

## Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Famille \_\_\_\_\_ Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Fiche(s) toxicologique(s) \_\_\_\_\_ 144

Fiche(s) VLEP \_\_\_\_\_ ■ Mélanges d'hydrocarbures aromatiques polycycliques, en particulier ceux c ...

Mention "peau" signalant la possibilité de pénétration cutanée importante pour les mélanges d'hydrocarbures aromatiques polycycliques, en particulier ceux contenant du benzo[a]pyrène (article R. 4412-149 du Code du travail) et proposée par plusieurs organismes (RAC ECHA, DFG)

Numéro CAS principal \_\_\_\_\_ -

Synonymes \_\_\_\_\_ HAP

COMPOSÉ(S)	NUMÉRO CAS SECONDAIRE
Benzo[a]pyrène	50-32-8
Pyrène	129-00-0
Fluorène	86-73-7
Phénanthrène	85-01-8
Naphtalène	91-20-3

## Dosages disponibles pour cette substance

- 1- Hydroxypyrene urinaire
- 3- Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire
- 2- Hydroxyfluorène urinaire
- 3- Hydroxyfluorène urinaire
- 2- Hydroxyphénanthrène urinaire
- 3- Hydroxyphénanthrène urinaire
- 7,8,9,10- Tétrahydroxy-7,8,9,10-tétrahydrobenzo[a]pyrène urinaire
- 1- Naphtol urinaire
- 2- Naphtol urinaire
- 1- Hydroxyphénanthrène urinaire
- 4- Hydroxyphénanthrène urinaire
- 9- Hydroxyphénanthrène urinaire
- 9- Hydroxyfluorène urinaire

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

### Toxicocinétique – Métabolisme [1-3]

#### Absorption

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) peuvent être absorbés par voies respiratoire, cutanée et digestive. L'absorption respiratoire des HAP, libres ou adsorbés sur des particules, dépend de la nature des composés, de la granulométrie et de la solubilité des particules. En raison de leur caractère lipophile, les HAP passent facilement à travers la peau et l'absorption cutanée peut être importante en milieu professionnel. L'absorption digestive augmente avec la lipophilie du composé et dépend du véhicule.

#### Distribution

Après absorption, les HAP sont distribués dans divers tissus, notamment ceux riches en lipides. Le métabolisme a lieu principalement dans le foie mais

aussi dans les poumons, la muqueuse intestinale, la peau et les reins.

#### Métabolisme

En raison des similarités structurelles des HAP, les voies métaboliques sont similaires, le composé le plus largement étudié étant le benzo[a]pyrène (BaP).

**Le benzo[a]pyrène (BaP)** est initialement métabolisé par les monooxygénases à P450 microsomiales en plusieurs arène oxydes (dont il existe plusieurs isomères en fonction du site de l'oxydation). Comme d'autres HAP, le BaP induit son propre métabolisme via les monooxygénases à P450 (principalement CYP1A1 et A2) et les époxyde hydrolases. Les arène-oxydes peuvent subir un réarrangement spontané en phénols (dont le 3-hydroxybenzo[a]pyrène ou 3-OHBaP), une hydrolyse en trans-dihydrodiols par l'époxyde hydrolase microsomiale ou réagir de manière covalente avec le glutathion, spontanément ou au cours d'une réaction catalysée par les glutathion-S-transférases cytosoliques. Les phénols sont par la suite oxydés en quinones. Les phénols, quinones et dihydrodiols peuvent être glucuro- et sulfoconjugués. Les dihydrodiols sont également oxydés en dihydrodiol-époxydes, puis en tétraols. La grande variété des métabolites est encore augmentée par la formation d'énantiomères. La voie métabolique principale conduit du BaP-7,8-dihydrodiol au BaP-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde (BPDE) qui a 4 énantiomères. Dans la plupart des tissus c'est l'isomère (+)-anti-BPDE qui est principalement produit, métabolite le plus réactif pour former des adduits à l'ADN et impliqué dans la cancérogénicité du BaP. L'hydrolyse du BPDE en 7,8,9,10-tétrahydroxy-7,8,9,10-tétrahydrobenzo[a]pyrène (7,8,9,10-tétraolBaP ou tétraolBaP) est une réaction de désactivation.

