

## Aniline

Famille	Amines aromatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	19
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	62-53-3
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>Synonymes : Benzèneamine ; Phénylamine</li></ul>

## Dosages disponibles pour cette substance

- Aniline urinaire
- Méthémoglobine sanguine

## Renseignements utiles sur la substance

### Toxicocinétique - Métabolisme (Documentation ACGIH , 2020 ; Bolt, 2017 ; SCOEL, 2010)

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

L'aniline est bien absorbée par voies pulmonaire (jusque 90 % de la quantité inhalée d'après certains auteurs) cutanée (parfois de façon prépondérante, surtout dans des conditions de température et humidité élevées ; elle a été estimée à plus de 60% de la dose totale absorbée par certains auteurs) mais aussi par voie digestive.

L'aniline est pour une grande partie métabolisée dans le foie. Les voies métaboliques majeures sont :

- une N-acétylation par des N-acétyltransférases qui conduit à la formation d'acétanilide puis d'acétaminophène, éliminés dans les urines. Leur proportion varie en fonction du niveau individuel de l'activité N-acétyltransférase, les « acétyleurs rapides » éliminant une proportion plus importante d'aniline sous forme d'acétanilide et d'acétaminophène.
- une N-oxydation (voie considérée comme responsable de la formation de méthémoglobine) par le système des cytochromes P450 qui conduit à la formation de phénylhydroxylamine, rapidement oxydée en nitrosobenzène, avec formation concomitante de méthémoglobine en présence d'oxygène. Le nitrosobenzène peut être de nouveau réduit en phénylhydroxylamine dans les érythrocytes (réduction NADPH dépendante), ce cycle conduisant à une augmentation de la production de méthémoglobine. La phénylhydroxylamine peut également former par réarrangement du o- et p-aminophénol, qui sont conjugués et éliminés dans les urines.
- une hydroxylation du noyau aromatique par les cytochromes P450 qui conduit directement à la formation de paminophénol.

Seule une faible fraction de la quantité absorbée est éliminée sous forme inchangée dans les urines et l'air expiré. Près de 60% de l'aniline absorbée sont éliminés sous forme de glucuro- ou sulfo-conjugués du o- et p-aminophénol dans les urines.

Chez 19 volontaires exposés à 2 ppm d'aniline pendant 6 heures, le taux maximal de méthémoglobine dans le sang et la concentration urinaire maximale d'aniline sont observées en fin d'exposition. Les demi-vies d'élimination estimées pour ces indicateurs sont respectivement de 18 et 5 heures [Käfferlein, 2014a]. La demi-vie des adduits à l'hémoglobine est estimée à 120 jours (Käfferlein et al., 2014b).

Le pic d'excrétion du p-aminophénol apparaît rapidement après la fin de l'exposition, sa demi-vie est biphasique : 3 et 10 heures.

### Substances à doser - Moment du prélèvement (Documentation ACGIH , 2020 ; Bolt, 2017)

L'absorption cutanée de l'aniline pouvant être significative, la surveillance biologique est particulièrement intéressante pour apprécier l'intensité de l'exposition.

**Le dosage de l'aniline (avec hydrolyse acide) dans les urines** en fin d'exposition ou fin de poste est à privilégier pour la surveillance biologique des travailleurs exposés.

Les valeurs BEI de l'ACGIH (0,5 mg/L en fin de poste (avec hydrolyse) (ACGIH, 2020)) et BAT (2015) de la Commission allemande (500 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (après hydrolyse) (Bolt, 2017)) pour l'aniline urinaire sont basées sur la relation avec la méthémoglobinémie (méthémoglobinémie attendue inférieure à 5 %, considérée comme ne présentant pas de risque pour la santé). La valeur BAT de la Commission allemande correspond à une valeur plafond du fait des effets de toxicité aiguë de la méthémoglobine.

Ces valeurs ont été établies sur la base de données expérimentales de corrélation entre l'exposition à 2 ppm d'aniline (soit 7,6 mg/m<sup>3</sup>, VLEP-8 heures) et le dosage de l'aniline urinaire et de la méthémoglobinémie. Dans une étude chez 19 sujets volontaires non-fumeurs exposés à 2 ppm d'aniline dans une chambre d'inhalation pendant 6 heures (3 fois 2 heures, pauses de 15 minutes), dans des conditions d'activité physique sur bicyclette ergonomique (jusqu'à un débit de ventilation de 30 L/minute), sans port de gants ni d'appareil de protection respiratoire, les pics des concentrations d'aniline totale dans les urines et de méthémoglobine dans le sang sont atteints en fin d'exposition : moyennes de 168 µg/l urine (79,5-

418,3 µg/L) et 1,21 % (0,8-2,07 %) respectivement (Käfferlein et al., 2014). La concentration d'aniline totale urinaire, extrapolée pour une exposition à 2 ppm d'aniline pendant 8 heures, serait de 224 µg/L (Bolt, 2017).

