

Évaluation de l'exposition professionnelle au chrome VI

Approche intégrant biomarqueurs, mesures atmosphériques et cutanées

EN RÉSUMÉ

AUTEURS :

R. Bousoumah¹, G. Antoine¹, M. Melczer¹, N. Carabin², A. Martin Remy¹

1. Département Toxicologie et biométrie, INRS

2. Département Métrologie des polluants, INRS

Les expositions professionnelles au chrome hexavalent (Cr(VI)), cancérigène important en milieu professionnel, peuvent se produire lors des opérations de chromage, soudage ou application de peinture. L'évaluation de l'exposition au Cr(VI) est souvent réalisée par la mesure du Cr total urinaire, biomarqueur non spécifique toutefois. Cette étude a investigué d'autres biomarqueurs d'exposition tels que le Cr(VI) intra-érythrocytaire et le Cr(VI) dans le condensat d'air exhalé en sus des biomarqueurs d'effets du stress oxydant. Des mesures atmosphériques et cutanées sont venues compléter cette approche globale d'évaluation des expositions au Cr(VI). Une exposition (interne et externe) significativement plus importante des soudeurs a été mise en évidence par rapport aux autres groupes d'exposition.

MOTS CLÉS

Risque chimique /
Biométrie /
Surveillance biologique /
Chrome /
Métrologie /
Soudeur /
Soudage /
Peintre / Enquête

Le chrome (Cr) – élément métallique de transition – peut être présent dans le milieu de travail sous forme métal (Cr(0)), trivalente (Cr(III)) ou hexavalente (Cr(VI)) [1]. En particulier, les composés du Cr(VI) sont largement utilisés dans l'industrie pour la fabrication de pigments hydro-solubles (dichromate de potassium) et hydro-insolubles (chromates de plomb ou de zinc), d'inhibiteurs de corrosion (chromate de strontium ou de zinc), de produits pour la préservation du bois (trioxyde de chrome) et le chromage des métaux (acide chromique). L'utilisation des composés du Cr(VI) (chromates, trioxyde de chrome, tris(chromate) de di-chrome) est soumise à autorisation sous REACH (*Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals* – Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques) (<https://echa.europa.eu/applica->

tions-for-authorisation-previous-consultations). Celle-ci garantit que les risques seront valablement maîtrisés en l'absence d'une alternative viable. L'exposition professionnelle peut survenir lors des activités de soudage, d'électrodeposition du Cr(VI) (ou chromage) et diverses autres opérations de traitement de surface telles que l'application et l'enlèvement de peinture à base de Cr(VI) [2]. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé les composés du Cr(VI) dans le groupe 1 des agents cancérigènes pour l'homme [3]. En effet, ces composés peuvent engendrer un cancer du poumon et ils seraient associés au cancer du nez et des sinus nasaux [3]. Leur rôle dans le cancer de l'estomac et du larynx est également suspecté [4]. Par ailleurs, des effets tels que l'asthme, la dermatite de contact irritative ou allergique, la perforation du septum nasal ainsi que des effets

Évaluation de l'exposition professionnelle au chrome VI

Approche intégrant biomarqueurs, mesures atmosphériques et cutanées

hépatiques, rénaux et cardiovasculaires ont été rapportés [4].

La commission européenne a adopté une valeur limite d'exposition professionnelle de 10 µg/m³ (25 µg/m³ dans le cas du soudage), devant être abaissée à 5 µg/m³ (soudage compris) après le 17 janvier 2025 [5]. Il a été estimé qu'une exposition au Cr(VI) entraîne un risque de cancer (pour 1 000 salariés) multiplié par 4 à 1 µg/m³ et par 20 à 5 µg/m³ [2, 6]. Par conséquent, il est primordial de minimiser l'exposition professionnelle au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre (principe ALARA). En France, depuis le 1^{er} juillet 2014 (décret n° 2012-746), la valeur limite d'exposition professionnelle au Cr(VI) est de 1 µg/m³ (VLEP-8h) ; il s'agit de la valeur la plus contraignante en Europe définie pour la fraction inhalable (il n'y a pas de valeur établie pour la fraction alvéolaire) [7]. La valeur limite biologique (VLB) du Cr urinaire (Cr-U) établie pour le chromage électrolytique est de 1,8 µg/g de créatinine (2,5 µg/L) en fin de poste et fin de semaine [8]. Néanmoins, aucune directive sur la biosurveillance des expositions au Cr(VI) n'a été adoptée à ce jour, en vertu de la directive sur les agents cancérogènes ou mutagènes ou les substances reprotoxiques (directive 2004/37/CE, DCMR du 9 mars 2022).

Bien que non spécifique, le Cr-U (dont le prélèvement a l'avantage d'être non invasif) est le principal biomarqueur utilisé pour la biosurveillance de l'exposition professionnelle au Cr(VI). D'autres biomarqueurs davantage spécifiques méritent de ce fait l'attention, bien que certains nécessitent un prélèvement invasif. Ainsi, le Cr intrathrocytaire (Cr-GR) reflète l'exposition au Cr(VI) puisque seule cette forme du Cr est capable de

traverser la membrane cellulaire du globule rouge (GR) ; alors que le Cr plasmatique (Cr-P) est représentatif du Cr(III) [9, 10]. Le Cr(VI) dans le condensat d'air exhalé (Cr-CAE) fournit des informations spécifiques sur les niveaux de Cr(VI) dans le poumon, tissu cible principal [11]. Outre le fait d'être moins invasif que le prélèvement sanguin, le recueil de CAE offre la possibilité d'analyser séparément le Cr(VI) et le Cr(III). Par ailleurs, le recours aux biomarqueurs d'effets précoces (stress oxydant) permet d'évaluer, à un stade précoce, les effets sur la santé. Le malondialdéhyde (MDA) et la 8-hydroxydéoxyguanosine (8-OHdG) sont ainsi les biomarqueurs d'effets les plus couramment rapportés dans les études de biosurveillance des expositions professionnelles au Cr(VI).