**Le pyrène** est principalement métabolisé en 1-hydroxypyrene (1-OHP) dont la majorité réagit pour former le composé glucuronide correspondant, détecté dans les urines. Le 1-OHP peut également être oxydé pour former les 1,6- et 1,8-dihydroxypyrenes. Ces derniers, qui sont en équilibre avec les pyrène quinones correspondantes, peuvent également être détectés dans les urines. En population générale, une excrétion urinaire de 1,8-dihydroxypyrene du même niveau ou à un niveau supérieur à celui du 1-OHP peut être observée. Lors d'expositions fortes en milieu professionnel, le métabolisme du pyrène se fait en faveur du 1-OHP.

**Le naphthalène** est métabolisé en 1- et 2-naphtols ou hydroxynaphtalènes et en 1,2-dihydroxynaphtalène (1,2-DHN). Le 1,2-DHN est oxydé par la suite en 1,2-naphtoquinone (métabolite très réactif capable de se lier aux macromolécules et potentiellement cancérogène) [4].

**Le fluorène** est métabolisé en plusieurs métabolites monohydroxylés ou hydroxyfluorènes, les 1-, 2-, 3-, et 9-OHFlu.

**Le phénanthrène** est métabolisé en plusieurs métabolites monohydroxylés ou hydroxyphénanthrènes (1-, 2-, 3-, 4- et 9-OHPhe), phénanthrène dihydrodiols et phénanthrène tétraol [5].

#### Excrétion

L'excrétion des composés parents et de leurs métabolites se fait dans les selles et les urines. Les métabolites hydroxylés (et en particulier, tous ceux qui sont utilisés comme IBE) ont une excrétion principalement urinaire. La proportion de métabolites excrétés dans les urines décroît avec l'augmentation du poids moléculaire du composé, en raison d'une augmentation de l'excrétion biliaire.

Une faible fraction du BaP (< 1 %) est éliminée sous forme de 3-OHBaP dans les urines. Des demi-vies d'élimination urinaire de 3,1 à 16,2 heures (moyenne de 8,8 heures) ont été observées chez des travailleurs exposés aux HAP dans différents secteurs [6]. Dans une étude réalisée chez sept travailleurs exposés aux HAP dans la fabrication d'électrodes précuites, une demi-vie d'élimination urinaire de 31 heures a été calculée pour le tétraolBaP [7]. Pour le 3-OHBaP et le tétraolBaP, une accumulation a été observée au cours de la semaine de travail.

Pour le 1-OHP, des demi-vies d'élimination urinaire de 6 à 35 heures et de 18 heures ont été observées chez des travailleurs de cokerie [8,9]. La demi-vie d'élimination était en moyenne de 6,1 heures chez des travailleurs exposés au brai de pétrole, une élimination biphasique était observée chez certains sujets avec des demi-vies de 2-4,6 heures pour la première phase et de 18,3-27,8 heures pour la seconde [10]. Le pic d'excrétion urinaire apparaît peu de temps après la fin de poste en cas d'exposition prédominante par voie respiratoire. Après exposition prépondérante par voie cutanée, le maximum d'excrétion prend la forme de plateau sur 8 à 12 heures après la fin de poste, avant une lente décroissance [11]. Une accumulation a été observée au cours de la semaine de travail.

La cinétique d'élimination de plusieurs métabolites monohydroxylés a été étudiée chez 6 pompiers instructeurs au décours de sessions de formation incendie avec exposition à des fumées de combustion (port d'EPI incluant un appareil respiratoire isolant). Les demi-vies d'élimination urinaire ont été estimées en moyenne à 7,6 pour le 1-OHP ; 4,8 ; 6,2 et 5,1 heures pour les 1- et 2-naphtols respectivement ; 9,3 et 3,5 heures pour les 2-, 3- et 9-OHFlu (hydroxyfluorènes) respectivement ; 8,0 ; 4,0 ; 4,4 et 4 heures pour les 1-, 2-, 3- et 4-OHPhe respectivement [12].

Dans une étude chez des volontaires (n=8), après administration par voie orale d'un mélange de naphthalène, fluorène, phénanthrène et pyrène deutérés (dose de 0,02-0,04-0,02 et 0,03 mg/kg respectivement), ces composés étaient très faiblement excrétés dans les urines sous forme inchangée (fraction d'excrétion 72h après l'administration < 0,05%, pyrène non détectable). Les fractions d'excrétion pour les métabolites hydroxylés urinaires étaient en moyenne de 11,3% pour le 1-OHP ; 1,14 et 0,63% pour les 1- et 2 naphtols respectivement ; 8,24 et 1,03% pour les 2- et 3-OHFlu respectivement ; 0,84, 0,72, 1,07, 0,07 et 0,58% pour les 1-, 2-, 3-, 4- et 9-OHPhe respectivement. Les demi-vies d'élimination urinaires médianes étaient de 6,9h pour les 1-OHP ; 7,4-9,8h pour les naphtols ; 9,2-11h pour les hydroxyfluorènes ; 3,4-10,8h pour les hydroxyphénanthrènes [13].

