



Reçu le :
21 novembre 2007
Accepté le :
1 février 2008

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

La biométrie de l'hydrazine : intérêt, limites et place dans la démarche de prévention du risque

Relevance and limits of hydrazine biometry

F. Michiels¹, M. Deslauriers^{2,*}, A. Nicolas³

¹ Service de santé des armées, école du Val-de-Grâce, 1, place Alphonse-Laveran, 75005 Paris, France

² EDF, gaz de France, délégation santé sécurité, pôle de toxicologie, SCAST, 22-28, rue Joubert, 75009 Paris, France

³ Toxilabo, rue Bobière, B.P. 52302, 44323 Nantes cedex 3, France

Summary

Purpose of the study. Hydrazine and hydrazine hydrate are carcinogens used, for examples, in primary and secondary circuits of nuclear boilers. To date, they are not replaceable in this application. The aims of this study are to analyse the validity, conditions of realization and methods of use of biological monitoring of hydrazine among exposed workers.

Method. Through a review of literature, we analyse technical methods proposed to dose hydrazine and its metabolites and put it in parallel with today's knowledge about the metabolism of this substance.

Results. The metabolism of hydrazine is mainly under the dependence of *N*-acetyl-transferase 2 (NAT2), an enzyme submitted to an intense genetic polymorphism. Due to the large inter-individual variability in hydrazine degradation, urinary quantification proposed, although of good quality under strict and complex procedures, have only a limited correlation with atmospheric exposure levels.

Discussion. This study confirms necessity to know the limits of a biological test before interpreting and especially prescribing it. In the case of a carcinogen, the most important is to first establish efficient measures of primary prevention, according to regulatory recommendations.

Conclusion. So far, there is no clear evidence of a correlation between biological parameters and atmospheric exposure to hydrazine. Once toxicokinetic data are better understood and sample stability better managed, this biometry could ascertain the effectiveness of the preventive measures taken at the workplace.

© 2008 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Biological monitoring, Hydrazines, Occupational exposure

Résumé

Objectif de l'étude. L'hydrazine et son hydrate sont des substances cancérigènes utilisées notamment dans les circuits primaires et secondaires des chaufferies nucléaires, application dans laquelle elles ne sont à ce jour pas substituables. Cette étude se propose d'étudier la validité, les conditions de réalisation et les modalités d'utilisation des dosages biologiques d'hydrazine dans la surveillance des salariés exposés.

Méthode. Au travers d'une revue de la littérature, nous analysons les modalités techniques proposées pour réaliser le dosage de l'hydrazine et de ses dérivés biologiques que nous mettons en parallèle avec les données actuelles concernant le métabolisme de cette substance.

Résultats. Le métabolisme de l'hydrazine est majoritairement sous la dépendance de la *N*-acétyl-transférase 2 (NAT2), enzyme dont le polymorphisme génétique est bien démontré. Du fait de l'importante variabilité interindividuelle qui en résulte dans la dégradation de l'hydrazine, les dosages urinaires actuellement proposés, bien que d'une bonne qualité analytique sous réserve de procédures complexes et rigoureuses, ne présentent qu'une corrélation limitée avec les niveaux d'exposition atmosphériques.

Discussion. Cette étude confirme la nécessité de connaître les limites d'un dosage biologique avant de l'interpréter et surtout de le prescrire. En l'occurrence, s'agissant d'une substance cancérigène, il importe avant tout de mettre en place des mesures de prévention primaire efficaces conformes aux préconisations réglementaires.

Conclusion. À ce jour, la démonstration de la corrélation entre les témoins biologiques d'exposition à l'hydrazine et le niveau d'exposition atmosphérique n'est pas faite. Lorsque les données toxicocinétiques seront mieux comprises et les critères de stabilité des échantillons mieux maîtrisés, la biométrie de l'hydrazine pourra

* Auteur correspondant.
e-mail : michel.deslauriers@edfgdf.fr

constituer un moyen de s'assurer de l'efficacité des mesures de prévention au poste de travail.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Biométrie, Hydrazine, Exposition professionnelle

1. La substance

1.1. Description chimique

L'hydrazine (CAS 302-01-2) est une molécule de formule brute N_2H_4 et de formule semi-développée H_2N-NH_2 . Le principal procédé de synthèse consiste en l'oxydation de l'ammoniac par l'hypochlorite de sodium, appelée procédé *Raschig*. Dans le monde industriel, les dérivés mono- et diméthylés sont également appelés hydrazine.

C'est un liquide incolore, d'aspect aqueux, fumant à l'air et à odeur ammoniacale. Son seuil olfactif serait bas, de l'ordre de trois à 4 ppm. Elle est très soluble dans l'eau et les alcools. Sa mise en solution aqueuse aboutit à un azéotrope contenant 68 % d'hydrazine (en masse). L'hydrazine est fréquemment utilisée sous sa forme hydratée (CAS 7803-57-8), qui contient dans ce cas 64 % d'hydrazine (en masse). Cet hydrate peut être solide ou liquide, mais revêt normalement l'aspect d'un liquide incolore.

