaluating the effectiveness of better skin protection. *Scand J Work Environ Health*. 2009 ; 35 (3) : 212-21.
- 42 | ROSSELLA F, CAMPO L, PAVANELLO S, KAPKA L ET AL. - Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and monohydroxy metabolites as biomarkers of exposure in coke oven workers. *Occup Environ Med*. 2009 ; 66 (8) : 509-16.
- 43 | MARCZYNSKI B, PESCH B, WILHELM M, ROSSBACH B ET AL. - Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: a nationwide study in Germany. *Arch Toxicol*. 2009 ; 83 (10) : 947-57.
- 44 | HOPF NB, KIRKELEIT J, KRAMER SL, MOEN B ET AL. - Urinary 1-hydroxypyrene levels in offshore workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 ; 83 (1) : 55-59.
- 45 | WEISS T, KOCH H, KAEFFERLEIN H, HENRY J ET AL. - Biological monitoring of aromatic amines, benzene, and benzo(a)pyrene in workers of a modern European coke oven plant. *Epidemiology*. 2011 ; 22 (1 Suppl) : S235.
- 46 | MARIE C, RAVANAT JL, BADOUARD C, MARQUES M ET AL. - Urinary levels of oxidative DNA and RNA damage among workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons in silicon production: comparison with 1-hydroxypyrene. *Environ Mol Mutagen*. 2009 ; 50 (2) : 88-95.
- 47 | TALASKA G, GAULTNEY B, PETERS S, SUCCOP P ET AL. - 2-Naphthol levels and genotoxicity in rubber workers. *Toxicol Lett*. 2012 ; 213 (1) : 45-48.
- 48 | BOUCHARD M, NORMANDIN L, GAGNON F, VIAU C ET AL. - Repeated measures of validated and novel biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in individuals living near an aluminum plant in Quebec, Canada. *J Toxicol Environ Health A*. 2009 ; 72 (23) : 1534-49.
- 49 | KLOTZ K, SCHINDLER BK, ANGERER J - 1,2-Dihydroxynaphthalene as biomarker for a naphthalene exposure in humans. *Int J Hyg Environ Health*. 2011 ; 214 (2) : 110-14.
- 50 | MARTIN A, BOIS FY, PIERRE F, WILD P - Occupational exposure to cobalt: a population toxicokinetic modeling approach validated by field results challenges the biological exposure index for urinary cobalt. *J Occup Environ Hyg*. 2010 ; 7 (1) : 54-62.
- 51 | BERTHET A, DE BATZ A, TARDIF R, CHAREST-TARDIF G ET AL. - Impact of biological and environmental variabilities on biological monitoring--an approach using toxicokinetic models. *J Occup Environ Hyg*. 2010 ; 7 (3) : 177-84.
- 52 | SPAAN S, FRANSMAN W, WARREN N, COTTON R ET AL. - Variability of biomarkers in volunteer studies: the biological component. *Toxicol Lett*. 2010 ; 198 (2) : 144-51.
- 53 | HARRIS SA, VILLENEUVE PJ, CRAWLEY CD, MAYS JE ET AL. - National study of exposure to pesticides among professional applicators: an investigation based on urinary biomarkers. *J Agric Food Chem*. 2010 ; 58 (18) : 10253-61.
- 54 | FUSTINONI S, MANINI P, CAMPO L, DE PALMA G ET AL. - Assessing variability and comparing short-term biomarkers of styrene exposure using a repeated measurements approach. *Toxicol Lett*. 2010 ; 192 (1) : 40-44.
- 55 | TRUCHON G, TARDIF R, CHAREST-TARDIF G, DE BATZ A ET AL. - Evaluation of occupational exposure: comparison of biological and environmental variabilities using physiologically based toxicokinetic modeling. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013 ; 86 (2) : 157-65.
- 56 | HOET P, DE SMEDT E, FERRARI M, IMBRIANI M ET AL. - Evaluation of urinary biomarkers of exposure to benzene: correlation with blood benzene and influence of confounding factors. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009 ; 82 (8) : 985-95.
- 57 | LOVREGGIO P, BARBIERI A, CARRIERI M, SABATINI L ET AL. - Validity of new biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low concentrations of benzene and toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 ; 83 (3) : 341-56.
- 58 | CARRIERI M, TRANFO G, PIGINI D, PACI E ET AL. - Correlation between environmental and biological monitoring of exposure to benzene in petrochemical industry operators. *Toxicol Lett*. 2010 ; 192 (1) : 17-21.
- 59 | LOVREGGIO P, CARRIERI M, BARBIERI A, SABATINI L ET AL. - Applicability of urinary benzene to biological monitoring of occupational and environmental exposure to very low benzene concentrations. *G Ital Med Lav Ergon*. 2011 ; 33 (1) : 41-46.
- 60 | HOPF NB, KIRKELEIT J, BRÁTVEIT M, SUCCOP P ET AL. - Evaluation of exposure biomarkers in offshore workers exposed to low benzene and toluene concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 ; 85 (3) : 261-71.
- 61 | ARAYASIRI M, MAHIDOL C, NAVASUMRIT P, AUTRUP H ET AL. - Biomonitoring of benzene and 1,3-butadiene exposure and early biological effects in traffic policemen. *Sci Total Environ*. 2010 ; 408 (20) : 4855-62.
- 62 | CIARROCCA M, TOMEI F, CACIARI T, CAPOZZELLA A ET AL. - Environmental and biological monitoring of benzene in traffic policemen, police drivers and rural outdoor male workers. *J Environ Monit*. 2012 ; 14 (6) : 1542-50.
- 63 | CIARROCCA M, TOMEI G, FIASCHETTI M, CACIARI T ET AL. - Assessment of occupational exposure to benzene, toluene and xylenes in urban and rural female workers. *Chemosphere*. 2012 ; 87 (7) : 813-19.
- 64 | GADHIA PK, THUMBAR RP, KEVADIYA B - Cytome assay of buccal epithelium for bio-monitoring genotoxic assessment of benzene exposure among petrol pump attendants. *Int J Hum Gen*. 2010 ; 10 (4) : 239-45.
- 65 | SEOW WJ, PESATORI AC, DIMONT E, FARMER PB ET AL. - Urinary benzene biomarkers and DNA methylation in Bulgarian petrochemical workers: study findings and comparison of linear and beta regression models. *PLoS One*. 2012 ; 7 (12) : e50471.
- 66 | YOSHIDA J, TEI G, MOCHIZUKI C, MASU Y ET AL. - Use of a closed system