## Indicateurs biologiques d'exposition

**Le 1-hydroxypyrene (1-OHP) total urinaire** (après hydrolyse) en fin de poste et fin de semaine, est l'indicateur biologique le plus largement utilisé pour la surveillance biologique de l'exposition aux HAP. C'est un métabolite du pyrène, un des composés les plus fréquemment retrouvés et dont les concentrations sont les plus élevées dans les mélanges d'HAP. De plus, une proportion relativement importante du pyrène est excrétée dans les urines sous forme de 1-OHP.

Le 1-OHP urinaire peut être utilisé comme biomarqueur de l'exposition globale aux HAP. Le pyrène n'étant pas cancérogène, cet indicateur ne peut être utilisé pour une évaluation du risque cancérogène que si le ratio pyrène/HAP cancérogènes, tels que le BaP, du mélange est connu.

Des valeurs biologiques d'interprétation pour les travailleurs ont été proposées pour cet indicateur :

- Le BEI de l'ACGIH de 2,5 µg/L pour le 1-OHP urinaire en fin de poste et fin de semaine correspond à un niveau sans effet génotoxique observé dans les lymphocytes circulants chez des travailleurs exposés aux HAP, principalement en cokerie (aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs, micronoyaux, adduits à l'ADN) **14**. Selon une approche similaire, une valeur seuil de 1 µmol/mol de créatinine (1,9 µg/g de créatinine soit 2,7 µg/L) avait déjà été proposée par certains auteurs **15**. Cette valeur est applicable pour évaluer l'exposition professionnelle à des mélanges d'HAP avec un ratio pyrène/BaP de 2,5 (observé notamment dans les cokeries). Elle doit être ajustée sur le ratio pyrène/BaP spécifique du mélange d'HAP auquel le travailleur est exposé.

Des valeurs biologiques d'imprégnation en population générale adulte sont également disponibles pour cet indicateur, correspondant au 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations observées notamment dans l'étude en population générale Esteban 2014-2016 : 0,32 µg/g de créatinine (0,26 µg/L) chez les non-fumeurs ; 0,93 µg/g de créatinine (0,76 µg/L) chez les fumeurs (95<sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans) **16**. La valeur BAR (DFG, 2012) de 0,3 µg/g de créatinine correspond au 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations de 1-OHP urinaire observées chez les adultes non-fumeurs de la population générale en Allemagne, dans deux études d'effectif plus faible **2**.

**Le 3-hydroxybenzo[a]pyrène (3-OHBAp) total urinaire** (après hydrolyse) peut également être utilisé pour la surveillance biologique de l'exposition aux HAP. C'est un métabolite du BaP, composé pentacyclique cancérigène présent à des concentrations variables dans les mélanges d'HAP, selon leur origine. Il est considéré comme traceur de l'exposition aux HAP cancérigènes. Le 3-OHBAp est issu de la voie métabolique de détoxification. Afin de tenir compte du décalage moyen de 16 heures entre la fin de l'exposition et le maximum d'excrétion du 3-OHBAp **17, 18**, le prélèvement doit être réalisé en début du poste suivant (pour évaluer l'exposition de la journée précédente) ou en début de poste et fin de semaine (pour évaluer l'exposition de la semaine de travail). Seule une faible fraction du BaP est excrétée sous forme de 3-OHBAp dans les urines. La mesure de la concentration urinaire de 3-OHBAp nécessite de recourir à une méthode analytique ayant une sensibilité élevée (limite de quantification basse).

Des valeurs biologiques d'interprétation pour les travailleurs, basées sur la relation entre les concentrations urinaires de 3-OHBAp et les concentrations atmosphériques de BaP, ont été proposées pour cet indicateur :