Dans le cadre du projet HBM4EU (encadré 1), une étude a été initiée, conjointement avec 8 autres pays, afin de fournir des données représentatives de l'exposition au Cr(VI) en Europe et ses effets potentiels sur la santé en milieu professionnel. Les principaux objectifs de l'étude étaient les suivants :

- caractériser les expositions professionnelles par une approche intégrant des biomarqueurs d'exposition (urine, sang, CAE), des biomarqueurs d'effets, des mesures atmosphériques et des prélèvements cutanés ;
- évaluer la pertinence de nouveaux biomarqueurs d'exposition (Cr-GR et Cr-CAE) et d'effets précoces (stress oxydant) ;
- élaborer des recommandations à propos de l'utilisation des différents biomarqueurs ;
- générer des données représentatives à l'échelle de l'Union Européenne ;
- soutenir les mesures réglementaires récentes.

↓ Encadré 1

> HBM4EU

L'initiative européenne de biosurveillance humaine (HBM4EU) est un programme regroupant 28 pays, l'Agence européenne pour l'environnement et la Commission européenne, cofinancé par le programme Horizon 2020 (www.hbm4eu.eu). Son objectif principal était d'améliorer l'évaluation et la gestion du risque chimique à l'échelle européenne. La présente étude a été menée dans le cadre du projet européen HBM4EU, conjointement avec 8 autres pays (Belgique, Finlande, Grande-Bretagne, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Portugal) appliquant un protocole harmonisé.

Les résultats présentés ici sont ceux obtenus à l'échelle française.

MÉTHODE

PRÉLÈVEMENTS ET ANALYSES

Des prélèvements atmosphériques et cutanés (par essuyage des mains au moyen de lingettes) ainsi que des échantillons biologiques (urines, sang et CAE) ont été recueillis auprès des salariés volontaires au cours d'une semaine d'intervention. Le **tableau I** décrit les moments de prélèvements correspondants à chaque type d'échantillon, les composés d'intérêt recherchés, la méthode d'analyse mise en œuvre ainsi que la limite de quantification (LQ) définie. Un protocole plus détaillé est présenté dans l'article de Santonen et al. [13].

↓ **Tableau I**

> **PRÉLÈVEMENTS ET ANALYSES EFFECTUÉS**

	Échantillon	Moments de prélèvement	Composés recherchés	Méthode d'analyse	LQ (limite de quantification)	
Exposition	externe	Air	Au cours de la semaine de travail sur la durée du poste de travail (8h)	Cr(VI) – fraction inhalable ¹	IC-UVD ²	Volume de prélèvement dépendante (µg/m ³)
				Cr(VI) – fraction alvéolaire ³		
		Dermique	DP, avant et après chaque activité jugée exposante puis FP (Parallèlement aux prélèvements atmosphériques)	Cr total	ICP-MS	0,8 µg par lingette
	interne	Urine ⁴	DS/DP; FS/FP	Cr total	ICP-MS	0,2 µg/L
				Créatinine	Colorimétrie (Jaffé)	0,03 g/L
		Sang ⁴	Milieu de semaine (mercredi ou jeudi)	Cr-GR	ICP-MS	0,36 µg/L
		Cr-P	0,18 µg/L			
	CAE ⁴	DS/DP; FS/FP	Cr(VI)	ICP-MS	0,35 µg/L	
			Cr(III)		0,3 µg/L	
Effet	Urine ⁴	DS/DP; FS/FP	MDA	LC-MS/MS	1 µg/L	
			8-OHdG		0,2 µg/L	

LQ: limite de quantification

CAE: condensat d'air exhalé

DS/DP: début de semaine, début de poste

FS/FP: fin de semaine, fin de poste

Cr-GR: chrome intra-érythrocytaire

Cr-P: chrome plasmatique

MDA: malondialdéhyde

8-OHdG: 8-hydroxy-déoxyguanosine

IC-UVD: chromatographie ionique avec détection UV

ICP-MS: spectrométrie de masse à plasma couplé par induction

LC-MS/MS: chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

1. Fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée par le nez et la bouche.

2. Méthode INRS MétroPol M-43 [12]

3. Fraction massique des particules totales en suspension dans l'air pénétrant dans les régions inférieures d'échanges gazeux (voies respiratoires non ciliées).

4. Pour les échantillons recueillis chez les salariés non exposés, seul un prélèvement a été récolté au cours de la semaine de travail.

DESCRIPTION DES SECTEURS INVESTIGUÉS ET RECRUTEMENT DES SALARIÉS

Trois secteurs étaient ciblés : le chromage, le soudage et les applications de peinture. Le recrutement des entreprises s'est fait à la suite d'un « appel à participer à la recherche » paru dans la revue *Références en Santé au Travail*. Sept entreprises (4 « chromage », 2 « soudage » et 1 « peinture ») ont été retenues. Leurs salariés se sont vus adresser une lettre d'information décrivant de façon détaillée le protocole de recherche ainsi qu'un consentement éclairé à signer. Une autorisation de recherche biomédicale a préalablement été obtenue auprès du Comité de protection des personnes (CPP) Sud-Ouest.

Au total, 82 salariés étaient volontaires pour participer. Les salariés exposés, au nombre de 58, ont été répartis dans les groupes d'exposition similaires (GES) suivants: « chromage » (n=20), « soudage » (n=18), « opérateurs » (diverses

opérations de traitement de surface dont la peinture mais surtout tâches d'usinage) (n=19) et « maintenance » (n=1). Les salariés non professionnellement exposés, constituant le groupe « témoins », étaient au nombre de 24 et ont été regroupés sous le terme « administratifs ». Un questionnaire relatif aux habitudes de vie et à l'activité professionnelle était soumis aux participants sous forme d'un entretien. Plus précisément, les données recueillies comprenaient:

- l'âge, le sexe, le poids et la taille;
- l'intitulé du poste occupé et l'historique professionnel;
- les activités réalisées au cours de la semaine d'intervention, leurs durées et fréquences;
- les équipements de protection individuelle (EPI) et collective (EPC) utilisés au cours de l'intervention;
- la consommation de cigarettes et de e-cigarettes;
- la présence de prothèses métalliques;
- le trafic automobile aux abords du domicile;

- les activités extra-professionnelles (par exemple, application de peintures) pouvant engendrer une exposition au Cr(VI).

