

## Cyclohexane

Famille	Hydrocarbures alicycliques
Fiche(s) toxicologique(s)	17
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	110-82-7
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>Synonymes : Hexahydrobenzène ; Hexaméthylène</li></ul>

## Dosages disponibles pour cette substance

- Cyclohexane urinaire
- Cyclohexanol urinaire
- Cyclohexane sanguin

## Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

### Toxicocinétique - Métabolisme [1-2]

Le cyclohexane est principalement absorbé par voie respiratoire en milieu professionnel, il est également facilement absorbé par voies orale ou cutanée. La rétention pulmonaire est estimée à 18% dans étude d'exposition par inhalation, chez des volontaires, dans des conditions de repos [3] et à 34 % dans des conditions de travail [4].

Le cyclohexane est métabolisé dans le foie. Une première hydroxylation conduit à la formation de cyclohexanol. Ce métabolite sera hydroxylé en 1,2-cyclohexanediol ou en 1,4-cyclohexanediol (principale voie chez l'homme) ou oxydé en cyclohexanone. Une demi-vie d'élimination biphasique a été observée pour le cyclohexane dans le sang (0,4 et 1,2 heure).

Moins de 10 % de la dose absorbée sont éliminés sous forme inchangée dans l'air expiré [4]. Une faible proportion peut également être éliminée sous forme inchangée dans les urines [5]. Le cyclohexanol et les cyclohexanediols sont éliminés dans les urines, sous forme libre ou glucuroconjuguée.

Dans une étude réalisée chez des volontaires (exposition par voie inhalée à une concentration de cyclohexane de 1010 mg/m<sup>3</sup> pendant 8 heures), moins de 1% de la dose est éliminé sous forme de cyclohexanol, les principaux métabolites retrouvés dans les urines sont le 1,2-cyclohexanediol (23%) et le 1,4-cyclohexanediol (11%). La concentration urinaire de cyclohexanol atteint un pic en fin d'exposition, puis décroît rapidement (demi-vie d'élimination estimée à 1,5 heure). Pour les cyclohexanediols, le pic d'excrétion est atteint dans les 6 heures après la fin de l'exposition et une demi-vie d'élimination d'environ 14-18 heures est rapportée [3] ce qui indique une possible accumulation au cours de la semaine de travail.

### Indicateurs biologiques d'exposition

**Le dosage du 1,2-cyclohexanediol total urinaire (libre et conjugué, après hydrolyse)**, en fin de poste et fin de semaine de travail est préconisé pour la surveillance biologique. Il s'agit du métabolite principal dont les concentrations urinaires sont bien corrélées aux concentrations atmosphériques de cyclohexane. Une accumulation est observée au cours de la semaine de travail. Le 1,4-cyclohexanediol urinaire, deuxième métabolite le plus abondant, ne présente pas d'avantage.

Une valeur BEI pour le 1,2-cyclohexanediol urinaire (avec hydrolyse) de 50 mg/g de créatinine en fin de poste et fin de semaine de travail (notation NS non spécifique) a été proposée par l'ACGIH en 2020 [G1]. Elle correspond à une exposition à la TLV-TWA de 100 ppm pour le cyclohexane\* et a pour objectif de protéger les travailleurs des effets sur le système nerveux central [5]. Elle est basée sur deux études de terrain en Italie [6] et au Japon [7]. Une notation NS « non spécifique » est attribuée puisque l'exposition à d'autres solvants tels le cyclohexanol et la cyclohexanone produisent les mêmes métabolites.

La valeur BAT proposée par la Commission allemande DFG (DFG, 2009) pour le 1,2-cyclohexanediol urinaire après hydrolyse de 150 mg/g de créatinine en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, correspond à une exposition à 200 ppm (valeur MAK), sur la base d'études expérimentales chez l'homme [8].

Chez les sujets témoins (non exposés ou sans exposition depuis 5 jours), des moyennes géométriques (minimum-maximum) des concentrations urinaires de 1,2-cyclohexanediol total de 0,4 (0,1-2,7) et 0,7 (0,3-2,5) mg/g de créatinine sont observées [6, 7].