- Des valeurs EKA (DFG, 2012) de 0,7 et 2 ng/g de créatinine pour le 3-OHBAp urinaire (après hydrolyse) au début du poste suivant ont été proposées par la Commission allemande DFG, correspondant à une exposition au BaP de 0,07 et 0,35 µg/m<sup>3</sup> respectivement **2**. Ces valeurs ont été établies sur la base de la corrélation entre les concentrations atmosphériques de BaP et les concentrations urinaires de 3-OHBAp observée dans une étude réalisée en France chez des travailleurs exposés dans différents secteurs d'activité (corrélation établie en incluant les données chez 21 travailleurs exposés principalement par voie respiratoire **6**.
- Les valeurs guides proposées par l'INRS de **0,35 nmol/mol de créatinine** (0,83 ng/g de créatinine) pour le 3-OHBAp urinaire au début du poste suivant ou de 0,41 nmol/mol de créatinine (0,97 ng/g de créatinine) en début de poste et fin de semaine, pour tenir compte de l'accumulation au cours de la semaine de travail, correspond à une exposition au BaP de 150 ng/m<sup>3</sup> (la Caisse nationale d'assurance maladie recommande comme objectif provisoire de maintenir la teneur en BaP à une valeur inférieure à 150 ng/m<sup>3</sup> en l'absence de valeur limite réglementaire ou officielle) **6, 19**.

Cet indicateur n'est pas adapté à l'évaluation des expositions faibles au BaP, notamment environnementales. En effet, dans l'étude Esteban 2014-2016, chez les adultes âgés de 18 à 74 ans de la population générale adulte en France (n=1099), le 3-OHBAp n'était quantifié que dans 2,4 % des échantillons urinaires (LOQ de 1 ng/L). La médiane et le 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations de 3-OHBAp urinaire étaient inférieurs à 1 ng/L **[16]**.

Dans une étude réalisée en France chez des sujets non professionnellement exposés (27 non-fumeurs et 27 fumeurs de sexe masculin âgés de 18 à 65 ans), la médiane des concentrations de 3-OHBAp urinaire et la valeur maximale étaient respectivement de 0,03 et 0,11 ng/g de créatinine chez les non-fumeurs (concentration inférieure à la limite de détection dans 22/27 échantillons) et de 0,06 et 0,21 ng/g de créatinine chez les fumeurs (concentration inférieure à la limite de détection dans 9/27 échantillons) **20**.

**Le 7,8,9,10-tétrahydroxy-7,8,9,10-tétrahydrobenzo[a]pyrène (7,8,9,10-tétraolBaP ou tétraolBaP) total urinaire** a été proposé comme alternative au 3-OHBAp pour l'évaluation de l'exposition au BaP. Ce métabolite du BaP est issu de la voie métabolique des diols époxydes (BPDE) qui serait impliquée dans la cancérigénicité du composé (alors que le 3-OHBAp représente la voie de détoxification). Les données sont encore peu nombreuses.

Le moment de prélèvement optimal pourrait être différent en fonction de la voie d'absorption majoritaire. Ainsi, un prélèvement en fin de poste et fin de semaine a été recommandé dans une étude chez des couvreurs exposés aux fumées de bitume principalement par voie respiratoire **21** et un prélèvement en début de poste et fin de semaine chez des travailleurs en fonderie d'aluminium en raison d'une probable absorption cutanée prépondérante **22**.

Le tétraolBaP est légèrement plus abondant que le 3-OHBAp pour de faibles expositions au BaP, mais lorsque l'exposition s'intensifie le 3-OHBAp devient très majoritaire sur le tétraolBaP dont la saturation de la voie métabolique semble intervenir plus rapidement que celle du 3-OHBAp **22**. Les concentrations urinaires de tétraolBaP en début de poste et fin de semaine correspondant aux valeurs guides proposées de 1 µmol/mol de créatinine (1,9 µg/g de créatinine) pour le 1-OHP urinaire et de 0,4 nmol/mol de créatinine (0,95 ng/g de créatinine) pour le 3-OHBAp urinaire ont été estimées respectivement à 0,84 et 0,90 nmol/mol de créatinine, sur la base des corrélations entre les concentrations urinaires de ces IBE observées chez des travailleurs en fonderie d'aluminium **22**.

Peu de données sont disponibles chez des sujets non professionnellement exposés. Des concentrations moyennes (min-max) de 0,11 (0,03-0,32) ng/g de créatinine ont été mesurées chez 30 sujets non-fumeurs et de 0,23 (0,07-1,16) ng/g de créatinine chez 30 sujets fumeurs **23**. Dans un groupe de 24 sujets non professionnellement exposés, les concentrations médianes (90<sup>ème</sup> percentile) étaient de 0,02 (0,08) ng/g de créatinine chez les non-fumeurs (n=12) et de 0,09 (0,14) ng/g de créatinine chez les fumeurs (n=12) **7**.