ANALYSES STATISTIQUES

Le traitement statistique des données a été réalisé au moyen du logiciel Stata (version 16.1, Stat-Corp, College Station, TX, USA). Un modèle de régression linéaire mixte a été appliqué aux données de concentrations urinaires de Cr total, de MDA et de 8-OHdG ainsi qu'aux données atmosphériques de Cr(VI) (fractions inhalable et alvéolaire), après application d'une transformation logarithmique. Le modèle de régression intégrait un effet aléatoire « sujet » (pour tenir compte de la non-indépendance des données), ainsi que des effets fixes « GES » et « moment de prélèvement ». Lorsque la série de données présentait des valeurs en dessous de la limite de quantification (LQ), le modèle tobit a été associé au modèle linéaire mixte, pour prendre en compte ces données

Évaluation de l'exposition professionnelle au chrome VI
 Approche intégrant biomarqueurs, mesures atmosphériques et cutanées

non quantifiées. En outre, un modèle ANOVA simple a été appliqué aux données de concentrations intra-érythrocytaires et plasmatiques de Cr ainsi qu'aux données de Cr total cutané (après transformation logarithmique) pour tester l'effet du «GES». Le seuil de significativité statistique était fixé à 5%. Les données de Cr-U étant ajustées à la créatinine, les échantillons avec des valeurs de créatinine urinaire inférieures à 0,3 g/L et supérieures à 3 g/L ont été écartés de l'analyse statistique. Les corrélations entre les divers biomarqueurs d'exposition (Cr-U, Cr-GR et Cr-P) et les autres mesures de Cr (telles que les fractions inhalable et alvéolaire du Cr(VI)) ont été estimées grâce au coefficient de corrélation de Spearman ρ . Plus la valeur de ρ est proche de +/-1, plus la corrélation est forte; plus elle est proche de 0, plus la corrélation est faible. L'unique salarié du GES « maintenance » n'a pas été inclus dans le traitement des données.

RÉSULTATS

EXPOSITION EXTERNE

EXPOSITION ATMOSPHÉRIQUE (tableau II)

Les prélèvements des fractions inhalable et alvéolaire du Cr(VI) étaient au nombre de 42 et 36, respectivement. Concernant la fraction inhalable du Cr(VI), les mesures relevées étaient significativement supérieures chez le groupe « soudeurs » (médiane 0,53, 95^e percentile 40,35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) en comparaison avec les groupes « chromeurs » ($p < 0,001$) et « opérateurs » ($p = 0,035$) (médianes $< \text{LQ}$ et 0,09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 95^e percentile 0,37 et 0,31 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivement), mettant en évidence une exposition atmosphérique

↓ **Tableau II**

> CONCENTRATIONS ATMOSPHÉRIQUES INDIVIDUELLES ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) OBTENUES POUR LES FRACTIONS INHALABLE ET ALVÉOLAIRE DU Cr(VI) EN FONCTION DES GROUPES D'EXPOSITION

		Étendue	Médiane	95 ^e percentile
Chromeurs	Fraction inhalable (n=20)	[<LQ-0,39]	<LQ	0,37
	Fraction alvéolaire (n=20)	[<LQ-0,16]	<LQ	0,11
Soudeurs	Fraction inhalable (n=10)	[0,02-40,35]	0,53	40,35
	Fraction alvéolaire (n=8)	[0,02-5,26]	0,44	5,26
Opérateurs	Fraction inhalable (n=12)	[0,04-0,31]	0,09	0,31
	Fraction alvéolaire (n=8)	[<LQ-0,04]	0,03	0,04

LQ: limite de quantification

plus importante de ce groupe de travailleurs. Une tendance similaire a été observée pour la fraction alvéolaire du Cr(VI) : le groupe « soudeurs » était significativement différent (médiane 0,44, 95^e percentile 5,26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) des deux autres groupes (médianes $< \text{LQ}$ et 0,03 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 95^e percentile 0,11 et 0,04 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ respectivement pour les chromeurs et les opérateurs).

CONTAMINATIONS CUTANÉES (tableau III)

Un ensemble de 174 prélèvements a été collecté auprès de 49 salariés. Les concentrations moyennes de Cr retrouvées sur les mains des soudeurs après la prise de poste (médiane 0,08, 95^e percentile 0,21 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) étaient statistiquement différentes de celles des chromeurs (médiane 0,02, 95^e percentile 0,18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) ($p < 0,001$) et des opérateurs (médiane 0,02, 95^e percentile 0,23 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) ($p = 0,02$) mettant en évidence une contamination cutanée plus importante de ce groupe au cours de la journée de travail.

BIOMARQUEURS D'EXPOSITION

CHROME TOTAL URINAIRE (tableau IV)

Au total, 136 échantillons urinaires ont été récoltés (112 auprès des groupes exposés et 24 auprès des administratifs), dont 125 valides (avec une créatinine urinaire comprise entre 0,3 et 3 g/L), 103 chez les exposés et 22 chez les administratifs. Parmi les « administratifs », 4 mesures étaient en-deçà de la LQ (soit $< 0,2 \mu\text{g}/\text{L}$). La concentration urinaire maximale retrouvée dans ce groupe était de 1,42 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine. La médiane des concentrations était de 0,30 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine. Dans le groupe « exposés », les concentrations urinaires en chrome variaient entre 0,11 et 3,69 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine (médiane 0,51 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine). La médiane retrouvée parmi les exposés était significativement plus élevée que celle des non exposés ($p = 0,006$). L'effet du moment de prélèvement (début de semaine/début de poste

↓ **Tableau III**

➤ **DISTRIBUTION DES CONCENTRATIONS MOYENNES DE Cr ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) MESURÉES DANS LES LINGETTES AYANT SERVI AUX PRÉLÈVEMENTS SUR LES MAINS (DROITE ET GAUCHE) APRÈS LA PRISE DE POSTE, DURANT LA JOURNÉE DE TRAVAIL**

	Étendue	Médiane	95 ^e percentile
Chromeurs (n=20)	[0,001-0,24]	0,02	0,18
Soudeurs (n=17)	[0,03-0,21]	0,08	0,21
Opérateurs (n=12)	[0,006-0,23]	0,02	0,23

↓ **Tableau IV**

➤ **CONCENTRATIONS URINAIRES EN Cr TOTAL ($\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine) OBTENUES EN DÉBUT DE SEMAINE/DÉBUT DE POSTE (DS/DP) ET EN FIN DE SEMAINE/FIN DE POSTE (FS/FP) EN FONCTION DES GROUPES D'EXPOSITION**