Les propriétés physiques de l'hydrazine sont indiquées dans le [Tableau 1](#).

1.2. Utilisation

Les utilisations de l'hydrazine sous ses différentes formes sont nombreuses.

L'hydrazine anhydre est utilisée comme carburant en milieu aérospatial : outre son utilisation dans les avions de chasse

F16, la monométhylhydrazine (MMH) est le carburant des moteurs des fusées Ariane III et IV, et la diméthylhydrazine asymétrique (UDMH, CAS 57-14-7) celui d'Ariane V. Les lanceurs américains Delta II, IV, Atlas II, III et V, ainsi que la navette spatiale utilisent également de l'hydrazine hautement purifiée, de la MMH et de l'UDMH.

Les solutions d'hydrazine sont utilisées comme intermédiaires de synthèses d'agents gonflants pour les mousses de polymères, de produits phytosanitaires et pharmaceutiques. Enfin, l'hydrate d'hydrazine est utilisé, en raison de sa haute affinité pour l'oxygène, en tant que réducteur dans les réactions de préparation de catalyseurs, pour la métallisation non électrolytique et en tant qu'inhibiteur de corrosion dans les chaudières et circuits hydrauliques. À EDF, l'hydrate d'hydrazine est ainsi ajouté dans les circuits primaires et secondaires des centres thermiques de production d'électricité, en particulier lors du refroidissement précédant les arrêts de tranche. En effet, l'oxygène possède une affinité plus forte pour l'hydrazine que pour les canalisations inox et permet donc leur protection contre la corrosion.

2. Exposition

L'exposition à l'hydrazine est donc avant tout professionnelle, dans l'ensemble des activités industrielles la mettant en œuvre. Au niveau des centrales thermiques, l'exposition ne peut théoriquement survenir qu'au cours de la manipulation

Tableau 1

Propriétés physicochimiques de l'hydrazine (extrait de la fiche toxicologique numéro 21 de l'INRS) [1].

Propriétés	Hydrazine anhydre	Hydrate d'hydrazine
Masse molaire	32,05	50,06
Point de fusion	2 °C	-51,7 °C
Point d'ébullition à pression atmosphérique	113,5 °C	121 °C
Densité D_4^{20}	1,008	1,03
Densité de vapeur ($C = 1$)	1,1	
Tensions de vapeur	1,4 kPa à 20 °C 9,47 kPa à 56 °C	0,96 kPa à 20 °C
Points d'éclair		
En coupelle ouverte	52 °C	72 °C
En coupelle fermée	38 °C	
Limites d'explosivité en volume de pourcentage dans l'air		
Limite inférieure	4,7	
Limite supérieure	100	
Température d'auto-inflammation	270 °C	> 270 °C

de l'hydrazine lors des chargements et rechargements du circuit, rendus nécessaires par la consommation de l'hydrazine au fil du temps. En France, une valeur limite de moyenne d'exposition (VME) indicative a été fixée à 0,1 ppm, soit 0,13 mg/m³. La valeur fixée aux États-Unis et au Japon est dix fois moindre (0,01 ppm) [2].

Les sources d'exposition environnementale sont la fumée de tabac, chaque cigarette contenant en moyenne de 24 à 94 ng d'hydrazine, ainsi que les eaux et denrées contaminées par l'hydrazine (proximité des terrains où sont mis en œuvre des aéronefs utilisant l'hydrazine comme carburant).

2.1. Métrologie d'ambiance

Les procédés mis en œuvre pour les dosages atmosphériques (comme pour les dosages biologiques) d'hydrazine répondent tous au même principe :

- réaction de l'hydrazine avec un dérivé du benzaldéhyde (hydroxy-, pentafluoro ou *p*-chloro), formant une aldazine ;
 - extraction du composé à l'aide de solvants (di-isopropyl-éther + acétate de butyle, ou acétate d'éthyle...) ;
 - chromatographie (en phase gazeuse ou liquide), puis détection (capture électronique, spectrométrie de masse...).
- Le [Tableau II](#) indique les procédures analytiques préconisées par la base Métropol de l'INRS.

Notons que la réponse UV est linéaire pour des quantités variant de 1,2 à 120 µg de UDMH par tube (soit 0,04 mg/m³ pour un prélèvement atmosphérique de 30 l d'air) et de 0,4 à 65 µg pour l'hydrazine (soit 0,01 à 2 mg/m³ dans l'atmosphère).

3. Effets sur la santé

3.1. Toxicité de l'hydrazine

L'intoxication aiguë par l'hydrazine se traduit chez l'homme par :

- des signes neurologiques centraux à type de somnolence, puis de coma convulsif ;
- une cytolysé hépatique ;
- une anémie hémolytique ;
- une hypoglycémie avec acidose lactique ;

- une irritation respiratoire en cas d'inhalation, pouvant aller jusqu'à l'œdème pulmonaire.