**Les hydroxyphénanthrènes (phénanthrols) et les hydroxyfluorènes (fluorénols) urinaires** en fin de poste ont également été proposés pour la surveillance biologique des salariés exposés aux HAP. Les composés parents, le phénanthrène et le fluorène, sont, avec le naphthalène, parmi les HAP

gazeux les plus abondants. Parmi les métabolites hydroxylés, **les 2- et 3-hydroxyfluorènes et les 2- et 3-hydroxyphénanthrènes urinaires** en particulier seraient à privilégier, puisqu'ils apparaissent mieux corrélés à l'exposition au fluorène et au phénanthrène respectivement et moins influencés par le tabagisme (notamment les hydroxyphénanthrènes) **21, 24**.

Des valeurs biologiques d'imprégnation en population générale adulte sont disponibles pour ces indicateurs, correspondant au 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations observées notamment dans l'étude en population générale Esteban 2014-2016 SpF 2023 (voir rubrique Renseignements utiles pour le dosage).

Une partie « Renseignements utiles pour le dosage » n'est disponible que pour les IBE pour lesquels il existe au moins une valeur biologique d'interprétation. Il est cependant à noter que certains IBE, en particulier le 9-OHFlu, ne sont pas pertinents dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux HAP.

**Les 1- et 2-naphtols (1- et 2-hydroxynaphtalènes) et le 1,2-dihydroxynaphtalène urinaires**, métabolites du naphtalène, sont proposés pour la surveillance biologique de l'exposition au naphtalène (voir fiche Naphtalène) mais ne sont pas de bons indicateurs de l'exposition professionnelle aux mélanges d'HAP. Ils sont bien corrélés à l'exposition au naphtalène **25**. Le naphtalène est très abondant et souvent majoritaire dans de nombreuses émissions (gaz d'échappement, fumées de bitumes, fumées d'incendie). Ses métabolites hydroxylés sont les plus abondants dans les urines mais leurs concentrations n'excèdent pas les valeurs d'imprégnation en population générale adulte dans de nombreuses situations d'exposition professionnelle et sont très influencées par le tabagisme.

**En pratique, la stratégie de surveillance biologique des expositions professionnelles aux HAP est à adapter en fonction du secteur d'activité et de la composition des mélanges :**

- Lors d'expositions aux gaz d'échappement, fumées de combustion, fumées de bitumes, dérivés du pétrole, fluides de coupe, sols pollués, les HAP légers sont majoritaires ce qui oriente vers le choix des indicateurs suivants: métabolites du fluorène (2- et 3-OHFlu), du phénanthrène (2- et 3-OHPhe) et du pyrène (1-OHP);
- Lors d'expositions à des dérivés de brai de houille ou coke de pétrole, en cokerie et électrometallurgie, les HAP lourds sont abondants ce qui oriente vers le choix des indicateurs suivants: métabolites du pyrène (1-OHP) et du benzo[a]pyrène (3-OHBaP +/- tétraolBaP).

#### Données de la littérature

Des données de surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux HAP d'études réalisées dans différents secteurs d'activité sont répertoriées dans un article publié dans la revue *Références en santé au travail* **[26]**.

## Interférences - Interprétation

Le principal facteur à prendre en compte dans l'interprétation des résultats est le tabagisme qui augmente les concentrations des métabolites des HAP excrétés dans les urines.

D'autres sources d'exposition extra-professionnelle sont la consommation d'aliments fumés ou grillés.