		Étendue	Médiane	95 ^e percentile
Administratifs	(n=22)	[<LQ-1,42]	0,30	0,76
Exposés	(n=103) ¹	[0,11-3,69]	0,51	2,15
Chromeurs	DS/DP (n=19)	[0,12-1,80]	0,40	1,80
	FS/FP (n=18)	[0,11-1,93]	0,41	1,93
Soudeurs	DS/DP (n=16)	[0,28-2,25]	1,04	2,25
	FS/FP (n=15)	[0,31-3,69]	1,29	3,69
Opérateurs	DS/DP (n=19)	[0,11-0,70]	0,34	0,70
	FS/FP (n=16)	[0,32-3,62]	0,55	3,62

1. Ensemble des prélèvements DS/DP et FS/FP des GES « chromeurs », « soudeurs » et « opérateurs ».

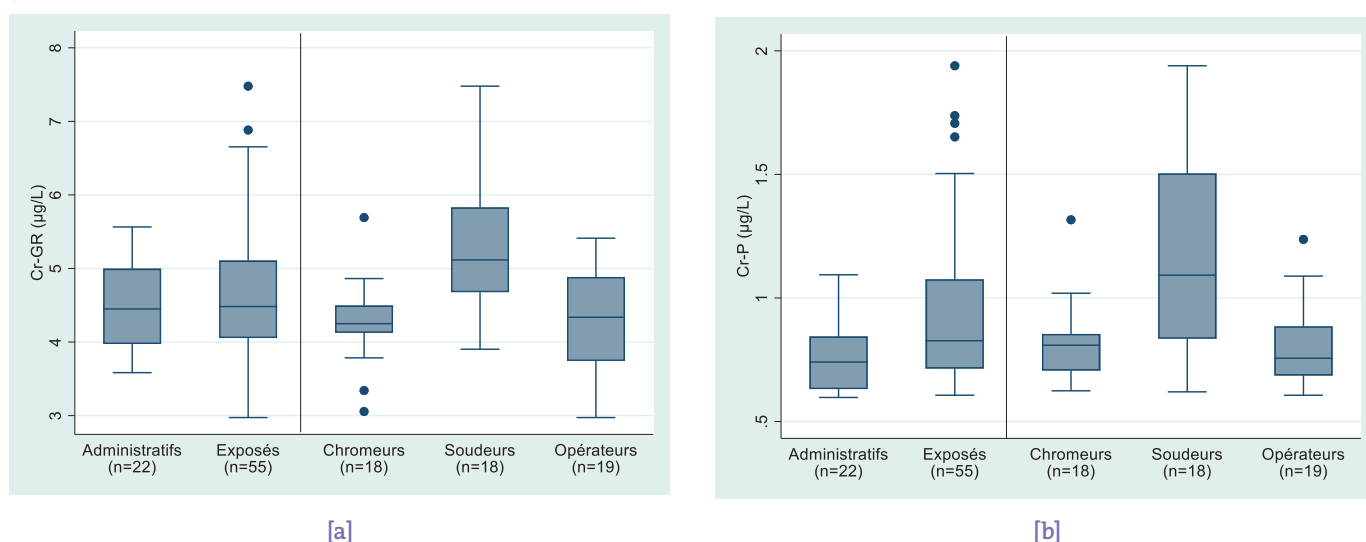
vs fin de semaine/fin de poste) était significatif ($p < 0,001$) uniquement chez les opérateurs. D'autre part, les concentrations urinaires retrouvées chez les soudeurs étaient significativement supérieures à celles des chromeurs et opérateurs, et ce quel que soit le moment de prélèvement considéré.

CHROME INTRA-ÉRYTHROCYTAIRE ET PLASMATIQUE

(figure 1)

Les échantillons de sang ont été prélevés auprès de 22 administratifs et 55 exposés. Chez le groupe « administratifs », la médiane obtenue pour le Cr-GR était de $4,45 \mu\text{g}/\text{L}$; celle du Cr-P de $0,74 \mu\text{g}/\text{L}$. Chez les salariés exposés, la médiane du Cr-GR était de $4,48 \mu\text{g}/\text{L}$ et celle du Cr-P de $0,83 \mu\text{g}/\text{L}$. Concernant les concentrations de Cr-GR, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes administratifs et exposés, alors que les concentrations plasmatiques mesurées chez les exposés étaient significativement supérieures à celles des administratifs ($p = 0,009$). Par ailleurs, qu'il s'agisse du Cr-GR ou du Cr-P, les concentrations retrouvées chez les soudeurs étaient

Figure 1: Concentrations intra-érythrocytaires (Cr-GR, $\mu\text{g}/\text{L}$) [a] et plasmatiques (Cr-P, $\mu\text{g}/\text{L}$) [b] obtenues en fonction des groupes d'exposition.



Évaluation de l'exposition professionnelle au chrome VI

Approche intégrant biomarqueurs, mesures atmosphériques et cutanées

significativement plus élevées par rapport aux chromeurs, aux opérateurs et aux administratifs.

CHROME (VI) ET CHROME (III) DANS LE CAE

À l'exception d'une mesure de Cr(VI) à 0,47 µg/L parmi le groupe «opérateurs», 99 % des prélèvements récoltés (130) ont rendu une concentration en-dessous de la LQ de 0,35 µg/L. De la même manière, les mesures de Cr(III) étaient inférieures à 0,30 µg/L (LQ) dans 97,5 % des échantillons.

BIOMARQUEURS D'EFFETS (figure 2)

Les dosages ont été réalisés sur 136 échantillons urinaires. Aucune mesure n'était en-dessous de la LQ (1 et 0,2 µg/L, respectivement pour le MDA et la 8-OHdG). Quel que soit le biomarqueur d'effet, aucune différence n'a été constatée entre les groupes « administratifs » et « exposés » (médianes MDA 54,71 et 82,31 µg/L, médianes 8-OHdG 3,89 et 4,27 µg/L, respectivement). De même, ni l'effet du moment de prélèvement, ni l'effet du groupe d'exposition n'étaient significatifs.

CORRÉLATIONS ENTRE LES DIFFÉRENTS PARAMÈTRES MESURÉS

Dans le groupe « exposés », une corrélation était observée entre Cr-U et Cr-GR ($\rho=0,49$, $n=53$, $p<10^{-3}$) et entre Cr-U et Cr-P ($\rho=0,65$, $n=53$, $p<10^{-3}$). La corrélation du MDA et de la 8-OHdG avec le Cr-U était faible ($\rho<0,2$).