**Le dosage du cyclohexanol dans les urines**, immédiatement en fin de poste de travail est bien corrélé à l'intensité de l'exposition du jour même. Cependant, il est présent en faible quantité dans les urines (< 1 % de la dose absorbée) et ne présente aucun avantage par rapport au dosage du 1,2-cyclohexanediol urinaire.

**Le dosage du cyclohexane dans les urines** a aussi été proposé. Cet indicateur est spécifique et serait corrélé aux concentrations atmosphériques mais les données sont limitées.

**Le dosage du cyclohexane dans le sang** immédiatement en fin de poste de travail est le reflet de l'exposition des heures précédentes. Sa demi-vie

très courte rend cet indicateurs peu pratique.

\* VLEP-8h réglementaire contraignante en France de 200 ppm

## Interférences - Interprétation

Pour l'interprétation des résultats, il faudra prendre en compte une exposition concomitante à la cyclohexanone ou au cyclohexanol qui ont les mêmes métabolismes. L'ingestion d'éthanol, concomitante à l'exposition, augmente l'excrétion urinaire de cyclohexanol [9].

## Bibliographie spécifique

1. Cyclohexane. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 190-202, 638 p.
2. Knecht U, Schaller KH, MAK Commission. Cyclohexane. The MAK-Collection Part II : BAT Value Documentation, Vol. 4. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2005 Wiley-VCH, Weinheim
3. Mráz J, Gálová E, Nohová H, Vítková D. 1,2- and 1,4-Cyclohexanediol: major urinary metabolites and biomarkers of exposure to cyclohexane, cyclohexanone, and cyclohexanol in humans. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71(8) : 560-5.
4. Mutti A, Falzoi M, Lucertini S, Cavatorta A et al. Absorption and alveolar excretion of cyclohexane in workers in a shoe factory. *J Appl Toxicol*. 1981 ; 1(4) : 220-3.
5. Cyclohexane. 2020. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 9th Edition : ACGIH, 2021.
6. Perico A, Cassinelli C, Brugnone F, Bavazzano P et al. Biological monitoring of occupational exposure to cyclohexane by urinary 1,2- and 1,4-cyclohexanediol determination. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 ; 72 (2) : 115-20.
7. Takeuchi A, Ogawa Y, Endo Y, Kawai T et al. Evaluation of urinary cyclohexanediols and cyclohexanol as biomarkers of occupational exposure to cyclohexane. *J Occup Health*. 2015 ; 57(4) : 365-70.
8. Nasterlack M, Csanády G, MAK Commission. Addendum to cyclohexane. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. BAT Value Documentation 2011. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2019 Wiley-VCH.
9. Mráz J, Gálová E, Nohová H, Vítková D et al. Effect of ethanol on the urinary excretion of cyclohexanol and cyclohexanediols, biomarkers of the exposure to cyclohexanone, cyclohexane and cyclohexanol in humans. *Scand J Work Environ Health* . 1999 ; 25 (3) : 233-37.

## Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ( [https://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)).

## Pour en savoir plus

## Renseignements utiles pour le dosage de Cyclohexane urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	indifférent
Moment dans la journée	_____	fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 mmol/L = 84 mg/L
Intervalle de coût	_____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - espace de tête (HS-GC-MS) : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 €

## Renseignements utiles pour le dosage de Cyclohexanol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	indifférent
Moment dans la journée	_____	fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 mmol/L = 100 mg/L
Intervalle de coût	_____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) : 60.9 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - espace de tête (HS-GC-MS) : 60.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme - espace de tête (HS-GC-FID) : 21.5 €

## Renseignements utiles pour le dosage de Cyclohexane sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	indifférent

Moment dans la journée \_\_\_\_\_ fin de poste

Facteur de conversion \_\_\_\_\_ 1 mmol/L = 84 mg/L

Intervalle de coût \_\_\_\_\_ Méthode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - espace de tête (HS-GC-MS) : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 €

## Historique

---

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2022
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE</li><li>▪ Renseignements utiles pour le dosage</li><li>▪ Bibliographie</li></ul>	