## Bibliographie spécifique

1. ATSDR (1995). Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. ATSDR, 1995 ( <https://www.atsdr.cdc.gov/>).
2. DFG (2021). Klotz. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) – Evaluation of EKA and a BAR. Assessment Values in Biological Material. Translation of the German version from 2013. MAK Collect Occup Health Saf. 2021. Doc929 ( <https://www.dfg.de/en/about-us/statutory-bodies/senate/health-hazards>).
3. ECHA (2022). Annex 1 in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for polycyclic aromatic hydrocarbons at the workplace. Committee for Risk Assessment (RAC), ECHA, 2022 ( <https://echa.europa.eu/fr/oels-activity-list>).
4. Klotz K, Schindler BK, Angerer J. 1,2-Dihydroxynaphtalene as biomarker for a naphthalene exposure in humans. *Int J Hyg Environ Health*. 2011; 214(2): 110-4.
5. Seidel A, Spickenheuer A, Straif K, Rihs HP, Marczyński B, Scherenberg M, Dettbam G, Angerer J, Wilhelm M, Brüning T, Jacob J, Pesch B. New biomarkers of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Toxicol Environ Health A*. 2008;71(11-12):734-45.
6. Lafontaine M, Gendre C, Delsaut P, Simon P. Urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene as a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: an approach for determining a biological limit value. *Polycycl Aromat Compd*. 2004 ; 24 : 441-50.
7. Barbeau D, Lutier S, Choïnard L, Marques M et al. Urinary trans-anti-7,8,9,10-tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene as the most relevant biomarker for assessing carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons exposure. *Environ Int*. 2018; 112: 147-155.
8. Jongeneelen FJ, van Leeuwen FE, Oosterink S, Anzion RB, van der Loop F et al. Ambient and biological monitoring of cokeoven workers: determinants of the internal dose of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Br J Ind Med*. 1990; 47(7): 454-61.
9. Lu PL, Chen ML, Mao IF. Urinary 1-hydroxypyrene levels in workers exposed to coke oven emissions at various locations in a coke oven plant. *Arch Environ Health*. 2002; 57(3): 255-61.
10. Lafontaine M, Payan JP, Delsaut P, Morele Y. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in an artificial shooting target factory: assessment of 1-hydroxypyrene urinary excretion as a biological indicator of exposure. *Ann Occup Hyg*. 2000; 44 (2): 89-100.
11. Lafontaine M, Gendre C, Morele Y, Laffitte-Rigaud G. Excretion of urinary 1-hydroxypyrene in relation to the penetration routes of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Polycycl Aromat Compd*. 2002 ; 22 : 579-88.
12. Rossbach B, Wollschläger D, Letzel S, Gottschalk W et al. Internal exposure of firefighting instructors to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)

during live fire training. *Toxicol Lett.* 2020 ; 331 : 102-111.

13. Choi JW, Kim M, Song G, Kho Y, Choi K, Shin MY, Kim S. Toxicokinetic analyses of naphthalene, fluorene, phenanthrene, and pyrene in humans after single oral administration. *Sci Total Environ.* 2023; 870: 161899.
14. ACGIH (2017). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs). Update 2017. In : Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
15. Jongeneelen FJ. A guidance value of 1-hydroxypyrene in urine in view of acceptable occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Lett.* 2014; 231(2): 239-48.
16. SpF (2023). Imprégnation de la population française par les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2023. 88 p. ( [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)).
17. Gendre C, Lafontaine M, Morele Y, Payan JP et al. Relationship Between Urinary Levels of 1-Hydroxypyrene and 3-Hydroxybenzo[a]pyrene for Workers Exposed to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Polycyclic Aromatic Compounds.* 2002; 22(3-4): 761-769.
18. Gendre C, Lafontaine M, Delsaut P, Simon P. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and excretion of urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene: assessment of an appropriate sampling time. *Polycycl Aromat Compd.* 2004; 24: 433-39.
19. Lafontaine M. Utilisation des métabolites urinaires pour l'estimation et la prévention du risque HAP. *Bull Inf Santé Environ.* 2008 ; 19 (5) : 32-35.
20. Lafontaine M, Champmartin C, Simon P, Delsaut P et al. 3-Hydroxybenzo[a]pyrene in the urine of smokers and non-smokers. *Toxicol Lett.* 2006 ; 162 (2-3) : 181-85.
21. Persoons R, Roseau L, Petit P, Hograindleur C et al. Towards a recommended biomonitoring strategy for assessing the occupational exposure of roofers to PAHs. *Toxicol Lett.* 2020 ; 324 : 54-64.
22. Marquès M, Persoons R. Comparison of urinary 3-hydroxybenzo(a)Pyrene (3-OHBP) and trans-anti-7,8,9,10-tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)Pyrene (TetraolBP) as biomarkers of exposure to carcinogenic BaP. *Int J Hyg Environ Health.* 2025 ; 263 : 114476.
23. Zhong Y, Camella SG, Hochalter JB, Balbo S et al. Analysis of r-7,t-8,9,c-10-tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene in human urine: a biomarker for directly assessing carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon exposure plus metabolic activation. *Chem Res Toxicol.* 2011 ; 24(1) : 73-80.
24. Barbeau D, Lutier S, Marques M, Persoons R et al. Comparison of gaseous polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites according to their specificity as biomarkers of occupational exposure: Selection of 2-hydroxyfluorene and 2-hydroxyphenanthrene. *J Hazard Mater.* 2017; 332:185-194.
25. Klotz K, Weiß T, Zobel M, Bury D et al. Validity of different biomonitoring parameters in human urine for the assessment of occupational exposure to naphthalene. *Arch Toxicol.* 2019 ; 93(8) : 2185-2195.
26. Nikolova-Pavageau N, Pillière F - Cartographie des expositions aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) par secteur d'activité : focus sur la surveillance biologique des expositions professionnelles. *Grand angle TC 162. Réf Santé Trav.* 2018 ; 154 : 41-63. Doc INRS **TC 162** <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20162>

## Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2025. Cincinnati : ACGIH ; 2023 : 279 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/about-us/statutory-bodies/senate/health-hazards>).

