

1998

L'utilisation de la mesure de l'o-crésol urinaire comme indicateur de l'exposition professionnelle au toluène : développement et validation d'un nouvel outil

Ginette Truchon
IRSST

Robert Tradif
Université de Montréal

Jules Brodeur
Université de Montréal

Suivez ce contenu et d'autres travaux à l'adresse suivante: <https://pharesst.irsst.qc.ca/rapports-scientifique>

Citation recommandée

Truchon, G., Tradif, R. et Brodeur, J. (1998). *L'utilisation de la mesure de l'o-crésol urinaire comme indicateur de l'exposition professionnelle au toluène : développement et validation d'un nouvel outil* (Rapport n° R-195). IRSST.

Ce document vous est proposé en libre accès et gratuitement par PhareSST. Il a été accepté pour inclusion dans Rapports de recherche scientifique par un administrateur autorisé de PhareSST. Pour plus d'informations, veuillez contacter pharesst@irsst.qc.ca.

**L'utilisation de la mesure
de l'o-crésol urinaire
comme indicateur de l'exposition
professionnelle au toluène**

**Développement et validation
d'un nouvel outil**

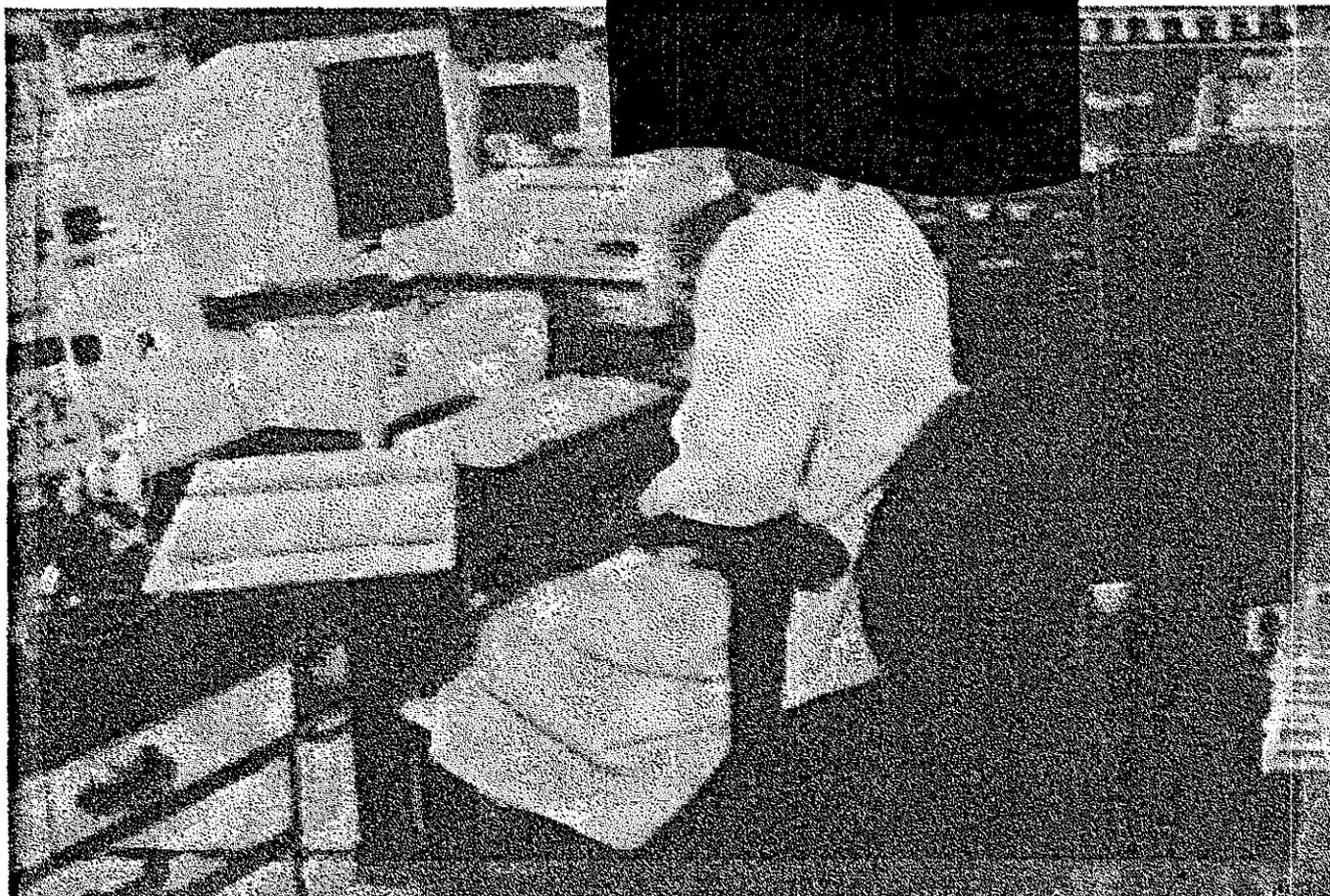
**Ginette Truchon
Robert Tardif
Jules Brodeur**

**ÉTUDES ET
RECHERCHES**

Juillet 1998

R-195

RAPPORT



IRSST
Institut de recherche
en santé et en sécurité
du travail du Québec

La recherche, pour mieux comprendre

L'Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (IRSST) est un organisme de recherche scientifique voué à l'identification et à l'élimination à la source des dangers professionnels, et à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes. Financé par la CSST, l'Institut réalise et finance, par subvention ou contrats, des recherches qui visent à réduire les coûts humains et financiers occasionnés par les accidents de travail et les maladies professionnelles.

Pour tout connaître de l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par la CSST et l'Institut.

Les résultats des travaux de l'Institut sont présentés dans une série de publications, disponibles sur demande à la Direction des communications.

