



Interprétation des données de surveillance biologique lors d'exposition mixte

Responsables : Robert Tardif, Gabriel Plaa et Jules Brodeur, Université de Montréal	Groupe de travailleurs concerné : Les travailleurs soumis à une exposition mixte au toluène et au xylène
Facteur de risque : L'exposition mixte au toluène et au xylène	

L'origine et le contexte

Les expositions mixtes rendent difficile l'interprétation des données de surveillance biologique, surtout quand divers agents présents dans l'environnement agissent sur le même organe et sont susceptibles d'influencer mutuellement leur métabolisme.

L'association du toluène et du xylène est fréquemment rencontrée en milieu de travail, car ces produits sont couramment utilisés de façon combinée comme solvants, nettoyeurs ou diluants à peinture, notamment dans la fabrication d'objets en bois, en plastique et en métal. On les retrouve aussi dans la fabrication de peintures et d'adhésifs commerciaux, ainsi que dans la fabrication de certaines encres.

Les objectifs

- Décrire, sous des conditions expérimentales rigoureusement contrôlées, les paramètres de surveillance biologique résultant de l'exposition mixte au toluène et au xylène.
- Établir s'il existe une composante d'interaction cinétique résultant de l'association toluène-xylène.
- Dégager des principes d'interprétation des données issues de la surveillance biologique.

La démarche

La démarche expérimentale a comporté trois volets : le premier volet consistait à développer et mettre au point des techniques d'analyse pour la surveillance biologique des travailleurs soumis à une exposition simultanée au toluène et au xylène; le second volet visait à étudier l'association toluène-xylène chez l'animal de laboratoire; le troisième devait permettre l'étude de l'association toluène-xylène chez des volontaires humains.

Le défi de la mise au point de techniques d'analyses valables pour des expositions mixtes est de permettre l'analyse simultanée, rapide et spécifique des métabolites urinaires et de leurs différents isomères, capable de rendre compte de la diversité des produits et des isomères de ces produits auxquels sont exposés les travailleurs. La méthode proposée permet une telle

spécificité. Elle repose sur la chromatographie liquide à haute performance permettant l'analyse simultanée dans l'urine de l'acide hippurique, un métabolite du toluène, et des acides méthylhippuriques, métabolites du xylène.

La méthode originale mise au point dans le cadre de la recherche permet notamment de séparer facilement et de façon complète les acides ortho-, méta- et para-méthylhippuriques, rendant compte du mélange d'isomères que renferme le xylène commercial et rendant possible l'analyse urinaire de toute exposition professionnelle au xylène, que celui-ci soit constitué d'un seul de ces isomères ou d'un mélange de plusieurs d'entre eux.

Dans l'étude sur modèle animal de l'association toluène-xylène, neuf groupes de cinq à huit rats chacun ont été exposés, dans une chambre d'exposition dynamique, à trois concentrations de vapeurs de toluène seul, à trois concentrations de vapeurs de xylène seul et à trois mélanges de vapeurs de toluène et de xylène. Les concentrations choisies étaient légèrement supérieures (75 à 225 ppm) à celles rencontrées habituellement en milieu de travail. Un groupe additionnel a été exposé à de l'air frais.

Les chercheurs ont détecté et mesuré les principaux métabolites urinaires présents chez ces animaux, selon la méthode originale décrite ci-haut. Ils ont aussi détecté et mesuré le toluène et le xylène dans le sang et le cerveau, par chromatographie en phase gazeuse, et ils ont déterminé le taux apparent d'élimination pulmonaire, en mesurant la vitesse de purge du solvant dans la chambre où les animaux ont été placés, une fois l'exposition terminée.

Dans l'étude de l'association toluène-xylène chez les humains, cinq volontaires mâles adultes ont d'abord été exposés à des vapeurs de toluène seul (50 ppm), de xylène seul (40 ppm) ou à un mélange de vapeurs de ces deux solvants, pendant sept heures consécutives, à trois reprises en trois semaines. Ces concentrations respectent les normes admissibles en milieu de travail. Lors d'une autre expérience, trois volontaires ont été exposés, pendant quatre heures consécutives, à des concentrations plus élevées de vapeur de toluène seul (95 ppm), de

xylène seul (80 ppm) ou à un mélange de vapeur de ces deux solvants. On a recueilli l'air alvéolaire expiré par ces sujets et analysé, par chromatographie en phase gazeuse, la teneur en toluène et en xylène de cet air. L'analyse des solvants dans le sang et des métabolites urinaires a été effectuée de la même manière que dans l'expérimentation sur modèle animal.