## Pour en savoir plus

## Renseignements utiles pour le dosage de 1-Hydroxypyrrène urinaire

<b>Valeurs d'imprégnation en population générale adulte</b>	<p>1-Hydroxypyrrène total urinaire : 0,26 µg/L (0,32 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,76 µg/L (0,93 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95<sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [16]</p> <p>1-Hydroxypyrrène total urinaire (après hydrolyse) : 0,3 µg/g de créatinine (non-fumeurs) (95<sup>ème</sup> percentile chez les adultes non-fumeurs de la population générale en Allemagne) (valeur BAR, DFG, 2012) [2]</p>
<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte observationnelles (OBS)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI européennes (BLV)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI américaines de l'ACGIH (BEI)</b>	1-Hydroxypyrrène urinaire (avec hydrolyse) : 2,5 µg/L en fin de poste et fin de semaine (correspond à un niveau sans effet génotoxique observé chez des travailleurs exposés aux HAP, valeur applicable pour l'exposition à des mélanges d'HAP avec un ratio pyrène/BaP de 2,5, à ajuster sur le ratio pyrène/BaP spécifique du mélange de HAP auquel le travailleur est exposé (ACGIH, 2017) [14]
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>Moment dans la semaine</b>	fin de semaine
<b>Moment dans la journée</b>	fin de poste
<b>Facteur de conversion</b>	1 µmol/L = 218 µg/L
<b>Intervalle de coût</b>	<p>Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : de 43.0 € à 55.0 €, prix moyen 49.8 €</p> <p>Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 24.55 €</p> <p>Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 15.0 €</p>

## Renseignements utiles pour le dosage de 3-Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire

<b>Valeurs d'imprégnation en population générale adulte</b>	<p>En l'absence de données issues d'enquêtes nationales, des données d'études réalisées dans un effectif restreint de sujets non professionnellement exposés, non représentatif de l'ensemble de la population générale, sont indiquées.</p> <p>3-Hydroxybenzo(a)pyrène total urinaire : 0,03 (0,11) ng/g de créatinine (valeur médiane (maximale) chez 27 sujets de sexe masculin, non-fumeurs, non professionnellement exposés) ; 0,06 (0,21) ng/g de créatinine (valeur médiane (maximale) chez 27 sujets de sexe masculin, fumeurs, non professionnellement exposés) [20]</p>
<b>VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI européennes (BLV)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b>	3-Hydroxybenzo[a]pyrène total urinaire (après hydrolyse) : 0,7 et 2 ng/g de créatinine au début du poste suivant (correspondant à concentration atmosphérique de BaP moyennée sur 8 heures de 0,07 et 0,35 µg/m <sup>3</sup> respectivement) (Valeurs EKA, DFG, 2012) [2]
<b>Moment dans la semaine</b>	fin de semaine
<b>Moment dans la journée</b>	début de poste
<b>Facteur de conversion</b>	1 nmol/L = 287 ng/L
<b>Intervalle de coût</b>	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : de 64.0 € à 68.6 €, prix moyen 66.3 €

### Renseignements utiles pour le dosage de 1-Hydroxyfluorène urinaire

Valeurs d'imprégnation en 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>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 182 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 70.0 €

### Renseignements utiles pour le dosage de 2-Hydroxyfluorène urinaire

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte	2- Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,21 µg/L (0,27 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,28 µg/L (0,39 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95 <sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [16]
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>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 182 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : de 15.0 € à 65.0 €, prix moyen 40.0 €

### Renseignements utiles pour le dosage de 3-Hydroxyfluorène urinaire

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte	3-Hydroxyfluorène urinaire : 0,23 µg/L (0,36 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 2,63 µg/L (2,91 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95 <sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [16]
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>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 182 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 65.0 €

### Renseignements utiles pour le dosage de 2-Hydroxyphénanthrène urinaire

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte _____	2- Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,21 µg/L (0,27 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,28 µg/L (0,39 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95 <sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [16]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 µmol/L = 194 µg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 65.0 €

### Renseignements utiles pour le dosage de 3-Hydroxyphénanthrène urinaire

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte _____	3- Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,27 µg/L (0,35 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,6 µg/L (0,81 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95 <sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [16]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 µmol/L = 194 µg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 65.0 €