Mais, l'importance des mesures de prévention prises vis-à-vis de l'hydrazine est surtout liée à l'intoxication chronique [3]. Si aucune donnée épidémiologique humaine n'a à ce jour authentifié un risque cancérigène chez l'homme, les données expérimentales animales sont suffisamment convergentes, notamment en ce qui concerne le risque de cancer pulmonaire. L'hydrazine est de ce fait classée en groupe 2B (cancérigène possible pour l'homme) par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et cancérigène de catégorie deux (substance devant être assimilée à une substance cancérigène pour l'homme) par l'Union européenne (UE) [4].

Au total, l'hydrazine est étiquetée R45-10-23/24/25-34-43-50/53, avec les pictogrammes T (toxique) et N (nocif pour l'environnement).

3.2. Données pharmacologiques

L'absorption de l'hydrazine se fait aussi bien par voie cutanée que par inhalation ou par ingestion. La pénétration cutanée est importante puisque l'hydrazine apparaît dans le plasma 30 secondes après une application sur peau saine [5].

La distribution est rapide et uniforme dans tous les tissus, avec une concentration plus forte au niveau rénal [6].

Le métabolisme de l'hydrazine est complexe et reste, malgré de nombreuses études, assez mal connu [7-10]. Plusieurs voies interviennent :

- une élimination sous forme inchangée par voie urinaire ;
- une acétylation par la *N*-acétyl-transférase 2 (NAT2), pouvant conduire à des dérivés mono- ou di-acétylés ou à du 2-oxoglutarate cyclisé ;
- une *N*-oxydation de l'hydrazine ou de ses dérivés acétylés, aboutissant à la formation d'urée et d'ammoniaque, éliminés par voie urinaire, et même d'azote gazeux N₂ éliminé par voie respiratoire ;
- une transformation en divers composés hydrolysables par action du système des mono-oxygénases et du cytochrome P 450 (CYP450) ([fig. 1](#)).

La part que représente chacune de ces voies dans le métabolisme de l'hydrazine varie d'une étude à l'autre. On retient

Tableau II

Procédures analytiques préconisées dans la base Métropol de l'INRS pour le dosage de l'hydrazine.

Mélange analysé	Fixation	Dérivation	Élution	Technique de chromatographie
Hydrazine seule	H ₂ SO ₄	Benzaldéhyde	Acétonitrile	HPLC
Hydrazine et UDMH	H ₂ SO ₄	Acide salicylique	Acétonitrile	HPLC

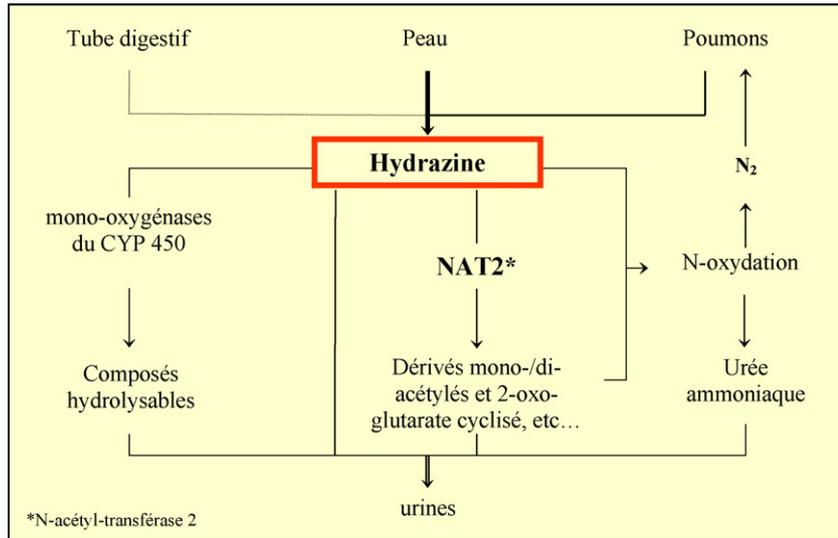


Figure 1. Voies métaboliques de l'hydrazine [7–10].

cependant que l'hydrazine et ses dérivés mono- et di-acétylés détectés dans les urines ne représentent qu'une fraction n'excédant pas 30 à 40 % de la totalité de l'hydrazine absorbée [11,12].

Un point fondamental à retenir : la NAT2 impliquée dans le métabolisme de l'hydrazine est sujette à une importante variabilité génétique [13,14]. Cette enzyme est codée par un gène du chromosome 8p22, soumis à un intense polymorphisme [15,16]. Cela conduit à distinguer trois catégories d'individus :

- les acétyleurs lents, chez lesquels la demi-vie urinaire est de $3,94 \pm 1,7$ heures ;
- les acétyleurs intermédiaires, chez qui la demi-vie urinaire est de $2,25 \pm 0,37$ heures ;
- les acétyleurs rapides, chez qui la demi-vie urinaire est de $1,86 \pm 0,67$ heures [12].

Notons cependant que cette variation de demi-vie n'est statistiquement significative qu'entre les acétyleurs lents et rapides. Elle n'a pas au plan individuel de valeur discriminante. En effet, il existe un chevauchement entre les valeurs de demi-vie observées entre les trois groupes d'acétyleurs. Le classement d'un individu dans l'un des trois groupes nécessite donc un typage génétique, en général par *polymerase chain reaction* (PCR). Ce polymorphisme suscite un intérêt croissant, plusieurs études réalisées ces dernières années étant notamment en faveur d'une plus forte incidence des cancers de vessie chez les acétyleurs lents, en lien avec le tabagisme et les expositions professionnelles [17,18].