Il est possible de se procurer le catalogue des publications de l'Institut et de s'abonner à *Prévention au travail* en écrivant à l'adresse au bas de cette page.

ATTENTION

Cette version numérique vous est offerte à titre d'information seulement. Bien que tout ait été mis en œuvre pour préserver la qualité des documents lors du transfert numérique, il se peut que certains caractères aient été omis, altérés ou effacés. Les données contenues dans les tableaux et graphiques doivent être vérifiées à l'aide de la version papier avant utilisation.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec

IRSST - Direction des communications
505, boul. de Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1 551
Télécopieur: (514) 288-7636
Site internet : www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche en santé
et en sécurité du travail du Québec,

**L'utilisation de la mesure
de l'o-crésol urinaire
comme indicateur de l'exposition
professionnelle au toluène**

**Développement et validation
d'un nouvel outil**

**Ginette Truchon,
Programme hygiène et toxicologie, IRSST**

**Robert Tardif et Jules Brodeur,
Université de Montréal**

**ÉTUDES ET
RECHERCHES**

RAPPORT

Sommaire

Différentes instances au niveau international considèrent trop élevées les limites actuelles d'exposition aux vapeurs de toluène. En 1992, l'ACGIH a abaissé la valeur de la TLV de ce solvant à 50 ppm. Une des conséquences de cette modification est que la surveillance biologique des expositions au toluène ne peut plus être fondée sur la mesure de l'acide hippurique urinaire. En revanche, la mesure de l'*o*-crésol urinaire pourrait constituer une alternative intéressante, mais la validité de l'approche doit être documentée. Tel est l'objectif du présent projet qui vise entre autres à étudier la relation entre certaines caractéristiques de l'exposition au toluène et l'excrétion urinaire d'*o*-crésol.

Une méthode de dosage de l'*o*-crésol urinaire a été développée et implantée dans les laboratoires de l'IRSST. La relation existant entre les caractéristiques de l'exposition et l'excrétion urinaire des métabolites a été étudiée. Pour ce faire, des dosages ont été effectués chez des volontaires exposés sous des conditions expérimentales contrôlées ainsi que chez des travailleurs. Les possibles influences des expositions mixtes sur l'interprétation des dosages ont également été évaluées en procédant chez des volontaires, à des expositions au toluène et à des mélanges de toluène et de xylène.

La méthode développée dans cette étude permet une mesure précise et spécifique des concentrations urinaires d'*o*-crésol. Cette méthode est suffisamment sensible pour permettre la discrimination entre les populations non exposées et les populations exposées à des concentrations relativement faibles (< 50 ppm) de toluène (limite de détection; 0,36 $\mu\text{mol/L}$).

Étude chez des volontaires

Cette étude a permis de mettre en évidence de bonnes relations entre l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol ou de l'acide hippurique et l'exposition au toluène. Les coefficients de régression obtenus pour les différents prélèvements effectués chez les volontaires exposés à différentes concentrations de toluène se situent entre 0,67 et 0,87. Dans une situation d'exposition à des solvants multiples, les résultats de la présente étude démontrent que la mesure des métabolites urinaires ne reflète pas fidèlement

l'exposition au toluène. Ces résultats vont dans le sens d'autres données déjà rapportées dans la littérature. La mesure de l'*o*-crésol semble davantage influencée par ces conditions que celle de l'acide hippurique. Dans ce contexte, les intervenants en santé au travail devront tenir compte des interférences toxicocinétiques pouvant théoriquement affecter les mesures biologiques lorsqu'ils sont appelés à interpréter l'ensemble des données d'expositions (surveillance environnementale et surveillance biologique).

Étude chez des travailleurs

L'étude menée chez des travailleurs dans le cadre de ce projet de recherche démontre qu'il existe une très bonne relation entre l'exposition au toluène et la mesure de l'*o*-crésol urinaire. Pour des niveaux ambiants de toluène allant de 0 à 111 ppm, l'excrétion urinaire de ce métabolite est en relation plus étroite avec l'exposition ($r=0,89$) que ne l'est la mesure de l'acide hippurique ($r=0,67$). Pour des niveaux de toluène inférieurs à 50 ppm cette différence est encore plus importante puisque le coefficient de corrélation entre l'exposition à ce solvant et l'*o*-crésol est de 0,71 comparé à 0,24 pour l'acide hippurique. Ces résultats démontrent clairement que les variations dans l'excrétion urinaire de l'acide hippurique affecte la fiabilité de cet indicateur et ce, plus particulièrement pour les expositions au toluène inférieures à 50 ppm.

En résumé, la mesure de l'*o*-crésol urinaire s'avère un test spécifique, sensible et précis pour l'évaluation de l'exposition professionnelle au toluène. La détermination de l'*o*-crésol est préférable à la mesure de l'acide hippurique lorsque les niveaux ambiants de toluène sont inférieurs à 50 ppm. Cependant, comme cela a déjà été rapporté en d'autres occasions, il résulte de l'exposition simultanée à d'autres solvants, des interférences cinétiques venant affecter la relation existant entre les niveaux d'exposition et l'excrétion urinaire d'*o*-crésol. Selon les données de cette étude, la concentration urinaire d'*o*-crésol attendue à la fin du quart de travail pour une exposition à 100 ppm de toluène est de 1,4 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine, comparativement à 1,1 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine, soit la valeur proposée en 1992, par l'ACGIH.