Lorsque les groupes étaient analysés séparément, les corrélations obtenues chez les soudeurs entre le Cr-U et le Cr-P, le Cr-U et la fraction inhalable du Cr(VI) étaient meilleures ($\rho=0,80$, $n=17$, $p<10^{-3}$ et $\rho=0,72$, $n=9$, $p=0,03$, respectivement) comparativement aux chromeurs ($\rho=0,70$, $n=18$, $p=0,001$ et $\rho=0,42$, $n=20$, $p=0,07$, respectivement) et aux opérateurs ($\rho=0,16$, $n=18$, $p=0,53$ et $\rho=0,021$, $n=12$, $p=0,95$, respectivement). La corrélation entre le Cr-U et le Cr-GR était plus élevée chez les soudeurs ($\rho=0,46$, $n=17$, $p=0,06$) et les chromeurs ($\rho=0,46$, $n=18$, $p=0,06$) comparativement aux opérateurs ($\rho=0,11$, $n=18$, $p=0,65$). Quel que soit le groupe considéré, les corrélations des biomarqueurs d'effets avec le Cr-U étaient faibles ($\rho<0,2$).

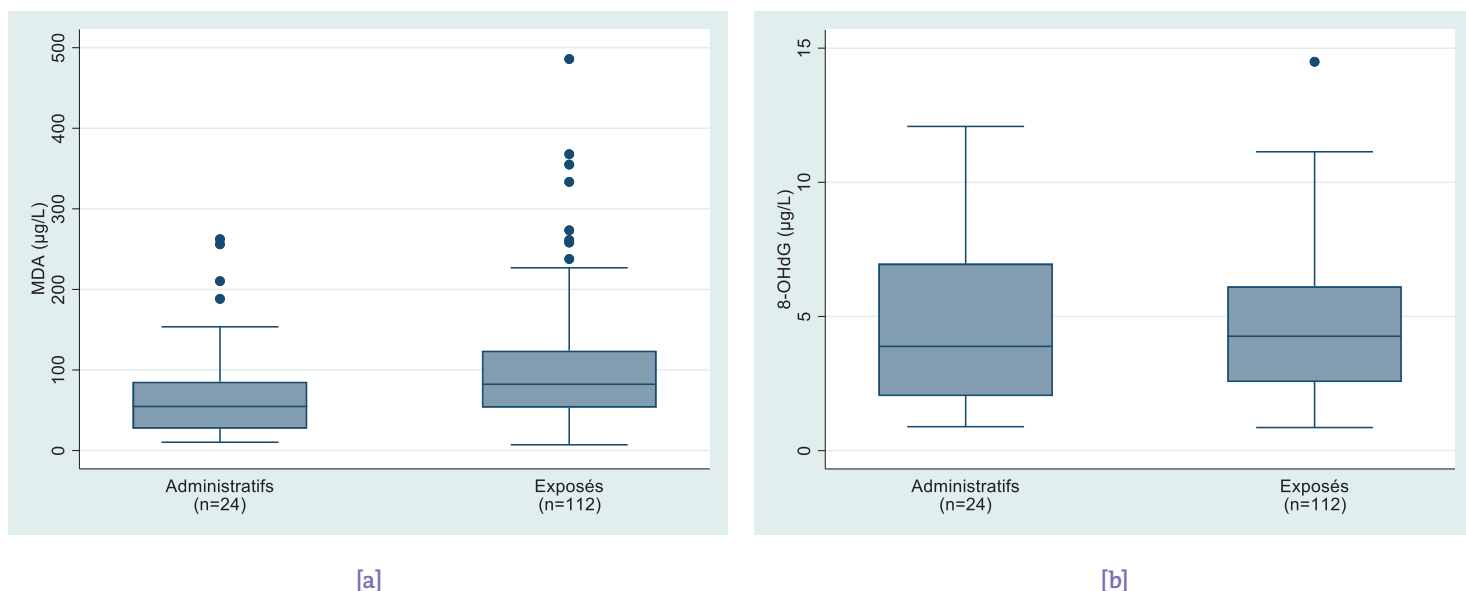
DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de caractériser l'exposition professionnelle au Cr(VI) dans 3 secteurs d'intérêt (soudage, chromage et peinture) au moyen d'une approche englobant des dosages de biomarqueurs (d'exposition et d'effets), des mesures sur prélèvements atmosphériques et cutanés. L'intérêt de cette approche réside dans l'évaluation plus complète des expositions au Cr(VI) (évaluation de la dose interne en complément de l'exposition externe), ce qui permet d'identifier les voies d'exposition et d'œuvrer en prévention mais également d'améliorer *in fine* l'évaluation du risque chimique en ciblant des biomarqueurs davantage spécifiques au composé.

EXPOSITION PLUS MARQUÉE DES SOUDEURS

Outre les concentrations atmosphériques significativement supérieures chez les soudeurs de cette étude (tableau II p. 46), des dépassements de la VLEP-8h ont également été observés pour la fraction inha-

Figure 2: Concentrations urinaires (µg/L) en MDA [a] et 8-OHdG [b] obtenues chez les groupes administratifs et exposés.



lable (3 mesures au-delà de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$). À noter que ces prélèvements individuels ont été réalisés à l'extérieur de l'appareil de protection respiratoire (APR) et ne reflètent pas, par conséquent, l'exposition réelle des salariés aux fumées de soudage mais les niveaux auxquels ils seraient potentiellement exposés sans protection respiratoire. Chez les chromeurs et opérateurs, les médianes des mesures atmosphériques de la fraction inhalable et alvéolaire étaient inférieures au 10^e de la VLEP-8h.

La contamination cutanée au cours de la journée de travail était également significativement plus prononcée chez les soudeurs (**tableau III p. 47**), comparée aux chromeurs et aux opérateurs et ce, malgré le port de gants (94,4 % de déclarations affirmatives). Les 95^{es} percentiles des quantités de chrome prélevées sur les mains étaient néanmoins comparables entre les 3 groupes. Pour autant, le port de gants a été rapporté chez 72 % des opérateurs et 75 % des chromeurs (au cours des opérations de traitement de surface). Ces résultats mettent en évidence un besoin de mesures de gestion du risque plus efficaces afin de réduire davantage l'exposition cutanée de ces catégories de travailleurs. En effet, la contamination cutanée peut contribuer à une exposition par ingestion suite au contact main-bouche [14]. Il convient de préciser que le Cr(VI) étant reconnu comme pouvant traverser la barrière cutanée, une « mention peau » est associée à la VLEP-8h.