4. Intérêt et modalités du dosage biologique de l'hydrazine

4.1. Intérêt d'un indicateur biologique

Les domaines d'utilisation de l'hydrazine et de son hydrate sont nombreux. Le classement de cette substance en catégorie 2 des cancérigènes par l'UE devrait cependant conduire à sa disparition progressive des processus industriels chaque fois que cela est techniquement possible. Toutefois, l'hydrazine reste actuellement non substituable dans certaines applications. Ainsi, aucune autre substance ne présente à ce jour les propriétés adéquates pour assurer le rôle d'inhibiteur de corrosion dans les circuits thermiques. L'exposition à cette substance est donc une réalité à prendre en compte. L'ensemble des moyens de prévention doit être mis en œuvre pour prévenir toute altération de la santé des travailleurs du fait d'une exposition à l'hydrazine. Ces mesures préventives sont régies par la loi cadre du 31 décembre 1991 déclinée dans le domaine du risque chimique, notamment par :

- le décret 2001-56 du 01 février 2001 relatif à la prévention des risques liés à l'exposition aux substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ;
- le décret 2001-1016 du 5 novembre 2001 portant création d'un document relatif à l'évaluation des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs, dit document unique [19].

Dans cette démarche préventive, les mesures de protection collective, qu'elles soient techniques ou organisationnelles, sont prioritaires sur les mesures de protection individuelle.

De même, le contrôle de l'efficacité des mesures de prévention fait appel à la métrologie d'ambiance. Les mesures de surveillance médicale, dont font partie les prélèvements biologiques, en constituent le complément indispensable.

La place d'une éventuelle biométrie de l'hydrazine reste à définir. Celle-ci pourrait théoriquement présenter un intérêt en cas :

- de mesures atmosphériques préalables positives, pour vérifier l'absence d'exposition des travailleurs par inhalation ;
- de mesures atmosphériques inférieures au seuil de détection dans le cas où les travailleurs mettant en œuvre l'hydrazine seraient susceptibles d'avoir été exposés par voie cutanée.

4.2. Modalités de dosage

La base *Biotox* de l'INRS a récemment intégré dans la liste des examens biologiques disponibles le dosage de l'hydrazine urinaire. Ce protocole de dosage, destiné au suivi des personnels exposés professionnellement à l'hydrazine, a été initialement développé en Allemagne par la *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG) [20]. Il est ainsi possible de doser l'hydrazine et la *N*-acétylhydrazine.

Le principe de dosage consiste à faire réagir les échantillons urinaires avec du pentafluorobenzaldéhyde, puis à effectuer une extraction par un mélange di-isopropyl-éther/acétate de butyle. L'analyse est ensuite réalisée par chromatographie en phase gazeuse et la détection par capture électronique (ECD) ou spectrométrie de masse pour les concentrations les plus basses. L'établissement des courbes de calibration implique un double étalonnage, réalisé sur deux gammes de concentrations. En effet, pour des raisons liées aux limites techniques des détecteurs, les courbes ne sont linéaires que sur deux segments, entre 2 et 20 $\mu\text{g/l}$, d'une part, et entre 10 et 100 $\mu\text{g/l}$, d'autre part.

Selon les auteurs, la limite de détection est de 2 $\mu\text{g/l}$ pour l'hydrazine et de 10 $\mu\text{g/l}$ pour la *N*-acétylhydrazine. Grâce à une procédure complexe et extrêmement rigoureuse, la capacité de cette analyse à doser avec précision un échantillon préparé en laboratoire semble très satisfaisante.

5. Analyse des performances du dosage

5.1. Intérêt de la biométrie en milieu professionnel

L'étude de la validité d'un paramètre biologique dans le cadre d'une exposition professionnelle implique la détermi-

nation préalable de sa pertinence pour le médecin du travail. Il existe deux types d'indicateurs biologiques : les indicateurs biologiques d'exposition (IBE), qui témoignent de la pénétration d'une substance dans l'organisme, et les indicateurs biologiques d'effet précoce (IBEP), qui mettent en évidence les premiers effets d'une substance toxique sur cet organisme. Le dosage de l'hydrazine et de ses dérivés répond à la définition d'un IBE. Les qualités principales d'un IBE sont :

- d'une part, son acceptabilité par les travailleurs (modalités pratiques) ;
- d'autre part, sa validité scientifique : sa sensibilité et sa spécificité, sa reproductibilité, sa corrélation avec le niveau d'exposition à la substance et éventuellement sa corrélation avec la toxicité du produit étudié.

Concernant le dosage urinaire proposé par la DFG, l'acceptabilité est bonne du fait du caractère non invasif du prélèvement. L'analyse des autres critères appelle quelques remarques.