TABLE DES MATIÈRES

1.	Introduction	1
2.	Rappel des objectifs de recherche	1
3.	Méthodes	2
3.1	Détermination de l'o-crésol urinaire	2
3.2	Étude de la relation exposition-réponse chez des volontaires	2
3.2.1	Les expositions au toluène seul	3
3.2.2	Les expositions aux mélanges toluène-xylène	3
3.2.3	Les prélèvements biologiques	3
3.3	Étude de la relation exposition-réponse chez des travailleurs	4
3.3.1	L'évaluation environnementale	4
3.3.2	L'évaluation biologique	4
3.3.3	Influence de certains paramètres relatifs aux habitudes de vie ou de travail sur la relation existant entre les niveaux ambiants de toluène et l'excrétion urinaire de l'o-crésol.	5
4.	Résultats	5
4.1	Méthode analytique	5
4.2	Étude de la relation exposition-réponse chez des volontaires	6
4.3	Influence de l'exposition mixte chez des volontaires	12
4.4	Étude de la relation exposition-réponse chez des travailleurs	15
4.4.1	Évaluation environnementale	15
4.4.2	Évaluation biologique	19
4.4.3	Influence de certains paramètres relatifs aux habitudes de vie ou de travail sur la relation existant entre les niveaux ambiants de toluène et l'excrétion urinaire de l'o-crésol.	23
5.	Discussion	24
5.1	Méthode analytique	24
5.2	Étude de la relation exposition-réponse chez des volontaires	24
5.3	Influence de l'exposition mixte chez des volontaires	25
5.4	Étude de la relation exposition-réponse chez des travailleurs	26
6.	Conclusion	28
7.	Applicabilité et retombées	31
8.	Références	32

1. Introduction

Différentes instances au niveau international considèrent trop élevées les limites actuelles d'exposition aux vapeurs de toluène. En 1992, l'ACGIH a abaissé la valeur de la TLV de ce solvant à 50 ppm. Une des conséquences de cette modification est que la surveillance biologique des expositions au toluène ne peut plus être fondée sur la mesure de l'acide hippurique urinaire. En revanche, la mesure de l'*o*-crésol urinaire pourrait constituer une alternative intéressante, mais la validité de l'approche doit être documentée. Tel est l'objectif du présent projet qui vise à étudier la relation entre certaines caractéristiques de l'exposition au toluène et l'excrétion urinaire d'*o*-crésol.

Dans ce rapport final nous présentons les résultats obtenus relativement au développement de la méthode analytique pour la détermination de l'*o*-crésol urinaire ainsi que les données recueillies suite aux études d'exposition chez des volontaires et des travailleurs.

2. Rappel des objectifs de recherche

Les objectifs de cette recherche sont les suivants:

- Développer et valider une méthode de dosage urinaire de l'*o*-crésol en vue de son implantation future dans le contexte québécois.
 - Vérifier la fiabilité de la mesure de l'*o*-crésol urinaire comme paramètre de surveillance biologique de l'exposition au toluène lorsque les niveaux d'exposition sont voisins ou en deçà de 50 ppm. Pour ce faire, les chercheurs proposent d'étudier de façon systématique la relation exposition au toluène/*o*-crésol urinaire (dose/réponse) pour une gamme de niveaux d'exposition au toluène, inférieurs à la concentration moyenne permise actuellement au Québec (100 ppm). Cette étude sera réalisée chez des volontaires exposés en chambre d'inhalation et chez des travailleurs exposés quotidiennement sur leurs lieux de travail.
 - Vérifier, compte tenu du caractère mineur de la voie de biotransformation menant à l'*o*-crésol, l'existence d'interférences toxicocinétiques sur cette mesure. Si tel est le cas, vérifier
-

si ces interférences sont susceptibles d'en affecter la valeur en tant qu'indicateur d'exposition au toluène à des niveaux inférieurs à 50 ppm. Pour ce faire, des volontaires seront soumis à des ambiances contenant divers mélanges de toluène et de xylène, une association fréquemment rencontrée en milieu de travail.

3. Méthodes

Les différentes méthodologies sous-jacentes au développement analytique ainsi qu'aux études chez les volontaires et les travailleurs sont décrits dans cette section.

3.1 Détermination de l'*o*-crésol urinaire

Nous avons procédé à la mise au point d'une technique d'analyse en nous inspirant au départ de divers travaux antérieurs (Woiwode et coll., 1979 et Hasegawa et coll., 1983). La détermination de l'*o*-crésol est réalisée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme. L'*o*-crésol est présent dans l'urine sous la forme de conjugués au sulfate ou à l'acide glucuronique; ces conjugués doivent être préalablement scindés (par hydrolyse acide) avant l'analyse de l'*o*-crésol libre. Les conditions de cette réaction d'hydrolyse varient d'une méthode à l'autre. L'expérience que nous avons acquise en ce qui concerne la mesure de composés phénoliques nous indique que l'étape d'hydrolyse est particulièrement cruciale. Une attention particulière y a donc été consacrée afin de nous assurer que la méthode adoptée réponde à des critères rigoureux d'exactitude et de précision. Les résultats de ce développement analytique sont présentés à la section 4.1.

3.2 Étude de la relation exposition-réponse chez des volontaires

Cette partie de l'étude est consacrée à décrire, chez un groupe de volontaires (3 hommes et 1 femme), la relation existant entre la concentration d'exposition au toluène et l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol. L'influence potentielle d'une interaction de type métabolique pouvant être reliée à une exposition mixte a également été étudiée en comparant les niveaux d'excrétion de métabolites urinaires chez des volontaires exposés au toluène seul à ceux mesurés chez des volontaires exposés au mélange toluène-xylène. Ces données seront ensuite comparées à celles que nous obtiendrons, en parallèle, pour l'acide hippurique.

3.2.1 Les expositions au toluène seul

Un groupe de volontaires (3 hommes et 1 femme), non-fumeurs, sans histoire récente d'exposition à des solvants, a été recruté pour l'étude.