Au vue de l'exposition externe plus marquée chez les soudeurs, les niveaux de Cr-U étaient significativement plus élevés chez ces salariés comparativement aux chromeurs et opérateurs, et ce indifféremment du moment de prélèvement (**tableau IV p. 47**). La contribution de la voie respiratoire à l'exposition totale de ce groupe de travailleurs est d'ail-

leurs suggérée par le coefficient de corrélation élevé entre le Cr-U et la fraction inhalable du Cr(VI) ($\rho=0,72$, $n=9$, $p=0,03$). Chez les opérateurs, une différence significative a été démontrée entre les concentrations urinaires mesurées en début de semaine et celles retrouvées en fin de semaine ($p<0,001$) soulignant un effet de l'activité professionnelle. Ces salariés faisaient partie d'entreprises réalisant du traitement de surface et étaient affectés principalement à des tâches d'usinage. À noter qu'en milieu professionnel, une VLB de $1,8 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine en fin de poste et fin de semaine est établie uniquement pour le secteur du chromage électrolytique. Chez les chromeurs recrutés dans le cadre de cette étude, la médiane obtenue en FS/FP était largement inférieure à la VLB ($0,41 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine). En comparaison avec les données de la littérature, les niveaux urinaires retrouvés chez les soudeurs (médiane $1,29 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine) étaient proches de ceux rapportés par Pesch et al. [15] ($0,90 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine) et Riccelli et al. [16] ($0,74 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine); alors qu'une étude polonaise a montré des niveaux plus élevés (médiane $3,81 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine) [17]. Dans le cas des chromeurs, la médiane ($0,41 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine) était largement inférieure de celle d'une étude française menée par l'INRS entre 2007 et 2011 [18] ($11,4 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine) mais également de l'étude de Beattie et al. [19] et de celle de Goldoni et al. [10] ($1,1$ et $2,4 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine, respectivement). De manière générale, ces résultats suggèrent une baisse des expositions en France entre 2011 et 2019.

De même, qu'il s'agisse du Cr-GR ou Cr-P, les concentrations chez les soudeurs (médianes $5,12 \mu\text{g}/\text{L}$ et $1,09 \mu\text{g}/\text{L}$, respectivement) étaient significativement supérieures à celles des chromeurs et opérateurs

(**figure 1 p. 47**). Le niveau de Cr-GR (médiane) rapporté par Weiss et al. [20] chez des soudeurs allemands ($n=15$) identifiés comme étant fortement exposés était de $1,95 \mu\text{g}/\text{L}$. Stanislawska et al. [17] ont mentionné une concentration sérique de $1,25 \mu\text{g}/\text{L}$ (médiane) parmi 67 soudeurs. Chez les chromeurs suivis par Goldoni et al. [10], les médianes de Cr-GR et Cr-P étaient respectivement de $3,4 \mu\text{g}/\text{L}$ et $3,0 \mu\text{g}/\text{L}$ (pas de groupe témoins). En particulier pour le Cr-P, la médiane retrouvée chez les chromeurs de la présente étude était largement en-dessous ($0,81 \mu\text{g}/\text{L}$).

EXPOSITION DES ADMINISTRATIFS

La valeur biologique de référence (VBR) définie pour le Cr-U en population générale française est de $0,54 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine. Cette dernière correspond au 95^e percentile de la distribution des concentrations en Cr urinaire de la population générale adulte [8]. Chez le groupe « administratifs » de cette étude, la médiane du Cr-U était de $0,30 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine, largement en-dessous de la VBR alors que le 95^e percentile était légèrement au dessus ($0,76 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine). Ce groupe a été recruté parmi les salariés des entreprises participantes qui étaient pour la plupart affectés à des tâches de bureau. Une imprégnation par le Cr de la population française a par ailleurs été rapportée par l'étude ESTEBAN (2014-2016) avec un 95^e percentile de $2,25 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine [21].

La concentration retrouvée de Cr-GR (médiane $4,45 \mu\text{g}/\text{L}$) était supérieure à celle déterminée dans une population non exposée représentée par des agriculteurs recrutés à une centaine de kilomètres d'une usine de chromate à Shandong, en Chine (médiane $2,64 \mu\text{g}/\text{L}$) [22] mais également des témoins recrutés

Évaluation de l'exposition professionnelle au chrome VI

Approche intégrant biomarqueurs, mesures atmosphériques et cutanées

par Zhang et al. (médiane 1,54 µg/L) [23] et de sujets non professionnellement exposés provenant de diverses régions en Bulgarie (médiane 2,02 µg/L) [24]. Les niveaux de Cr-GR plus élevés parmi le personnel administratif de cette étude suggèrent la possibilité d'une exposition indirecte aux composés du Cr, probablement suite à une contamination croisée sur le lieu de travail. Cette observation souligne la nécessité d'intégrer cette catégorie de travailleurs dans les programmes de biosurveillance. Il apparaît nécessaire également de disposer d'une valeur de référence en Cr-GR afin de distinguer l'exposition professionnelle au Cr(VI) de celle d'origine environnementale. En effet, il n'existe pas de valeur biologique d'interprétation définie à ce jour pour ce biomarqueur. Concernant le Cr-P, le niveau médian était inférieur à la valeur de 0,79 µg/L (95^e percentile) retrouvée dans un échantillon d'adultes non professionnellement exposés par Cesbron et al. [25]. Or le Cr-P reflète une exposition récente alors que le Cr-GR peut être détecté jusqu'à 120 jours après l'exposition. En conséquence, les niveaux de Cr-GR des administratifs seraient le reflet d'une exposition ancienne.

APPLICATION DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS D'EXPOSITION

Un des objectifs de cette étude était d'évaluer la pertinence de deux nouveaux biomarqueurs d'exposition considérés - à la différence du Cr-U - comme spécifiques des expositions au Cr(VI) : le Cr-GR et le Cr-CAE.