5.2. Aspects techniques

Le principe de dosage n'est pas à remettre en question. De nombreuses études réalisées depuis près de 40 ans ont permis d'affiner la procédure. Elles font toujours appel à une réaction avec des dérivés du benzaldéhyde, suivie de procédés d'extraction liquide-liquide assez similaires pour les différentes techniques.

5.2.1. Choix de la méthode

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est classiquement considérée comme plus sensible que la chromatographie liquide à haute pression (HPLC), technique préconisée dans la base de l'INRS Métropol pour le dosage atmosphérique de l'hydrazine. Toutefois, certains auteurs rapportent une limite de détection plasmatique par HPLC du même ordre de grandeur que par CPG de 1 ng/ml pour Kirchher à 10 ng/ml pour Seifart et al. ont comparés au seuil de 5 $\mu\text{g/l}$ (soit 5 ng/ml) avancé par le DFG pour la chromatographie en phase gazeuse [21,22]. En outre, Fiala et al. ont démontré que l'HPLC permet de détecter également les formes méthylées de l'hydrazine [23], alors que Seifart et al. [22] précisent que cette méthode présente une moindre spécificité pour les mono- et diacétylhydrazines [23]. Le choix de la CPG n'a pas été réévalué récemment. En effet, à notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée pour comparer ces deux méthodes d'analyse.

5.2.2. Calibration des appareils

Quelle que soit la technique utilisée (CPG ou HPLC), la plupart des auteurs admettent la nécessité d'établir deux courbes de

Tableau III
Synthèse bibliographique des techniques de dosage de l'hydrazine.

Auteur	Année	Type	Appareil de chromatographie	Gamme de concentration (ng/ml)
Kirchher [21]	1993	HPLC	Merck-Hitachi L6000	4 à 200 100 à 1000
DFG [20]	1998	CPG	Varian Model 3700 (+ECD)	1 à 20 10 à 100
Preece et al. [26]	1992	CPG	Perkin Elmer 8410 (+NPD)	50 à 5000
Seifart et al. [22]	1995	HPLC	Hewlett Packard 1090 L	10 à 400

calibration. En effet, la relation entre la concentration d'hydrazine dans l'échantillon et la dose détectée n'est que partiellement linéaire. Ce double étalonnage est donc nécessaire pour disposer d'une gamme de valeurs de référence suffisamment large pour permettre l'analyse d'échantillons dans l'intervalle approprié. La comparaison de ces courbes de calibration doit être prudente, du fait de l'utilisation par chaque auteur d'appareils de chromatographie différents. On note néanmoins que les gammes de concentration sur lesquelles la linéarité a été établie varient d'une étude à l'autre. Le tableau ci-dessous reprend les études les plus récentes.

Chacune de ces études conclut à la grande fiabilité des techniques présentées. Toutefois, on n'observe aucune tentative de standardisation de la méthode, a minima sur la gamme de concentrations sur laquelle sont établies les courbes de calibration (Tableau III).

5.2.3. Recueil et transfert des échantillons

Le protocole décrit par la DFG prévoit le traitement immédiat du prélèvement (centrifugation, prélèvement de surnageant, ajout de NaCl, de solution tampon et du réactif PFBA). Cette procédure relativement lourde est difficilement applicable en milieu de travail. Kirchher suggère que le prélèvement est stable dans le temps pendant au moins sept jours ; il subsiste néanmoins une interrogation quant aux conséquences que peut avoir sur la fiabilité du dosage le délai de traitement des échantillons.

5.2.4. Interférences possibles en milieu professionnel

La DFG précise que les conditions de réalisation de l'étude en laboratoire excluent la présence de substances susceptibles d'interférer sur la séquence analytique : outre l'ammoniac et l'urée, citons les méthylamine, éthylamine, isopropylamine, cyclohexylamine et isophorone diamine. De ce fait, il convient de vérifier que les personnels bénéficiant d'un tel dosage ne sont pas exposés à certaines de ces substances, susceptibles d'être éliminées par voie urinaire. Quelle est alors la validité du dosage ? Aucune étude ne permet à ce jour de le définir.

Au total, il ressort qu'un certain nombre d'interrogations subsistent au plan technique, et imposent d'interpréter avec la plus grande prudence les résultats du dosage de cet indicateur biologique d'exposition à l'hydrazine en milieu professionnel.

5.3. Aspects pharmacologiques

5.3.1. Absorption

Le dosage proposé présente un intérêt certain. En effet, en intégrant l'ensemble des voies de pénétration, les métabolites détectés dans les urines prennent en compte non seulement l'absorption respiratoire, voire digestive de l'hydrazine, mais aussi son absorption cutanée, non négligeable ici du fait du caractère modérément volatil de cette substance selon la classification de l'INRS [24]. Ce dosage est donc destiné à vérifier l'efficacité des équipements de protection individuelle (EPI) (masques, équipements de protection cutanée). Aucune étude décrite dans la littérature ne donne de précision sur les éventuels EPI portés par les salariés, ne permettant pas de déterminer si l'inhalation est le seul mode d'exposition des travailleurs concernés. Il est impossible de ce fait de juger de la pertinence des corrélations établies entre le dosage, biologique d'une part, et la concentration atmosphérique, d'autre part.