- device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann Occup Hyg.* 2009 ; 53 (2) : 153-60.
- 67 | SUGIURA S, ASANO M, KINOSHITA K, TANIMURA M ET AL. - Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 ; 17 (1) : 14-19.
- 68 | SUGIURA S, NAKANISHI H, ASANO M, HASHIDA T ET AL. - Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 ; 17 (1) : 20-28.
- 69 | SOTTANI C, PORRO B, COMELLI M, IMBRIANI M ET AL. - An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 ; 878 (27) : 2593-605.
- 70 | TURCI R, MINOIA C, SOTTANI C, COGHI R ET AL. - Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: the effect of quality assurance and adherence to guidelines. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 ; 17 (4) : 320-32.
- 71 | MORETTI M, BONFIGLIOLI R, FERETTI D, PAVANELLO S ET AL. - A study protocol for the evaluation of occupational mutagenic /carcinogenic risks in subjects exposed to antineoplastic drugs: a multicentric project. *BMC Public Health.* 2011 ; 11 : 195.
- 72 | SOTTANI C, PORRO B, IMBRIANI M, MINOIA C - Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicol Lett.* 2012 ; 213 (1) : 107-15.
- 73 | VAN NIMMEN NF, POELS KL, SEVERI MJ, GODDERIS L ET AL. - Selecting an appropriate biomonitoring strategy to evaluate dermal exposure to opioid narcotic analgesics in pharmaceutical production workers. *Occup Environ Med.* 2009 ; 67 (7) : 464-70.
- 74 | BERTHET A, BOUCHARD M, VERNEZ D - Toxicokinetics of captan and folpet biomarkers in dermally exposed volunteers. *J Appl Toxicol.* 2012 ; 32 (3) : 202-09.
- 75 | COCKER J, CAIN JR, BALDWIN P, McNALLY K ET AL. - A survey of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MbOCA) in the UK. *Ann Occup Hyg.* 2009 ; 53 (5) : 499-507.
- 76 | KEEN C, COLDWELL M, McNALLY K, BALDWIN P ET AL. - A follow-up study of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MbOCA) and isocyanates in polyurethane manufacture in the UK. *Toxicol Lett.* 2012 ; 213 (1) : 3-8.
- 77 | THIN G, MATRAT M, DUCHÉ JC, LAUZIER F ET AL. - Suivi médical de salariés exposés au béryllium. *Arch Mal Prof Environ.* 2009 ; 70 (4) : 395-404.
- 78 | MOORMAN WJ, REUTMAN SS, SHAW PB, BLADE LM ET AL. - Occupational exposure to acrylamide in closed system production plants: air levels and biomonitoring. *J Toxicol Environ Health A.* 2012 ; 75 (2) : 100-11.
- 79 | TRUCHON G, BROCHU M, TARDIF R - Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure to various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: III. Styrene. *J Occup Environ Hyg.* 2009 ; 6 (8) : 460-67.
- 80 | MENEZES HC, AMORIM LC, CARDEAL ZL - Sampling of benzene in environmental and exhaled air by solid-phase microextraction and analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2009 ; 395 (8) : 2583-89.
- 81 | CARO J, GALLEGUO M - Environmental and biological monitoring of volatile organic compounds in the workplace. *Chemosphere.* 2009 ; 77 (3) : 426-33.
- 82 | VERNER MA, McDUGALL R, JOHANSON G - Using population physiologically based pharmacokinetic modeling to determine optimal sampling times and to interpret biological exposure markers: The example of occupational exposure to styrene. *Toxicol Lett.* 2012 ; 213 (2) : 299-304.