### Renseignements utiles pour le dosage de 7,8,9,10-Tétrahydroxy-7,8,9,10-tétrahydrobenzo[a]pyrène urinaire

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte _____	En l'absence de données issues d'enquêtes nationales, des données d'études réalisées dans un effectif restreint de sujets non professionnellement exposés, non représentatif de l'ensemble de la population générale, sont indiquées.  7,8,9,10-tétrahydroxy-7,8,9,10-tétrahydrobenzo[a]pyrène (tétraolBaP) urinaire : 0,08 ng/g de créatinine chez les non-fumeurs ; 0,14 ng/g de créatinine chez les fumeurs (90 <sup>ème</sup> percentile dans une étude réalisée chez 24 sujets non professionnellement exposés) [7]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine _____	fin de semaine

Moment dans la journée \_\_\_\_\_ fin de poste  
Facteur de conversion \_\_\_\_\_ 1 nmol/L = 320 ng/L

### Renseignements utiles pour le dosage de 1-Naphtol urinaire

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte \_\_\_\_\_ 1-Naphtol total urinaire : 8,8 µg/L (12,4 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs; 27,2 µg/L (33,8 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95<sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Estéban 2014-2016 [16]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

Moment dans la semaine \_\_\_\_\_ fin de semaine

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

Facteur de conversion \_\_\_\_\_ 1 µmol/L = 144 µg/L

### Renseignements utiles pour le dosage de 2-Naphtol urinaire

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte \_\_\_\_\_ 2-Naphtol total urinaire : 19,3 µg/L (20,2 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 41,8 µg/L (38,3 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95<sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Estéban 2014-2016 [16]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

Moment dans la semaine \_\_\_\_\_ fin de semaine

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

Facteur de conversion \_\_\_\_\_ 1 µmol/L = 144 µg/L

### Renseignements utiles pour le dosage de 1-Hydroxyphénanthrène urinaire

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte \_\_\_\_\_ 1-Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,48 µg/L (0,59 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,7 µg/L (0,78 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95<sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Estéban 2014-2016 [16]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) \_\_\_\_\_ valeur non déterminée

Moment dans la semaine \_\_\_\_\_ fin de semaine

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

Facteur de conversion \_\_\_\_\_ 1 µmol/L = 194 µg/L

Intervalle de coût \_\_\_\_\_ Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 70.0 €

### Renseignements utiles pour le dosage de 4-Hydroxyphénanthrène urinaire

**Valeurs d'imprégnation en population générale adulte** \_\_\_\_\_ 4- Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,08 µg/L (0,1 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,11 µg/L (0,14 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95<sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [16]

**VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**VBI européennes (BLV)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**VBI américaines de l'ACGIH (BEI)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**Moment dans la semaine** \_\_\_\_\_ fin de semaine

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

**Facteur de conversion** \_\_\_\_\_ 1 µmol/L = 194 µg/L

**Intervalle de coût** \_\_\_\_\_ Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 70.0 €

### Renseignements utiles pour le dosage de 9-Hydroxyphénanthrène urinaire

**Valeurs d'imprégnation en population générale adulte** \_\_\_\_\_ 9- Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,15 µg/L (0,23 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,47 µg/L (0,63 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95<sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [16]

**VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**VBI européennes (BLV)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**VBI américaines de l'ACGIH (BEI)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**Moment dans la semaine** \_\_\_\_\_ fin de semaine

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

**Facteur de conversion** \_\_\_\_\_ 1 µmol/L = 194 µg/L

**Intervalle de coût** \_\_\_\_\_ Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : de 12.0 € à 70.0 €, prix moyen 41.0 €

### Renseignements utiles pour le dosage de 9-Hydroxyfluorène urinaire

**Valeurs d'imprégnation en population générale adulte** \_\_\_\_\_ 9-Hydroxyfluorène urinaire : 1,11 µg/L (1,52 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 1,64 µg/L (2,71 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95<sup>ème</sup> percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [16]

**VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**VBI européennes (BLV)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)** \_\_\_\_\_ *valeur non déterminée*

**Moment dans la semaine** \_\_\_\_\_ fin de semaine

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

Facteur de conversion \_\_\_\_\_ 1  $\mu\text{mol/L}$  = 182  $\mu\text{g/L}$

## Historique

---

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2026
<ul style="list-style-type: none"><li>• Renseignements utiles pour le choix d'un IBE</li><li>• Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)</li><li>• Bibliographie</li></ul>	