Les volontaires ont été exposés à diverses concentrations de toluène seul (10, 20, 30, 50 ou 100 ppm) durant sept heures consécutives, dans une chambre d'inhalation située à l'Université de Montréal. Les différentes séances d'exposition étaient distancées d'au moins 5 jours. Cette chambre, à environnement contrôlé, possède un volume de 18.1 mètres cubes. De l'air purifié y est introduit par le plafond via 16 diffuseurs à un taux pouvant varier entre 2 et 5 m³/min. La température (22 ± 2 °C) et l'humidité ($40 \pm 5\%$) y sont gardées constantes. Les différentes concentrations de toluène ont été générées en introduisant, à partir d'un ballon de pré-mélange, des vapeurs de toluène dans le circuit d'adduction d'air de la chambre. Les concentrations de toluène ont été mesurées simultanément à l'aide de deux méthodes: par chromatographie en phase gazeuse et par spectrophotométrie infrarouge. Le détail de cette procédure de génération et d'analyse des vapeurs a été décrit à l'occasion d'une publication antérieure (Tardif et coll., 1991).

3.2.2 Les expositions aux mélanges toluène-xylène

Les mêmes volontaires ayant participé aux expériences précédentes (3.2.1) ont été soumis, cette fois, à des ambiances contenant des proportions variables de toluène et de m-xylène. Trois mélanges de toluène et de m-xylène ont ainsi été étudiés: 20-80; 30-30; 50-50 ppm.

3.2.3 Les prélèvements biologiques

Pour les études décrites en 3.2.1 et en 3.2.2, des échantillons d'urine ont été recueillis durant une période qui couvrait 24 heures consécutives soit, après les trois premières heures d'exposition pour la période 0-3h, à la fin de l'exposition pour la période 3-7h et durant les 17 heures suivant la fin de l'exposition pour la période 7-24h. Les concentrations urinaires d'acide hippurique et de créatinine ont été déterminées selon les méthodes IRSST et, dans le cas de l'o-crésol, selon la méthode développée dans le cadre de ce projet (voir section 4.1). Les résultats de métabolites urinaires ont été corrigés en fonction de l'excrétion de la créatinine afin de tenir compte du degré de dilution des urines.

3.3 Étude de la relation exposition-réponse chez des travailleurs

Trois compagnies ont accepté de participer à l'étude. Ces compagnies oeuvrent dans le domaine de la fabrication d'encres ou de peintures. Trente-six travailleurs et deux individus responsables des échantillonnages, tous exposés à des mélanges de solvants dont le toluène, ont été échantillonnés. Deux de ces compagnies ont accepté de participer à deux journées consécutives d'échantillonnage, ce qui nous a permis de recueillir au total 62 données différentes d'exposition. Aucune usine, ne comportant que des expositions au toluène, n'a pu être identifiée pour cette étude.

3.3.1 L'évaluation environnementale

Les mesures environnementales ont été effectuées dans la zone respiratoire de chaque travailleur à l'aide de dosimètres passifs (3M, 3500, 3M Canada). Les échantillonnages ont été réalisés par l'équipe de l'IRSST. L'exposition de la journée a été évaluée en utilisant deux dosimètres par travailleur, chaque dosimètre couvrant approximativement la moitié du quart de travail. En plus du toluène, nous avons également déterminé les niveaux ambiants des autres contaminants présents. Les concentrations ambiantes des différents polluants ont été déterminées dans les laboratoires de l'IRSST selon les méthodes en vigueur. Les résultats sont exprimés sous la forme de valeurs d'expositions moyennes pondérées pour une exposition de 8 heures. Lors des interventions en milieu de travail, des informations pertinentes, portant notamment sur les habitudes de vie ou de travail, ont également été notées grâce à l'utilisation d'un questionnaire approprié (voir section 3.3.3).

3.3.2 L'évaluation biologique

Des prélèvements urinaires au début et à la fin du quart de travail ont été recueillis pour chaque travailleur ayant participé à l'étude. Les échantillons biologiques ont été analysés dans les laboratoires de l'IRSST. Les concentrations urinaires d'acide hippurique et de créatinine ont été déterminées selon les méthodes IRSST et, dans le cas de l'o-crésol, selon la méthode développée dans le cadre de ce projet (voir section 4.1). Les résultats de métabolites urinaires sont corrigés en fonction de l'excrétion de la créatinine afin de tenir compte du degré de dilution des urines.

3.3.3 Influence de certains paramètres relatifs aux habitudes de vie ou de travail sur la relation existant entre les niveaux ambiants de toluène et l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol.

L'influence de certains paramètres susceptibles d'affecter la relation existant entre les niveaux ambiants de toluène et l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol et de l'acide hippurique a été étudiée à l'aide d'une analyse de régression multiple. Les paramètres considérés sont l'usine à laquelle appartient le travailleur, la consommation de cigarettes, d'alcool et de médicaments, de même que certaines expositions extra-professionnelles potentielles au toluène. Pour l'acide hippurique, l'effet de la consommation de certains aliments a également été considéré. Ces données complémentaires ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire et d'une grille d'observation élaborés par l'équipe de recherche (annexe I et II).

4. Résultats

4.1 Méthode analytique

La méthode développée permet une détermination précise de l'*o*-crésol urinaire. Dans un premier temps, l'échantillon d'urine est soumis à une hydrolyse acide (100°C, 10 min, HCl 2N) afin de libérer l'*o*-crésol présent dans l'urine sous forme de conjugué glucuronide ou sulfate. L'hydrolysat est ensuite extrait avec le dichlorométhane. Le dichlorométhane est récupéré et injecté dans un chromatographe en phase gazeuse muni d'un détecteur à ionisation de flamme. L'*o*-crésol est séparé à l'aide d'une colonne DB-5, 30m x 0,25 mm, 0,25 µm chauffée via une programmation de température (30°C pendant 12 min., 2°C/min. jusqu'à 93°C puis 70°C/min. jusqu'à 250°C pendant 6 min.). Ces conditions permettent la détermination de l'*o*-crésol urinaire sans aucune interférence de la matrice biologique.