- 83 | BRODING HC, MICHALKE B, GÖEN T, DREXLER H - Comparison between exhaled breath condensate analysis as a marker for cobalt and tungsten exposure and biomonitoring in workers of a hard metal alloy processing plant. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009 ; 82 (5) : 565-73.
- 84 | GOLDONI M, CAGLIERI A, DE PALMA G, ACAMPA O ET AL. - Chromium in exhaled breath condensate (EBC), erythrocytes, plasma and urine in the biomonitoring of chrome-plating workers exposed to soluble Cr(VI). *J Environ Monit.* 2010 ; 12 (2) : 442-47.
- 85 | CORRADI M, GERGELOVA P, MUTTI A - Use of exhaled breath condensate to investigate occupational lung diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010 ; 10 (2) : 93-98.
- 86 | GUBE M, EBEL J, BRAND P, GÖEN T ET AL. - Biological effect markers in exhaled breath condensate and biomonitoring in welders: impact of smoking and protection equipment. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010 ; 83 (7) : 803-11.
- 87 | BRAND P, GUBE M, GERARDS K, BERTRAM J ET AL. - Internal exposure, effect monitoring, and lung function in welders after acute short-term exposure to welding fumes from different welding processes. *J Occup Environ Med.* 2010 ; 52 (9) : 887-92.
- 88 | BERGAMASCHI E - Human biomonitoring of engineered nanoparticles: an appraisal of critical issues and potential biomarkers. *J Nanomater.* 2012 ; 2012 : 1-12.
- 89 | PINHEIRO T, BARREIROS MA, ALVES LC, FELIX PM ET AL. - Particulate matter in exhaled breath condensate: A promising indicator of environmental conditions. *Nucl Instrum Methods Phys Res B.* 2011 ; 269 (20) : 2404-08.
- 90 | MUTTI A - Basi e prospettive del monitoraggio biologico: dall'analisi di singoli composti nel sangue o nelle urine alla caratterizzazione dell'esposizione nell'aria esalata. *G Ital Med Lav Ergon.* 2011 ; 33 (3) : 273-75.
- 91 | BOCCA B, MATTEI D, PINO A, ALIMONTI A - Italian network for human biomonitoring of metals: preliminary results from two regions. *Ann Ist Super Sanita.* 2010 ; 46 (3) : 259-65.
- 92 | TUAKUILA J, LISON D, LANTIN AC, MBUYI F ET AL. - Worrying exposure to trace elements in the population of Kinshasa, Democratic Republic of Congo (DRC). *Int Arch Occup Environ Health.* 2012 ; 85 (8) : 927-39.
- 93 | BATOOL AI, REHMAN FU, NAVEED NH, SHAHEEN A ET AL. - Hairs as biomonitors of hazardous metals present in a work environment. *Afr J Biotechnol.* 2011 ; 10 (18) : 3602-07.
- 94 | MARI M, SCHUHMACHER M, DOMINGO JL - Levels of metals and organic substances in workers at a hazardous waste incinerator: a follow-up study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009 ; 82 (4) : 519-28.
- 95 | GIL F, HERNÁNDEZ AF, MÁRQUEZ C, FEMIA P ET AL. - Biomonitorization of cadmium, chromium, manganese, nickel and lead in whole blood, urine, axillary hair and saliva in an occupationally exposed population. *Sci Total Environ.* 2011 ; 409 (6) : 1172-80.
- 96 | HOET P, VANMARCKE E, GEENS T, DEUMER G ET AL. - Manganese in plasma: A promising biomarker of exposure to Mn in welders. A pilot study. *Toxicol Lett.* 2012 ; 213 (1) : 69-74.
- 97 | PESCH B, WEISS T, KENDZIA B, HENRY J ET AL. - Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012 ; 22 (3) : 291-98.