5.3.2. Voies métaboliques

Les données fondamentales ne permettent pas de cerner l'intégralité du métabolisme de l'hydrazine. De nombreux métabolites sont à ce jour identifiés. Au niveau individuel, deux inconnues majeures subsistent quant à ces métabolites :

- tout d'abord, la part respective de chacune des voies métaboliques n'est pas connue. Ainsi, l'hydrazine et ses dérivés acétylés ne représentent, selon les études, qu'une proportion de 10 à 40 % de l'hydrazine absorbée ;
- en outre, cette proportion semble varier en fonction de la dose absorbée, probablement du fait d'un phénomène de saturation de la capacité enzymatique de la NAT2 [25-27]. Une étude sur les cancers de la vessie des fumeurs a

récemment mis en évidence l'importance du génotype NAT2 sur ces phénomènes de saturation enzymatique, notamment par les amines aromatiques [28]. La NAT2 est en effet la principale enzyme impliquée dans le métabolisme de cette famille chimique. Une exposition concomitante à des amines aromatiques interférerait donc probablement avec le métabolisme de l'hydrazine.

5.3.3. Polymorphisme génétique

Il existe, par ailleurs, une importante variabilité interindividuelle de l'élimination urinaire de l'hydrazine et de ses dérivés acétylés. En effet, le polymorphisme génétique de la NAT2, qui fait l'objet d'un consensus, est à l'origine de différences dans la vitesse de métabolisation donc d'élimination de l'hydrazine. Même en connaissant la phénotype d'un individu en terme d'acétylation, les études dont nous disposons montrent qu'il existe de grandes variations de demi-vie d'élimination entre individus de même phénotype. Au plan pratique, on ne peut donc déterminer pour un individu donné le moment auquel surviendra le pic d'élimination urinaire des métabolites.

5.3.4. Corrélation avec le niveau d'exposition

Deux études ont tenté de corréler les valeurs biologiques au niveau d'exposition des travailleurs par voie respiratoire. La DFG s'appuie sur l'expérience personnelle de Lewalter dont les résultats sont repris dans le [Tableau IV](#).

Au vu de ces données, une valeur mesurée au plan individuel ne permet pas d'estimer à quelle concentration a été exposé le sujet. D'une part, ces valeurs ne tiennent pas compte du phénotype des personnes prélevées, d'autre part, les valeurs de concentration urinaire se chevauchent largement entre des groupes soumis à des niveaux d'exposition différents. Enfin, seuls deux niveaux d'exposition concernent un effectif suffisant pour pouvoir en tirer des conclusions statistiques valables.

Tableau IV

D'après l'expérience personnelle de Lewalter concernant le dosage de l'hydrazine chez des professionnels exposés, entre 1978 et 1991[20].

Effectif	Concentration atmosphérique d'hydrazine		Concentration urinaire d'hydrazine ($\mu\text{g/g}$ décréatinine)	Valeurs extrêmes
	(mg/m^3)	ppm		
37	0,01	0,008	35	5-70
30	0,02	0,015	70	25-120
3	0,05	0,038	200	150-210
2	0,08	0,061	300	300-305
0	0,1	0,077	380	/

Tableau V

Concentrations urinaires d'hydrazine en fonction de l'exposition atmosphérique et du phénotype d'acétylation, selon Koizumi et al. [12].

Phénotype	Exposition atmosphérique (ppm)	Concentration urinaire ($\mu\text{mol}/\text{l}$)
Lent	0,11	23,1 \pm 7,2
Intermédiaire	0,07	25,6 \pm 12,8
Rapide	0,12	17 \pm 12,6

Koizumi et al. ont pour leur part étudié les valeurs observées chez 12 travailleurs japonais quatre acétyleurs lents, quatre intermédiaires et quatre rapides [12]. Les résultats ci-dessous ([Tableau V](#)) montrent que la valeur observée en fonction du niveau d'exposition est très dépendante du phénotype d'acétylation. On note également la très grande variabilité interindividuelle observée au sein d'un même phénotype pour une valeur d'exposition similaire. Cette étude est de ce fait peu contributive dans l'optique de l'établissement d'une corrélation entre le paramètre biologique et le niveau d'exposition atmosphérique.

6. Discussion

Il est particulièrement intéressant pour le médecin du travail de confirmer une exposition professionnelle par un examen biologique peu invasif. Il importe cependant de connaître les limites d'une telle évaluation. Cette démarche doit surtout être replacée parmi l'ensemble des mesures de prévention adoptées lors de l'exposition à des substances CMR encore actuellement non substituables.

6.1. Des limites évidentes

Au plan technique, la sensibilité et la limite de détection du dosage des métabolites de l'hydrazine s'améliorent. La vali-

dation de telles techniques biométriologiques impose la standardisation des protocoles, tant au niveau du choix de la technique chromatographique mise en œuvre que de la calibration des appareils de détection.