La réponse de la méthode est linéaire pour tout l'intervalle testé, soit des basses concentrations jusqu'à 25 µmol/L. La limite de détection de la méthode, définie comme étant la concentration équivalant à trois fois l'écart-type (ET) calculé à partir de dix mesures effectuées sur des solutions d'urine témoin est de 0,36 µmol/L et la limite de quantification (10 x ET) de 1,2 µmol/L, pour un volume d'injection de 1 µL.

La reproductibilité de la méthode a été évaluée pour trois concentrations d'*o*-crésol urinaire soit 3,7, 6,6 et 11,2 $\mu\text{mol/L}$. Pour chaque concentration, cinq fractions aliquotes d'un même échantillon de travailleur ont été soumises à l'ensemble de la procédure et ce, le même jour (même appareil et même analyste). Le coefficient de variation a été calculé à partir des cinq résultats obtenus. Les coefficients de variation intra essai obtenus sont de 5,4% (3,7 $\mu\text{mol/L}$), 5,2% (6,6 $\mu\text{mol/L}$) et 2,7% (11,2 $\mu\text{mol/L}$).

Les urines recueillies chez les volontaires ont été analysées selon la méthode qui vient d'être décrite. Les conditions chromatographiques ont ensuite été modifiées dans le but d'optimiser le temps d'analyse. Les urines recueillies lors des échantillonnages en milieu de travail ont été analysées avec une colonne DB-1701, 60m x 0,32 mm, 1,0 μm , à une température de 132 °C. L'utilisation d'une nouvelle colonne n'a eu aucun impact significatif sur la performance de la méthode. Les résultats de ce développement analytique ont fait l'objet d'une publication par notre groupe de recherche (Truchon et coll, 1996).

4.2 Étude de la relation exposition-réponse chez des volontaires

Les quatre volontaires ont été exposés à diverses concentrations de toluène durant sept heures consécutives. Les concentrations moyennes de toluène obtenues pour chaque journée d'exposition sont présentées au tableau 1.

Les concentrations urinaires d'*o*-crésol et d'acide hippurique ont été déterminées avant le début de chaque exposition ainsi que pour les intervalles 0-3h, 3-7h et 7-24h. L'*o*-crésol urinaire a été détecté dans un seul des 20 prélèvements (4 volontaires x 5 journées d'exposition) précédant les séances d'exposition. La concentration retrouvée était de 0,04 $\mu\text{mol}/\text{mmol cr}$. L'acide hippurique était présent dans toutes les urines recueillies avant exposition et sa concentration moyenne était de $0,22 \pm 0,09$ $\text{mmol}/\text{mmol cr}$. (moyenne \pm écart-type, n=20).

Tableau 1
Concentrations moyennes de toluène dans l'air ambiant

Journée d'exposition	Niveaux ambiants de toluène ⁽¹⁾ (ppm)
1	10,1 ± 0,3
2	19,4 ± 0,8
3	30,7 ± 0,3
4	50,3 ± 0,6
5	101 ± 1

⁽¹⁾Moyenne des lectures prises dans la journée ± écart-type (n = 8). Exposition de 7 heures.

Les concentrations urinaires moyennes d'*o*-crésol et d'acide hippurique pour les intervalles 0-3h, 3-7h, 7-24h et 0-24h en fonction des niveaux d'exposition au toluène sont présentées aux tableaux 2 et 3, accompagnées des données de régression linéaire.

Une comparaison du pouvoir discriminant de la mesure de l'acide hippurique et de l'*o*-crésol pour l'évaluation de l'exposition au toluène est présentée au tableau 4. La mesure de l'*o*-crésol urinaire permet une meilleure discrimination (valeur plus élevée du ratio) entre individus exposés et non exposés. Aux concentrations étudiées, le pouvoir discriminant de l'*o*-crésol est de 2 à 4 fois plus élevé que celui de l'acide hippurique.

La relation existant entre l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol et celle de l'acide hippurique (intervalle 3-7h) en fonction des différents niveaux d'exposition au toluène (10 à 100 ppm) est présentée à la figure 1. L'intervalle 3-7h a été choisi parce qu'il correspond à celui suggéré pour la surveillance biologique de l'exposition au toluène (Lauwerys, 1990 et ACGIH, 1992).

Tableau 2
Excrétion urinaire de l'*o*-crésol en fonction de différents niveaux d'exposition au toluène

Concentrations ambiantes de toluène (ppm)	Concentrations urinaires d' <i>o</i> -crésol ($\mu\text{mol}/\text{mmol cr.}$) ⁽¹⁾		
	0 - 3h	3 - 7h	7 - 24h
10,1	0,01 \pm 0,01	0,12 \pm 0,03	0,04 \pm 0,03
19,4	0,11 \pm 0,07	0,22 \pm 0,12	0,09 \pm 0,03
30,7	0,20 \pm 0,14	0,40 \pm 0,19	0,16 \pm 0,04
50,3	0,29 \pm 0,18	0,65 \pm 0,20	0,25 \pm 0,12
101	0,59 \pm 0,42	1,3 \pm 0,60	0,38 \pm 0,03
r ⁽²⁾	0,6724	0,8056	0,8748
régression linéaire ⁽³⁾	y=0,0061x-0,0200	y=0,0128x-0,0078	y=0,0037x+0,0285