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

ANNEXE 1

Nombre d'articles en fonction des principaux groupes de mots clés

Type d'article	Nb total	2012	2011	2010	2009
Article original	303	117	69	66	51
Revue générale	46	9	12	15	10
Communication	13	5	6	2	0
Acte	7	2	3	1	1
Lettre	5	3	1	0	1
Revue systématique	3	2	0	0	1
Éditorial	4	4	0	0	0
Chapitre de livre	2	1	0	1	0
Méta-analyse	1	0	0	0	1
Commentaire	1	0	1	0	0
Non classés	50	0	0	23	27
Total	435	143	92	108	92

Type de population	Nb total	2012	2011	2010	2009
Travailleurs	223	61	50	62	50
Population générale	121	56	25	23	17
Volontaires	19	10	3	4	2
Animaux	15	7	1	4	3
Étude de cas	7	1	2	3	1
Étude <i>in vivo</i> sur cellules	1	1	0	0	0
Total	386	136	81	96	73

Familles chimiques	Nb total	2012	2011	2010	2009
Métaux	97	33	24	25	15
Pesticides	67	23	14	19	11
Hydrocarbures aromatiques	50	19	8	14	9
HAPs	43	11	8	8	16
Solvants	34	9	5	14	6
Cytostatiques	15	5	4	5	1
Phtalates	15	11	3	1	0
Isocyanates	11	3	3	2	3
Phénols/phénols et dérivés	10	3	1	2	4
Hydrocarbures aliphatiques	9	3	2	1	3
Hydrocarbures aromatiques halogénés	7	4	1	0	2
Hydrocarbures aliphatiques halogénés	6	1	3	2	0
HAPs halogénés	8	4	2	1	1
Amines aromatiques	8	1	3	4	0
Amides	6	2	1	3	0
Acrylamide	6	3	0	3	0
Dioxines	6	5	1	0	0
Glycols et dérivés	4	1	1	1	1
Acides	4	2	0	1	1
Brome et dérivés	4	1	0	2	1
Azote et dérivés	3	0	1	1	1
Composés perfluorés	3	3	0	0	0
Furanes	2	2	0	0	0
Aldéhydes	2	1	0	0	1
Mycotoxines	2	0	1	1	0
Alcools	1	1	0	0	0
Opiïdes	1	0	0	0	1
Oxygène et dérivés	1	1	0	0	0
Phosphore et dérivés	2	1	0	1	0
Total	427	153	86	111	77

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

Milieu biologique analysé	Nb total	2012	2011	2010	2009
Urine	273	81	65	67	60
Sang	152	60	31	33	28
Phanères	19	6	5	6	2
Air expiré	10	3	1	1	5
Condensat d'air expiré	8	2	2	4	0
Salive	4	3	0	0	1
Muqueuse buccale	3	1	0	1	1
Lait	3	1	1	0	1
Selles	3	2	0	1	0
Tissu	1	0	1	0	0
Sperme	2	1	1	0	0
Expectoration	2	0	2	0	0
Liquide broncho-alvéolaire	1	0	1	0	0
Total	481	160	110	113	98

Voie d'absorption	Nb total	2012	2011	2010	2009
Respiratoire	119	33	27	35	24
Cutanée	52	14	12	15	11
Orale	37	14	8	12	3
Exposition Multiple	16	4	5	4	3
Total	224	65	52	66	41

Type de biomarqueur (BM)	Nb total	2012	2011	2010	2009
BM d'exposition	304	134	80	64	26
BM d'effet	63	16	19	19	9
BM de susceptibilité	8	1	4	2	1
Total	375	151	103	85	36