Le Cr-GR reflète l'exposition au Cr(VI) pendant la durée de vie du GR, alors que le Cr-P est représentatif du Cr(III). Dans le GR, le Cr se lie à la chaîne bêta de l'hémoglobine pour former (avec d'autres ligands) un complexe Cr-hémoglobine qui reste

stable pendant toute la durée de vie du GR (environ 120 jours) [26]. Ainsi, il peut être détecté jusqu'à 120 jours après l'exposition; de plus l'exposition au Cr(VI) peut être différenciée de celle au Cr(III) [27]. Dans le cadre de cette étude, une meilleure corrélation a été obtenue entre le Cr-P et le Cr-U par rapport au Cr-GR (ensemble des exposés mais également les groupes «soudeurs» et «chromeurs»). Il convient de souligner que le Cr-P suivant une cinétique de 1^{er} ordre (tout comme le Cr-U) reflète une exposition récente. Le Cr-GR, dont la cinétique est d'ordre 0, serait davantage représentatif d'une exposition chronique (4 mois précédents, en fonction de la durée de vie du GR). Il permettrait, par conséquent, d'évaluer l'efficacité dans la durée de mesures de prévention mais également de mettre en relief l'incidence de modifications de procédés industriels. En représentant spécifiquement l'exposition au Cr(VI), le Cr-GR permettrait in fine une meilleure évaluation du risque sanitaire associé à cette forme.

L'utilisation du CAE représente une nouvelle approche pour évaluer l'exposition spécifique au Cr(VI). En plus d'être non invasive, cette matrice biologique permet la spéciation des différentes espèces de Cr. Du fait de mesures inférieures à 0,35 µg/L (LQ), les données relatives au Cr(VI) dans le CAE n'ont pas pu être traitées (il en est de même pour le Cr(III)). Riccelli et al. [16] n'ont également pas détecté le Cr(VI) dans les échantillons de CAE récoltés auprès de 100 soudeurs. Goldoni et al. [10] ont rapporté une médiane de 0,5 µg/L (fin de semaine, fin de poste) chez un groupe de travailleurs (n=14) du secteur du chromage électrolytique; ces derniers présentaient toutefois une excrétion urinaire environ 6 fois plus élevée que celle des chromeurs suivis dans le cadre de l'étude HBM4EU conduite

en France. Les mesures atmosphériques relevées étaient largement supérieures à celles de la présente étude. En tout état de cause et au regard des niveaux atmosphériques relevés chez les soudeurs, le Cr(VI) dans le CAE apparaît comme étant un biomarqueur peu sensible pour l'évaluation des expositions à ce composé.

ÉVALUATION DES BIOMARQUEURS DU STRESS OXYDANT

La caractérisation des biomarqueurs d'effets permet d'établir une relation entre l'exposition au Cr(VI) et son impact sur la santé humaine, puisqu'ils sont le reflet de changements biochimiques précoces avant le début de la maladie [28]. Tout comme l'inflammation, les lésions de l'ADN et les dommages aux télomères, le stress oxydatif est reconnu comme un événement crucial dans le processus de cancérogenèse induit par le Cr(VI) [28, 29].

Les concentrations urinaires des biomarqueurs du stress oxydant (MDA et 8-OHdG) retrouvées dans cette étude n'ont pas permis de distinguer le groupe «administratifs» du groupe «exposés». L'hypothèse d'une exposition indirecte au Cr(VI) du groupe «témoins» (précédemment suggérée) pourrait en être la raison. Il convient néanmoins de rappeler que ces biomarqueurs ne sont pas spécifiques au Cr(VI). Par ailleurs, l'étude de Pan et al. [30] avait mis en évidence des niveaux de MDA et 8-OHdG significativement plus élevés chez le groupe «chromeurs» (n=105) par rapport au groupe «témoins» (n=125). De plus, l'exposition au Cr était significativement corrélée avec les concentrations urinaires des deux biomarqueurs (à l'inverse de cette étude où $\rho < 0,2$). Il convient toutefois de préciser que les mesures atmosphériques étaient largement supérieures à

celles de cette étude. D'après Pan et al., le nombre d'heures travaillées par jour serait prédictif du niveau urinaire de ces biomarqueurs, suggérant que le MDA et la 8-OHdG seraient représentatifs d'un stress oxydatif à court terme.

CONCLUSION

Une approche globale intégrant biomarqueurs (d'exposition et d'ef-

fets), mesures sur prélèvements atmosphériques et cutanés a été appliquée pour la surveillance des expositions professionnelles au Cr(VI) avec comme objectif in fine de mettre en œuvre des mesures préventives plus ciblées. Comparativement aux chromeurs et opérateurs, une exposition (externe et interne) plus marquée des soudeurs a été mise en évidence, soulignant le besoin de mesures de prévention plus efficaces. L'exposition indirecte du personnel administratif a mis en

relief la nécessité de les inclure dans les programmes de prévention et de biosurveillance en entreprises. Bien que non spécifique, le Cr-U présente l'avantage de refléter l'exposition externe, sans compter l'aspect pratique indéniable pour l'évaluation de l'exposition au Cr(VI) en routine; en complément, le Cr-GR permettrait de renseigner une exposition chronique. L'utilisation du CAE s'est avérée peu utile pour l'évaluation des expositions aux composés du Cr(VI).

POINTS À RETENIR

- Une approche globale intégrant biomarqueurs (d'exposition et d'effets) et prélèvements atmosphériques et cutanés a été mise en œuvre pour la surveillance de l'exposition professionnelle au Cr(VI) dans les secteurs du chromage, du soudage et de la peinture.
- Une exposition (interne et externe) plus importante des soudeurs a été constatée.
- L'exposition concomitante du personnel administratif mériterait également l'attention.
- En complément au chrome urinaire total, le chrome intra-érythrocytaire est intéressant pour l'évaluation d'une exposition chronique au Cr(VI).
- Le Cr(VI) dans le condensat d'air exhalé apparaît peu utile.
- Le risque de dommages oxydatifs, évalué par la mesure du malondialdéhyde et de la 8-hydroxydéoxyguanosine, n'est pas apparu augmenté.
- Dans le secteur du soudage, des mesures de gestion du risque efficaces doivent être mises en place pour une meilleure maîtrise des expositions au Cr(VI).

BIBLIOGRAPHIE

1 | DEVOY J, GÉHIN A, MÜLLER S, MELCZER M ET AL. - Evaluation of chromium in red blood cells as an indicator of exposure to hexavalent chromium: An in vitro study. *Toxicol Lett.* 2016; 255: 63-70.

2 | HARTWIG A, HEEDERIK D, KROMHOUT H, LEVY L ET AL. - SCOEL/REC/386 Chromium VI compounds. Recommendation from the Scientific Committee

on Occupational Exposure Limits. European Commission, 2017 (<https://data.europa.eu/doi/10.2767/165340>).