⁽¹⁾ Moyenne \pm écart-type, n=4

⁽²⁾ Coefficient de régression linéaire

⁽³⁾ Régression calculée à partir des 20 mesures (5 niveaux d'exposition x 4 volontaires)

Tableau 3

Excrétion urinaire de l'acide hippurique en fonction de différents niveaux d'exposition au toluène

Concentrations ambiantes de toluène (ppm)	Concentrations urinaires d'acide hippurique (mmol/mmol cr.) ⁽¹⁾		
	0 - 3h	3 - 7h	7 - 24h
10,1	0,23 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,17 ± 0,02
19,4	0,33 ± 0,14	0,44 ± 0,17	0,19 ± 0,03
30,7	0,47 ± 0,15	0,52 ± 0,19	0,27 ± 0,08
50,3	0,59 ± 0,19	0,83 ± 0,17	0,26 ± 0,05
101	1,1 ± 0,32	1,1 ± 0,42	0,46 ± 0,22
r ⁽²⁾	0,8272	0,7778	0,6710
régression linéaire ⁽³⁾	y=0,0088x+0,160	y=0,0095x+0,229	y=0,0031x+0,139

⁽¹⁾ Moyenne ± écart-type, n=4

⁽²⁾ Coefficient de régression linéaire

⁽³⁾ Régression calculée à partir des 20 mesures (5 niveaux d'exposition x 4 volontaires)

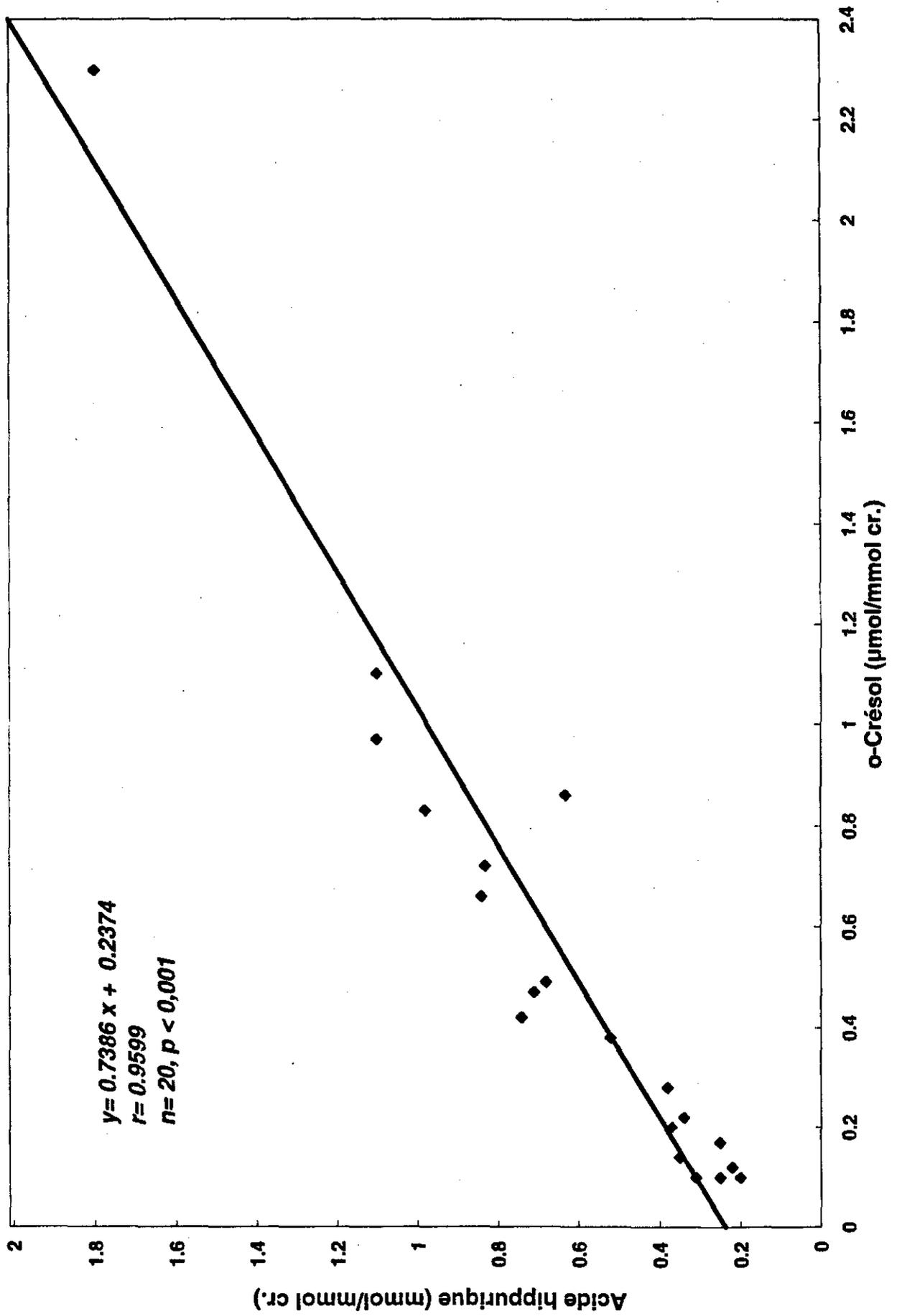
Tableau 4

**Comparaison du pouvoir discriminant de la mesure de l'acide hippurique
et de l'*o*-crésol pour l'évaluation de l'exposition au toluène**

Concentrations d'exposition (ppm)	Ratio exposés / témoins ⁽¹⁾	
	Acide hippurique (3-7h)	<i>o</i> -crésol (3-7h)
10,1	0,7	1,1
19,4	1,4	2,0
30,7	1,6	3,6
50,3	2,6	5,9
101	3,4	12

⁽¹⁾ Les niveaux témoins de base (sans exposition au toluène) choisis pour le calcul du ratio sont ceux rapportés par l'ACGIH, soit 0,32 mmol/mmol cr. pour l'acide hippurique et 0,11 μ mol/mmol cr. pour l'*o*-crésol.