Les résultats

Dans l'étude menée chez l'animal de laboratoire, on a constaté que l'exposition au mélange de solvants, comparée à l'exposition à chacun de ces solvants, se traduit par une diminution de l'excrétion urinaire d'acide hippurique et d'acides méthylhippuriques, par une augmentation des concentrations sanguines et cérébrales de toluène et de xylène, et par une augmentation de l'élimination pulmonaire des deux solvants.

La répétition pendant neuf jours de l'exposition au mélange a entraîné une diminution temporaire de l'excrétion des métabolites urinaires. Par ailleurs, l'exposition répétée a conduit à une augmentation significative et soutenue des concentrations sanguines de toluène et de xylène, ce qui démontre l'existence d'une interaction métabolique lorsqu'il y a exposition simultanée au toluène et au xylène.

Dans l'étude chez les volontaires humains, l'exposition au premier mélange de solvants (toluène 50 ppm, xylène 40 ppm) n'a provoqué aucun changement de la concentration de toluène et de xylène dans le sang et dans l'air expiré, si on compare celle-ci aux taux observés lors de l'exposition simple, six heures et demie après le début de l'exposition. De la même façon, l'exposition mixte n'a entraîné aucune modification de l'excrétion des métabolites urinaires. Par contre, comme l'a démontré la seconde expérience, l'exposition aux concentrations élevées du mélange (toluène 95 ppm, xylène 80 ppm) a entraîné des changements comparables à ceux observés chez l'animal de laboratoire.

Ces données suggèrent que l'exposition simultanée au toluène et au xylène, à des concentrations qui respectent les valeurs limites d'exposition actuelles en milieu de travail, ne provoque pas d'interférences toxicocinétiques. On peut donc s'attendre à ce que, sous ces conditions, les paramètres de surveillance biologique reflètent fidèlement le degré d'exposition à l'un et l'autre solvant. Par ailleurs, le dépassement de ces valeurs limites donne lieu à des interférences et, par conséquent, à des difficultés d'interprétation des données de surveillance biologique.

Les principales conclusions

Les résultats de l'étude sur modèle animal laissent clairement entrevoir l'existence d'une interaction cinétique, probablement de type compétitif, lors d'expositions mixtes au toluène et au xylène, à des concentrations de 150 ppm de chacun de ces solvants. En d'autres mots, ces résultats suggèrent que le toluène et le xylène compétitionnent, l'un contre l'autre, au niveau des voies métaboliques de détoxification.

Chez l'humain, il existe un seuil en-dessous duquel l'exposition mixte à des vapeurs de toluène et de xylène ne provoque pas de telle interaction.

Sur la base de ces résultats, les chercheurs estiment prudent d'assumer que les effets combinés du toluène et du xylène sur les paramètres de surveillance biologique se manifesteront de façon au moins additive.

L'applicabilité des résultats et le prolongement de la recherche

La recherche a permis d'établir que l'exposition mixte à des concentrations de toluène et de xylène, inférieures aux valeurs limites d'exposition actuelles à des mélanges, n'affecte pas les valeurs des données de surveillance biologique. Il apparaît cependant important, dans le cas d'expositions mixtes, d'interpréter les données individuelles de surveillance biologique en fonction d'une contribution additive de chacun des produits à un indicateur biologique d'exposition.

Il semble raisonnable d'adopter cette ligne de conduite, non seulement dans le cas du toluène et du xylène, mais également dans le cas d'expositions à d'autres paires de solvants industriels, dans la mesure où les valeurs limites d'exposition à des mélanges sont respectées.

La recherche a mis en évidence l'importance de développer, dans le cadre d'études à venir, des modèles pharmacocinétiques incorporant des paramètres sensibles à l'interaction potentielle entre deux solvants. De tels modèles permettraient de prédire le seuil d'exposition à partir duquel une interaction cinétique peut survenir chez l'humain, et de comparer ce seuil aux valeurs limites d'exposition reconnues pour des mélanges.