Secteur d'activité	Nb total	2012	2011	2010	2009
Agriculture	38	11	10	9	8
Industrie chimique/pharmaceutique	21	8	2	3	8
Personnel soignant	13	4	4	4	1
Industrie pétrochimique	13	7	1	4	1
Industrie des métaux	11	1	4	2	4
Industrie des plastiques	11	4	3	2	2
Industrie automobile	10	3	2	2	3
Fonderie	5	0	2	3	0
Industrie des déchets	6	2	1	1	2
Industrie minière	4	0	0	2	2
Armée	4	0	2	1	1
Nettoyage à sec	3	0	2	1	0
Cokerie	3	1	1	1	0
Autres	22	1	5	12	7
Total	164	42	39	47	39

Métier	Nb total	2012	2011	2010	2009
Pompiste	10	2	1	3	4
Peintre	9	0	4	2	3
Soudeur	7	4	0	2	1
Infirmier	6	3	1	1	1
Policier	6	3	0	3	0
Fondeur	5	1	1	2	1
Asphalteur	4	0	1	0	2
Cultivateur	4	0	0	2	2
Pharmacien	4	2	1	0	1
Lamineur	3	1	0	0	2
Laborantin	2	1	0	1	0
Cantonnier	2	2	0	0	0
Chromeur	2	0	0	2	0
Autres	10	2	3	2	3
Total	74	21	12	20	20

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

Poste / procédé	Nb total	2012	2011	2010	2009
Chromage	0	0	0	0	0
Fabrication d'accumulateur	1	1	0	0	0
Maintenance	4	0	0	3	1
Nettoyage à sec	3	0	2	1	0
Traitement de surface	0	0	0	0	0
Usinage	1	0	0	0	1
Vulcanisation	0	0	0	0	0
Total	9	1	2	4	2

Méthodes analytiques	Nb total	2012	2011	2010	2009
Chromatographie liquide haute performance (HPLC)	89	22	17	28	22
Chromatographie gazeuse (GC)	83	14	22	28	19
Plasma induite haute performance (ICP)	25	4	9	8	4
Spectrométrie d'absorption atomique (AAS)	25	3	11	7	4
Spectrométrie de masse (MS)	140	32	37	43	28
Autres	8	1	4	2	1
Total	370	76	100	116	78

Organe/système cible	Nb total	2012	2011	2010	2009
Système nerveux	14	6	1	3	4
Appareil respiratoire	10	3	0	4	3
Appareil reproducteur	8	7	1	0	0
Appareil urinaire	8	3	3	2	0
Système endocrinien	5	3	1	0	1
Appareil digestif	3	2	1	0	0
Système sanguin	4	2	2	0	0
Appareil locomoteur	2	1	1	0	0
Système immunitaire	2	1	1	0	0
Total	56	28	11	9	8

Principaux usages	Nb total	2012	2011	2010	2009
Adhésif/colle	1	1	0	0	0
Anesthésique	0	0	0	0	0
Bois	4	1	0	2	1
Carburant Diesel	6	0	0	4	2
Composés organiques volatils	9	5	1	1	2
Créosote	0	0	0	0	0
Fibre	4	0	3	0	1
Fibre de verre	1	0	0	1	0
Fumée	10	4	2	2	2
Huile	0	0	0	0	0
Nanoparticule	1	1	0	0	0
Perturbateur endocrinien	1	1	0	0	0
Plastique	9	1	6	2	0
Poussière	4	0	1	0	3
Retardateur de flamme	4	2	1	0	1
Solvant	34	9	5	14	6

Mots clés isolés (partie 1)	Nb total	2012	2011	2010	2009
Dosage atmosphérique	92	22	17	24	29
Dose interne/externe	61	21	10	12	18
Mise au point analytique	61	15	10	20	16
ADME*	59	28	13	9	9
Tabagisme	57	20	16	17	4
Valeur de référence	53	28	8	14	3
Facteur confondant	46	9	9	13	15
Évaluation du risque	44	26	1	7	10
Pollution environnementale	42	25	10	6	1
Relation dose-effet	42	14	6	13	9
Variabilité biologique	38	7	6	15	10
Contamination	37	9	14	7	7
Modélisation	35	20	3	9	3
Génotoxicité	32	12	6	7	7
Adduits	26	9	4	9	4
Exposition multiple	16	4	5	4	3
Adduits-Hémoglobine	12	4	2	5	1
Adduits-ADN	6	2	1	2	1
Adduits-albumine	5	2	2	1	0