Figure 1 - Relation entre l'excrétion urinaire de l'o-crésol et de l'acide hippurique (intervalle 3-7h) en fonction de différents niveaux d'exposition au toluène (10 à 100 ppm) chez les volontaires



4.3 Influence de l'exposition mixte chez des volontaires

Les volontaires ayant participé à l'étude de la relation exposition-réponse ont été soumis à des ambiances contenant des proportions variables de toluène et de m-xylène. Les concentrations moyennes de toluène et de m-xylène de chacun des mélanges testés sont présentées au Tableau 5.

Tableau 5
Concentrations moyennes de toluène et de m-xylène dans l'air ambiant

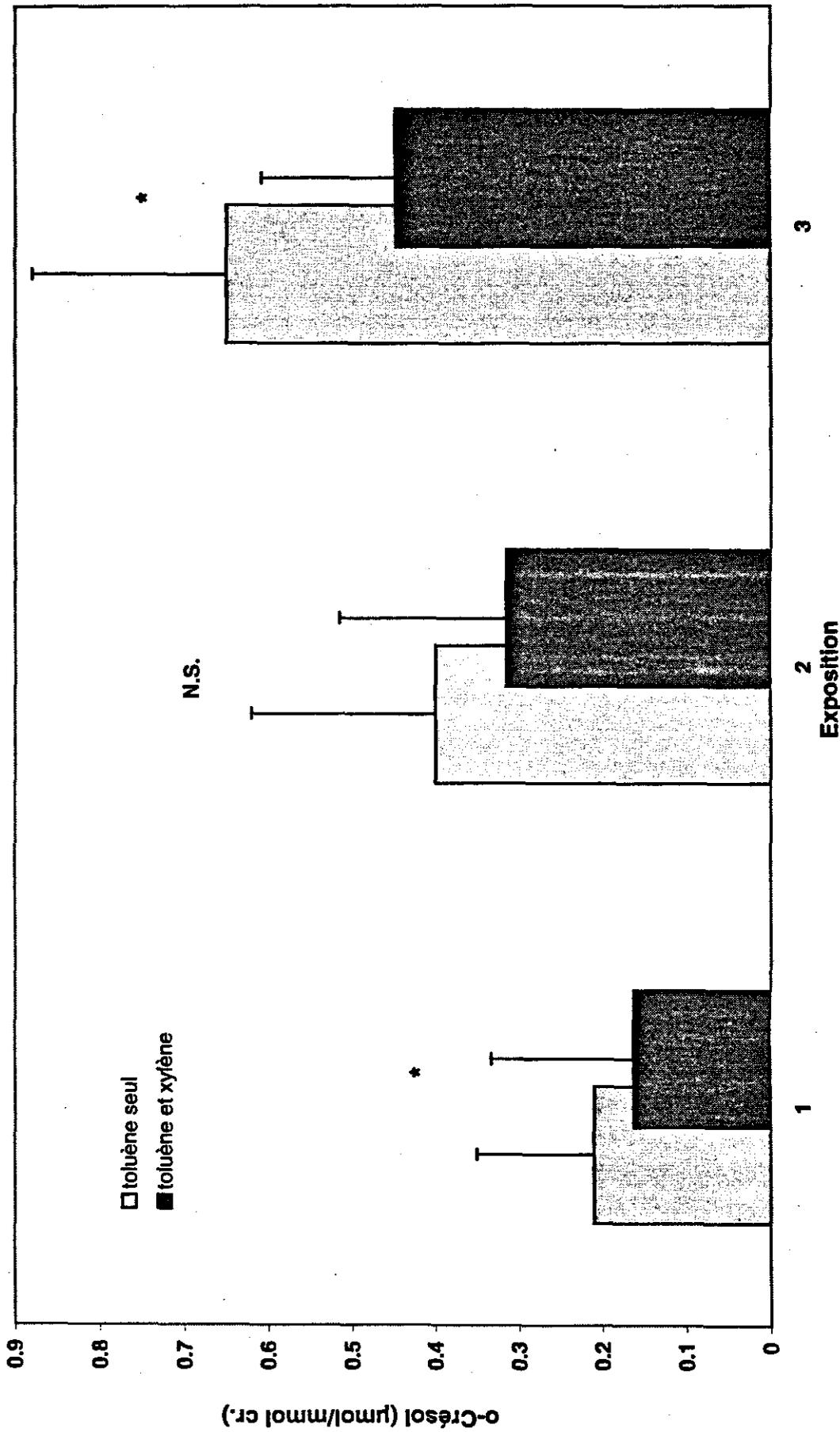
Journée d'exposition	Niveaux ambiants de toluène ⁽¹⁾ (ppm)	Niveaux ambiants de m-xylène ⁽¹⁾ (ppm)
1	20,1 ± 0,3	80,6 ± 1,2
2	29,9 ± 0,3	29,6 ± 0,3
3	49,7 ± 0,6	49,4 ± 0,7

⁽¹⁾ Moyenne des lectures prises dans la journée ± écart-type (n = 8). Exposition de 7 heures.

L'influence de l'exposition mixte au toluène et au xylène, sur l'excrétion urinaire de l'o-crésol et de l'acide hippurique est présentée aux figures 2 et 3. L'excrétion urinaire de l'o-crésol est significativement diminuée lors de l'exposition aux mélanges toluène/xylène 20/80 ppm et 50/50 ppm comparativement à une exposition au toluène seul à des niveaux de 20 et 50 ppm respectivement. Aucun changement significatif n'a été observé relativement à l'excrétion urinaire de l'acide hippurique.