Dans une étude réalisée chez 46 employés de l'industrie chimique du caoutchouc exposés à l'aniline et l'o-toluidine (concentrations atmosphériques moyennes en aniline de 187 µg/m<sup>3</sup>), les concentrations urinaires moyennes d'aniline en fin de poste mais aussi en début de poste étaient supérieures à celles de 27 travailleurs non exposés (29,8 versus 3,9 µg/L en fin de poste ; 14,1 versus 2,6 µg/L en début de poste), suggérant une possible accumulation liée à l'exposition au cours des postes précédents (Ward et al., 1996).

En Allemagne, la Commission nationale de biosurveillance humaine a fixé une valeur de référence RV<sub>95</sub> pour l'aniline urinaire de 14,5 µg/L pour les adultes non-fumeurs (Schulz et al., 2011), basée sur le 95<sup>ème</sup> percentile des valeurs dans un échantillon de 856 sujets non-fumeurs de la population générale en Bavière (Kutting et al., 2009).

**Le dosage de l'aniline intraérythrocytaire (libérée des adduits à l'hémoglobine)**, après une exposition d'au moins 3 mois, est proposé comme reflet de l'exposition des semaines précédentes. Cet indicateur, à la frontière des effets biologiques précoces, est sensible (élévation pour de faibles expositions à l'aniline) et spécifique. Cependant, il est influencé par le potentiel d'acétylation individuel, les concentrations des adduits à l'hémoglobine étant plus élevées chez les « acétyleurs lents » que chez les « acétyleurs rapides ».

La valeur BEI de L'ACGIH pour l'aniline libérée du complexe aniline-hémoglobine (adduit à l'hémoglobine) en fin de poste (non chiffrée) a été supprimée en 2021.

La Commission allemande a fixé pour cet indicateur une valeur BLW (2015) à 100 µg/L (soit 625 ng/g Hb sur la base d'une concentration moyenne d'hémoglobine dans le sang de 160 g Hb/L) (moment de prélèvement non fixé) (voir Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation) (Bolt, 2017). Des taux non nuls (quelques ng/g Hb) sont retrouvés dans la population générale mais n'affectent pas l'interprétation du résultat chez des sujets professionnellement exposés.

**Le taux de méthémoglobine** est un indicateur d'effet biologique ayant été proposé pour la surveillance biologique de l'exposition à des agents méthémoglobinisants. C'est un indicateur non spécifique et non quantitatif. Il a également l'inconvénient de nécessiter un prélèvement immédiatement en fin de poste et une analyse dans l'heure suivant le prélèvement en raison de son instabilité.

Une méthémoglobinémie supérieure à 1,5 % suggère une exposition à un agent méthémoglobinisant. Un dosage réalisé avant toute exposition peut être utile pour l'interprétation d'un résultat après exposition [Leng and Bolt, 2016].

**Le dosage du p-aminophénol total (avec hydrolyse) urinaire** en fin de poste de travail est le reflet de

l'exposition récente à l'aniline. Cet indicateur moyennement sensible n'est pas spécifique (interférence notamment avec le paracétamol qui est métabolisé en p-aminophénol). Il ne présente pas d'avantage par rapport à l'aniline urinaire.

La valeur BEI de l'ACGIH pour le p-aminophénol total urinaire a été supprimé en 2021, en raison du manque de spécificité.

Le SCOEL a fixé une valeur limite biologique (BLV) à 30 mg/L pour le p-aminophénol urinaire dans les 2 heures après la fin d'exposition ou fin de poste (en cours de révision).

Des taux de p-aminophénol de l'ordre d'une dizaine de mg/L dans les urines peuvent être retrouvés dans les urines de la population générale.

## Interférences - Interprétation

Il a été suggéré que le métabolisme de l'aniline est influencé par le potentiel individuel d'acétylation (élimination plus lente chez les acétyleurs lents). La concentration d'adduits à l'hémoglobine serait supérieure chez les acétyleurs lents, sans différence en ce qui concerne les concentrations de méthémoglobine dans le sang et d'aniline urinaire [Riffelmann, 1995 ; Käfferlein, 2014b]. Le dosage de l'aniline urinaire avec hydrolyse acide (qui prend en compte l'aniline libre et ses formes glucuro ou sulfo-conjuguées) permet de réduire les variations liées au phénotype d'acétylation. Les taux d'aniline urinaire retrouvés dans la population générale n'affectent pas l'interprétation des résultats de la population professionnellement exposée. L'influence du tabagisme semble faible (Kutting et al., 2008).