3 | Chromium (VI) compounds. In: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 100C. IARC, 2012 (<https://publications.iarc.fr/120>).

4 | DEN BRAVER-SEWRADJ SP,

VAN BENTHEM J, STAAL YCM, EZENDAM J ET AL. - Occupational exposure to hexavalent chromium. Part II. Hazard assessment of carcinogenic effects. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021; 126: 105045.

5 | Carcinogens or mutagens at work: Council and European Parliament reach agreement. Press release 29 June 2017.

European Council. Council of the European Council, 2017 (<https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2017/06/29/carcinogens-or-mutagens-at-work/>).

6 | Application for Authorisation: Establishing a Reference Dose Response Relationship for Carcinogenicity of Hexavalent Chromium. RAC/27/2013/06 Rev.1. European

Évaluation de l'exposition professionnelle au chrome VI

Approche intégrant biomarqueurs, mesures atmosphériques et cutanées

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- Chemicals Agency (ECHA), 2013 (https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_carcinogenicity_dose_response_crvi_en.pdf/facc881f-cf3e-40ac-8339-c9d9c1832c32).
- 7 | Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques. In: Légifrance. Premier ministre, ministère chargé du Travail, 2012 (<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025836934>).
- 8 | 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. ANSES, 2017 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2007SA0430Ra.pdf>).
- 9 | KORTENKAMP A, BEYERSMANN D, O'BRIEN P - Uptake of chromium (III) complexes by erythrocytes. *Toxicol Environ Chem*. 1987; 14 (1-2): 23-32.
- 10 | 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.
- 11 | LEESE E, MORTON J, GARDINER PHE, CAROLAN VA - The simultaneous detection of trivalent & hexavalent chromium in exhaled breath condensate: A feasibility study comparing workers and controls. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220 (2 Pt B): 415-23.
- 12 | Chrome VI. Méthode M-43. In: MétroPol. INRS, 2020 (www.inrs.fr/metropol).
- 13 | SANTONEN T, ALIMONTI A, BOCCA B, DUCA RC ET AL. - Setting up a collaborative European human biological monitoring study on occupational exposure to hexavalent chromium. *Environ Res*. 2019; 177: 108583.
- 14 | CHERRIE JW, SEMPLE S CHRISTOPHER Y, SALEEM A ET AL. - How important is inadvertent ingestion of hazardous substances at work? *Ann Occup Hyg*. 2006; 50 (7): 693-704.
- 15 | PESCH B, LEHNERT M, WEISS T, KENDZIA B ET AL. - Exposure to hexavalent chromium in welders: Results of the WELDOX II field study. *Ann Work Expo Health*. 2018; 62 (3): 351-61.
- 16 | RICCELLI MG, GOLDONI M, ANDREOLI R, MOZZONI P ET AL. - Biomarkers of exposure to stainless steel tungsten inert gas welding fumes and the effect of exposure on exhaled breath condensate. *Toxicol Lett*. 2018; 292: 108-14.
- 17 | STANISLAWSKA M, JANASIK B, KURAS R, MALACHOWSKA B ET AL. - Assessment of occupational exposure to stainless steel welding fumes. A human biomonitoring study. *Toxicol Lett*. 2020; 329: 47-55.
- 18 | REMY AM, ROBERT A, JACOBY N, WILD P - Is Urinary Chromium Specific to Hexavalent Chromium Exposure in the Presence of Co-exposure to Other Chromium Compounds? A Biomonitoring Study in the Electroplating Industry. *Ann Work Expo Health*. 2021; 65 (3): 332-45.
- 19 | BEATTIE H, KEEN C, COLDWELL M, TAN E ET AL. - The use of bio-monitoring to assess exposure in the electroplating industry. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017; 27 (1): 47-55.
- 20 | WEISS T, PESCH B, LOTZ A, GUTWINSKI E ET AL. - Levels and predictors of airborne and internal exposure to chromium and nickel among welders. Results of the WELDOX study. *Int J Hyg Environ Health*. 2013; 216 (2): 175-83.
- 21 | OLEKO A, FILLLOL C, ZEGHNOUN A, SAOUDI A ET AL. - Imprégnation de la population française par le chrome total. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2021 (<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/impregnation-de-la-population-francaise-par-le-chrome-total-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>).
- 22 | QU Q, LI X, AN F, JIA G, ET AL. - CrVI exposure and biomarkers: Cr in erythrocytes in relation to exposure and polymorphisms of genes encoding anion transport proteins. *Biomarkers*. 2008; 3 (5): 467-77.
- 23 | ZHANG XH, ZHANG X, WANG XC, JIN LF ET AL. - Chronic occupational exposure to hexavalent chromium causes DNA damage in electroplating workers. *BMC Public Health*. 2011; 11: 224.
- 24 | LUKANOVA A, TONIOLO P, ZHITKOVICH A, NIKOLOVA V ET AL. - Occupational exposure to Cr(VI): comparison between chromium levels in lymphocytes, erythrocytes, and urine. *Int Arch Occup Environ Health*. 1996; 69 (1): 39-44.
- 25 | CESBRON A, SAUSSEREAU E, MAHIEU L, COULAND I ET AL. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol*. 2013; 37 (7): 401-05.
- 26 | PAUSTENBACH DJ, FINLEY BL, MOWAT FS, KERGER BD - Human health risk and exposure assessment of chromium (VI) in tap water. *J Toxicol Environ Health A*. 2003; 66 (14): 1295-339.
- 27 | LEWALTER J, KORALLUS U, HARZDORF C, WEIDEMANN H - Chromium bond detection in isolated erythrocytes: a new principle of biological monitoring of exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health*. 1985; 55 (4): 305-18.
- 28 | ANNANGI B, BONASSI S, MARCOS R, HERNÁNDEZ A - Biomonitoring of humans exposed to arsenic, chromium, nickel, vanadium, and complex mixtures of metals by using the micronucleus test in lymphocytes. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2016; 770 (Part A): 140-61.
- 29 | ARITA A, COSTA M - Epigenetics in metal carcinogenesis: nickel, arsenic, chromium and cadmium. *Metallomics*. 2009; 1 (3): 222-28.
- 30 | PAN CH, JENG HA, LAI CH - Biomarkers of oxidative stress in electroplating workers exposed to hexavalent chromium. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2018; 28 (1): 76-83.