Au-delà de ces écueils techniques, dont la résolution est envisageable, le problème est en l'état actuel des connaissances de corrélérer une valeur de l'indicateur biologique à un niveau d'exposition atmosphérique. Une telle corrélation implique :

- de connaître le To de l'exposition ;
- d'avoir identifié les voies d'exposition du travailleur ;
- d'avoir déterminé les co-expositions susceptibles d'interférer soit sur l'activité de la NAT2, soit sur le processus analytique ;
- de connaître le phénotype d'acétylation du patient, voire la demi-vie urinaire de l'hydrazine chez ce sujet, permettant de définir le meilleur moment pour le prélèvement.

À l'heure actuelle, ces paramètres sont loin d'être maîtrisés. La question de l'impact de l'absence de traitement immédiat des urines reste également posée.

La réalisation d'un prélèvement urinaire sur plusieurs heures (de H1 à H5 post-exposition, par exemple) pourrait être un axe de recherche pour résoudre une partie de ces difficultés théoriques, sous réserve de s'assurer de la faisabilité d'un tel protocole en milieu professionnel.

6.2. Place d'une biométrie de l'hydrazine

Compte tenu des différentes voies de pénétration de l'hydrazine, sa biométrie peut permettre d'affiner les données fournies par les dosages atmosphériques.

Sous réserve de la possibilité de réaliser en pratique un tel protocole (est-il possible de prélever les urines une heure après la manipulation compte tenu des autres procédures liées à la tâche ?), cette démarche peut constituer un complément d'information dans l'évaluation de la prévention mise en œuvre lors de l'utilisation de l'hydrazine ou de son hydrate.

Une interprétation possible, à manier avec la plus grande prudence, consisterait à considérer tout dosage urinaire décelable comme représentatif d'une exposition. En effet, dans la mesure où l'exposition environnementale, y compris par le tabagisme, conduit à une excrétion inférieure au seuil de détection de la technique, toute présence d'hydrazine ou d'un de ses métabolites dans les urines signera une exposition témoignant de la présence d'hydrazine dans l'atmosphère de travail, donc de procédures de prévention collective inadéquates et/ou incomplètes lors de la manipulation du produit.

Toutefois, ces modalités ne se substituent en aucun cas :

- à la règle d'utilisation des systèmes sécurisés qui doivent être généralisés en milieu industriel quels que soient les conditionnements utilisés (bidons de 25 200 l, voire cuves en acier inoxydable pour lesquelles devrait être exclu le transvasement par gravité) ;
- aux dosages atmosphériques tels que décrits dans Métropol auxquels l'employeur est actuellement réglementairement astreint. Ces dosages, répétés au moins annuellement et plus si besoin, sont des indicateurs confirmant l'application de mesures de prévention adaptées.

Si l'évaluation des risques permet d'envisager d'éventuels dépassements accidentels des valeurs limites, il existe deux types de dispositifs complémentaires de mesure :

- le capteur individuel porté par l'agent exposé au cours de sa tâche ;
- la *Chemcassette* enregistrant en continu la concentration atmosphérique avec possibilité d'alerte sonore et/ou visuelle, telle qu'utilisée dans l'unité de production *Arkema*. Ces trois modalités de prélèvement paraissent actuellement plus fiables que les techniques de dosages par tube Draeger®, dont les données restent approximatives (sensibilité et spécificité).

D'une manière générale, les dosages urinaires ne paraissent s'imposer actuellement que dans les cas où les prélèvements atmosphériques sont en faveur d'une exposition (ou si un travailleur présente un risque particulier d'exposition, notamment du fait de lésions cutanées favorisant la pénétration du produit). En l'absence de prévention collective, ils permettraient alors de vérifier l'efficacité de la prévention individuelle.

Ces dosages ne constituent pas une valeur limite, mais pourraient, dans l'hypothèse où leur validité serait confirmée, constituer un indicateur biologique d'exposition. En l'absence de réalisation de contrôles d'atmosphère suffisamment fréquents aux « postes à risque », ils permettraient de déceler des mesures de prévention insuffisantes imposant alors la mise en place à certains postes très spécifiques de contrôles en continu (*Chemcassette*).

Il n'en est rien actuellement, le principal critère de définition d'un indicateur biologique d'exposition, à savoir une bonne corrélation entre le résultat observé et le niveau d'exposition, n'étant pas présent.

7. Conclusion

Aussi séduisante que puisse être la mise à disposition d'un paramètre biologique permettant le *monitoring* d'une expo-

sition à un agent cancérigène, il convient d'interpréter les résultats de ce type d'indicateur avec la plus grande prudence et d'en rationaliser l'emploi. Ainsi, en l'état actuel de la littérature scientifique, le dosage des métabolites urinaires de l'hydrazine ne semble pas répondre aux critères nécessaires pour en faire un indicateur valide au plan individuel. C'est, d'ailleurs, ce qui transparaît dans la fiche *Biotox*, qui alerte clairement les prescripteurs potentiels sur le faible niveau de corrélation entre les dosages biologiques et les expositions atmosphériques.