De nombreuses substances peuvent induire une méthémoglobinémie : composés aromatiques aminés ou nitrés en milieu professionnel (aniline et dérivés, nitrobenzène), nitrites, nitrates, naphtalène, médicaments (benzocaïne, dapson), suppléments alimentaires, colorants, engrais... Elle peut également être observée dans certaines affections comme les méthémoglobinémies congénitales. Le prélèvement sanguin sur anticoagulant doit être rapidement transporté au laboratoire pour analyse dans l'heure suivant le prélèvement (lors de la conservation le taux de méthémoglobine dans l'échantillon peut augmenter ou diminuer, en fonction de l'agent méthémoglobinisant).

## Bibliographie

- Aniline. Update 2020. In: Documentation of the TLVs and BEIs. 9th Edition. Cincinnati : ACGIH.
- Bolt HM, Leng, G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission – Addendum to Aniline. BAT Value Documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2017, Vol 2(2).
- Käfferlein HU, Broding HC, Bünger J, Jettkant B et al. - Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. *Arch Toxicol.* 2014 ; 88 (7) : 1419-26.
- Käfferlein HU, Broding HC, Bünger J, Koslitz S et al. – Aniline exposure, methemoglobinemia and hemoglobin adducts. Poster on the 8th International Symposium on Modern Principles for Air Monitoring and Biomonitoring (Airmon). 2014, Marseille, France.
- Korinth G, Weiss T, Penkert S, Schaller K et al. - Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers – impact of impaired skin

and skin barrier creams. *Occup Environ Med.* 2007 ; 64 (6) : 366-72.

- Kütting B, Göen T, Schwegler U, Fromme H et al. - Monoarylamines in the general population—a cross-sectional population-based study including 1004 Bavarian subjects. *Int J Hyg Environ Health.* 2009 ; 212(3) : 298-309.
- Leng G, Bolt HM – Methemoglobin-forming substances. BAT documentation 2016. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2016. [http://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)
- Methemoglobin inducers. Update 2020. In: Documentation of the TLVs and BEIs. 9th Edition. Cincinnati : ACGIH; 2021.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Aniline. SCOEL/SUM/153. European Commission, 2010 ( <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6512&langId=en><sup>1</sup> ).  
<sup>1</sup> <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6512&langId=en>
- Riffelmann M, Müller G, Schmieding W, Popp W et al. - Biomonitoring of urinary aromatic amines and arylamine hemoglobin adducts in exposed workers and nonexposed control persons. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995 ; 68 (1) : 36-43.
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M et al. - Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health.* 2011 ; 215 (1) : 26-35. □
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2021 : 276 p.
- Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, TeassAW et al. - Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst.* 1996 ; 88(15) : 1046-52.

## Pour en savoir plus

Valeur de l'Allemagne

[http://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)

## Renseignements utiles pour le dosage de *Aniline urinaire*

<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte</b>	Aniline urinaire: 14,5 µg/L (valeur RV <sub>95</sub> correspondant au 95ème percentile des valeurs chez les sujets non-fumeurs de la population générale) (Schulz et al., 2011)
<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>	Aniline (avec hydrolyse) urinaire: 0,5 mg/L en fin de poste (ACGIH, 2020)
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b>	Aniline urinaire (après hydrolyse): 500 µg/L en fin de poste, après plusieurs postes (DFG, 2015)
<b>VBI finlandaises du FIOH (BAL)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>Moment dans la semaine</b>	indifférent
<b>Moment dans la journée</b>	fin de poste
<b>Facteur de conversion</b>	1 µmol/L = 93 µg/L
<b>Intervalle de coût</b>	coût indéterminé

## Renseignements utiles pour le dosage de *Méthémoglobine sanguine*

<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte</b>	Méthémoglobine sanguine: 1,3 % de l'hémoglobine (95 <sup>ème</sup> percentile) [Documentation ACGIH, 2020]
<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>	Pour une exposition à des agents méthémoglobinisants : Méthémoglobine sanguine: 5 % de l'hémoglobine pendant le poste ou en fin de poste (ACGIH, 2020) [ACGIH]
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b>	Pour une exposition à des agents méthémoglobinisants : Méthémoglobine sanguine: valeur BAT non établie ; prélèvement en fin d'exposition ou fin de poste (Valeur BAT, 2007) [DFG]
<b>VBI finlandaises du FIOH (BAL)</b>	<i>valeur non déterminée</i>
<b>Moment dans la semaine</b>	indifférent
<b>Moment dans la journée</b>	immédiatement fin de poste
<b>Facteur de conversion</b>	10 % = 1,5 g/100 mL
<b>Intervalle de coût</b>	Methode Spectrophotométrie Ultraviolet - Visible - Infrarouge, voire colorimétrie : de 6.75 € à 13.2 €, prix moyen 8.7 € Methode Mesure de la carboxyhémoglobine : de 6.75 € à 10.8 €, prix moyen 8.43 €

## Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2021