(partie 2 du tableau page suivante)

*(absorption, distribution, métabolisme, élimination)

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

Mots clés isolés (<i>partie 2</i>)	Nb total	2012	2011	2010	2009
Adduits-protéine	4	0	1	2	1
Genre	21	11	9	1	0
Pollution atmosphérique	19	6	2	6	5
Surveillance médicale	17	9	1	2	5
Prévention	16	2	4	5	5
Frottis de surface	15	3	6	3	3
Dosage cutané	14	4	4	2	4
Échantillonnage	13	3	1	7	2
Contrôle de qualité	12	3	2	6	1
Cancérogénicité	11	6	2	1	2
Test des comètes	11	4	5	1	1
Polymorphisme génétique	11	4	3	2	2
Âge	9	7	2	0	0
Spéciation	8	6	0	1	1
Épidémiologie	7	6	0	1	0
Acides mercapturiques	7	1	1	5	0
Test des micronoyaux	6	3	1	1	1
Équivalent biomonitoring (BE)	3	3	0	0	0
Test de transformation lymphocytaire	3	0	1	0	2
Conservation	2	1	0	1	0
Éthique	2	1	0	1	0
Stabilité	2	1	0	0	1
Drogue illégale	1	1	0	0	0
Interférence analytique	1	0	1	0	0
Interférence cinétique	1	1	0	0	0
Interférence d'effet	1	0	0	1	0
Matrice emploi-exposition	1	0	0	0	1
Méthodologie	1	1	0	0	0
Rayonnement ionisant	1	0	0	1	0
Réglementation	1	1	0	0	0
Variabilité génétique	1	0	0	1	0
Protéomique	0	0	0	0	0

ANNEXE 2

Nombre d'articles en fonction des principales familles chimiques

Métaux	Nb total	2012	2011	2010	2009
Cadmium	33	11	10	9	3
Plomb	32	8	13	7	4
Chrome	21	4	7	8	2
Arsenic	20	6	4	7	3
Nickel	17	4	4	6	3
Manganèse	17	4	7	3	3
Mercure	15	5	4	5	1
Cobalt	11	2	1	5	3
Uranium	8	0	3	3	2
Aluminium	8	2	0	2	4
Cuivre	6	1	2	1	2
Zinc	6	1	4	1	0
Indium	6	3	1	2	0
Vanadium	6	1	1	2	2
Or	5	0	0	4	1
Tungstène	5	0	1	2	2
Béryllium	4	0	1	1	2
Fer	4	1	1	2	0
Antimoine	3	1	0	1	1
Molybdène	3	1	1	1	0
Platine	3	1	1	1	0
Sélénium	3	1	1	0	1
Baryum	3	1	0	1	1
Bore	3	2	1	0	0
Étain	2	0	0	1	1
Éthyl / méthylmercure	2	2	0	0	0
Thallium	2	1	0	1	0
Samarium	1	1	0	0	0
Palladium	1	0	0	1	0
Rhodium	1	0	0	1	0
Iridium	1	0	0	1	0
Titane	1	0	1	0	0
Chlore	0	0	0	0	0
Total	253	64	69	79	41

Veille bibliographique sur la surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques au poste de travail

L'expérience d'un réseau francophone multidisciplinaire

Pesticides	Nb total	2012	2011	2010	2009
Organophosphorés	26	8	5	10	3
Organochlorés	10	6	2	2	0
Pyréthroïdes	9	2	4	2	1
Carbamates/Dithiocarbamates	4	0	1	3	0
Autres	18	7	2	3	6
Total	67	23	14	20	10

Solvants	Nb total	2012	2011	2010	2009
Benzène	38	14	6	10	8
Toluène	25	9	5	3	8
Styrène	19	6	2	5	6
Xylène	12	5	2	3	2
Hexane	7	2	2	0	3
Perchloroéthylène	6	3	2	1	0
Trichloroéthylène	5	2	1	1	1
Acétone	4	2	1	0	1
Éthers de glycols	4	1	1	1	1
1,1,1-Trichloroéthane	3	1	1	1	0
Diméthylformamide	2	1	0	0	1
Méthanol	1	1	0	0	0
Éthanol	1	0	1	0	0
Dichlorométhane	1	0	1	0	0
Total	128	47	25	25	31