Surtout, le médecin du travail doit conserver à l'esprit que, s'agissant d'un agent cancérigène au plan réglementaire et non substituable à ce jour, la démarche de prévention doit avant tout faire intervenir des mesures de prévention collective rigoureuse, évaluées par une métrologie d'ambiance. Les IBE trouvent alors leur place pour évaluer l'efficacité des équipements de protection individuel. Ainsi replacé dans une démarche globale de maîtrise du risque, un indicateur biologique, sous réserve qu'il soit performant, devient alors pertinent.

Références

1. INRS : Fiches toxicologiques, FT 21 : Hydrazine, hydrate d'hydrazine et solutions aqueuses. Édition 1997.
2. American conference of governmental industrial hygienists inc. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices 1996. Cincinnati, OH: ACGIH; 1996.
3. Back KC, Carter VL, Thomas AA. Occupational hazards of missile operations with special regard to the hydrazine propellants. *Aviat Space Environ Med* 1978;49:591-8.
4. Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) : monographies sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme : Ré-évaluation de quelques produits chimiques organiques, hydrazine et peroxyde d'hydrogène. 1999;71:991.
5. Environmental health criteria for hydrazine. Geneva, OMS (Programme international de sécurité des substances chimiques) 1985. 84p.
6. Kaneo Y, Iguchi S, Kubo H, et al. Tissue distribution of hydrazine and its metabolites in rats. *J Pharmacobiodyn* 1984;7:556-62.
7. Mc Kennis H, Weatherby JH, Witkin LB. Studies on the excretion of the hydrazine and metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1955;114:385-90.
8. Timbrell JA, Wright JM, Smith CM. Determination of hydrazine metabolites of isoniazid in human urine by gas chromatography. *J Chromatogr* 1977;138:165-72.
9. Springer DL, Krivak BM, Broderick DJ, et al. Metabolic fate of hydrazine. *J Toxicol Environ Health* 1981;8:21-9.
10. Preece NE, Nicholson JK, Timbrell JA. Identification of novel hydrazine metabolites by ^{15}N -NMR. *Biochem Pharmacol* 1991;41:1319-24.
11. Wright JM, Timbrell JA. Factors affecting the metabolism of [^{14}C]acetylhydrazine in rats. *Drug Metab Dispos* 1978;6:561-6.
12. Koizumi A, Nomiya T, Tsukada M, et al. Evidence on N-acetyltransferase allele-associated metabolism of hydrazine in Japanese workers. *J Occup Environ Med* 1998;40:217-22.
13. Lin HJ, Han C, Lin BK, et al. Slow acetylator mutations in the human polymorphic N-acetyltransferase gene in 786 Asians, blacks, hispanics and whites: application to metabolic epidemiology. *Am J Hum Genet* 1993;52:827-34.
14. Weber WW. Acetylation. *Birth Defects. Orig Artic Ser* 1990;26:43-65.
15. Pande JN, Pande A, Singh SP. Acetylator status, drug metabolism and disease. *Natl Med J India* 2003;16:24-6.
16. Boukouvala S, Fakis G. Arylamine N-acetyltransferases: what we learn from genes and genome. *Drug Metab Rev* 2005;37:511-64.
17. McGrath M, Michaud D, De Vivo I. Polymorphisms in *GSTT1*, *GSTM1*, *NAT1* and *NAT2* genes and bladder cancer risk in men and women. *BMC Cancer* 2006;6:239.
18. Garica-Closas M, Malats N, Silverman D, et al. *NAT2* slow acetylation, *GSTM1* null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366:649-59.
19. *Loi n° 91-1414 du 31 décembre 1991* modifiant le code du travail et le code de la santé publique en vue de favoriser la prévention des risques professionnels et portant transposition de directives européennes relatives à la santé et à la sécurité du travail.
20. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): analyses of hazardous substances in biological materials. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 1998:6: 141-57.
21. Kirchherr H. Determination of hydrazine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1993;617:157-62.
22. Seifart HI, Gent WL, Parkin DP, Van Jaarsveld PP, Donald PR. High-performance liquid chromatography determination of isoniazid, acetylisoniazid and hydrazine in biological fluids. *J Chromatogr* 1995;674:269-75.
23. Fiala ES, Bobotas G, Kulakis C, Weisburger JH. Separation of 1, 2-dimethylhydrazine metabolites by high-pressure liquid chromatography. *J Chromatogr* 1976;117:181-5.
24. INRS : Fiches toxicologiques, FT o. A propos des fiches toxicologiques.
25. Timbrell JA, Harland J. Identification and quantification of hydrazine in the urine of patients treated with hydralazine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:81-8.
26. Preece NE, Forrow S, Ghatineh S, Langley GJ, Timbrell JA. Determination of hydrazine in biofluids by capillary gas chromatography with nitrogen-sensitive or mass spectrometric detection. *J Chromatogr* 1992;573:227-34.
27. Talseth T. Kinetics of hydralazine elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:715-20.
28. Lubin JH, Kogevinas M, Silverman D: evidence for an intensity-dependent interaction of *NAT2* acetylation genotype and cigarette smoking in the Spanish bladder cancer study. *Int J Epidemiol* 2007;36:236-41.