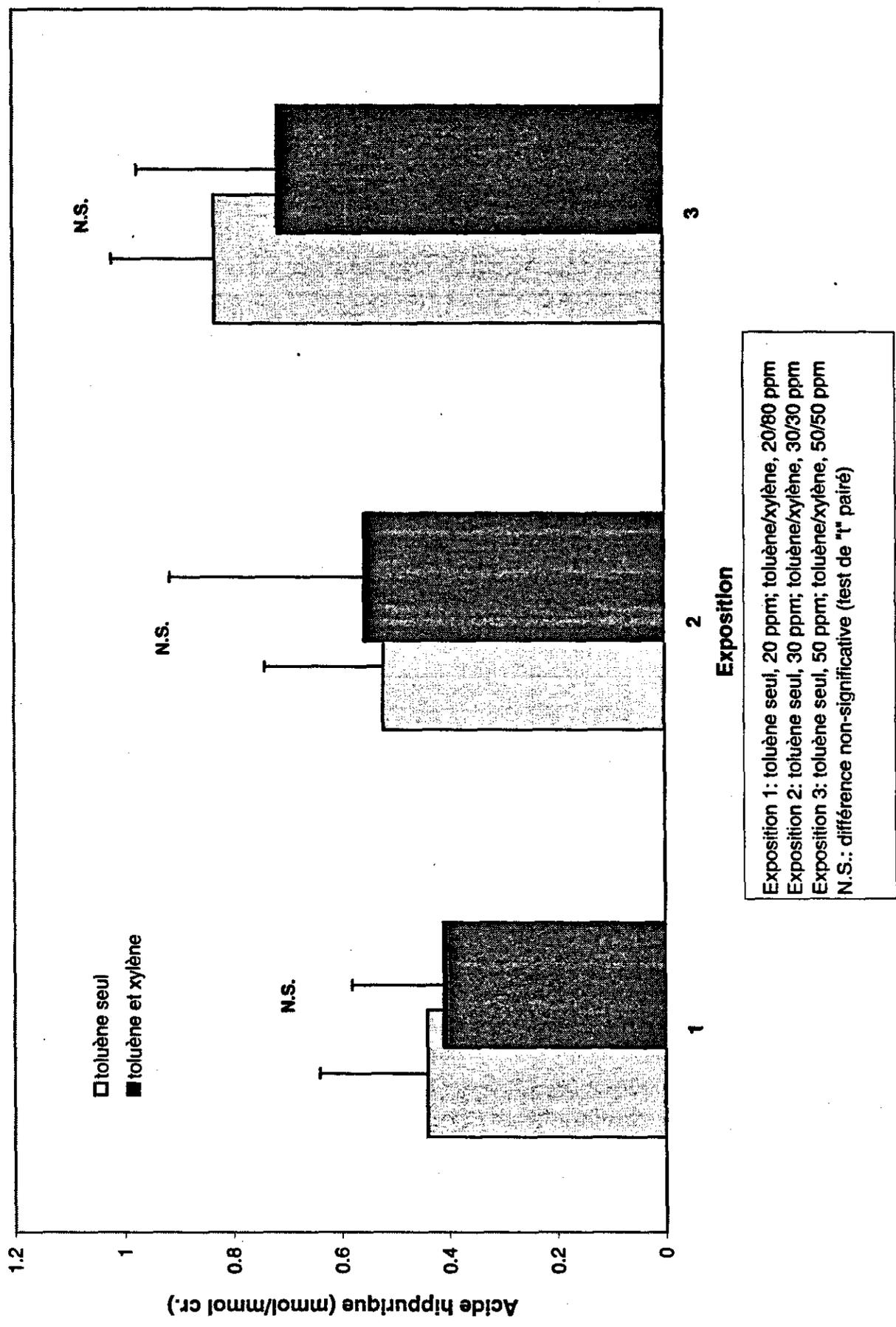
Les résultats présentés aux sections 4.2 et 4.3 ont fait l'objet d'une publication par notre groupe de recherche (Tardif et coll, 1998).

Figure 2 - Influence de l'exposition au mélange toluène et xylène sur l'excrétion urinaire d'o-crésol (intervalle 3-7h) chez les volontaires



Exposition 1: toluène seul, 20 ppm; toluène/xylène, 20/80 ppm
 Exposition 2: toluène seul, 30 ppm; toluène/xylène, 30/30 ppm
 Exposition 3: toluène seul, 50 ppm; toluène/xylène, 50/50 ppm
 *: p < 0.05 (test de "t" pairé)
 N.S. : différence non-significative

Figure 3 - Influence de l'exposition au mélange toluène et xylène sur l'excrétion urinaire de l'acide hippurique (intervalle 3-7h) chez les volontaires



Exposition 1: toluène seul, 20 ppm; toluène/xylène, 20/80 ppm
 Exposition 2: toluène seul, 30 ppm; toluène/xylène, 30/30 ppm
 Exposition 3: toluène seul, 50 ppm; toluène/xylène, 50/50 ppm
 N.S.: différence non-significative (test de "t" pairé)

4.4 Étude de la relation exposition-réponse chez des travailleurs

Les données de surveillance environnementale et de surveillance biologique recueillies lors des échantillonnages au sein des 3 usines ayant participé à l'étude, sont présentées dans cette section.

4.4.1 Évaluation environnementale

Les différents solvants susceptibles d'avoir été utilisés lors des journées d'échantillonnage ont été identifiés à l'aide des fiches signalétiques fournies par les différents milieux de travail. Les concentrations moyennes d'exposition ont été rapportées en fonction des différents postes de travail.

Douze travailleurs ont été échantillonnés à l'usine #1, une compagnie impliquée dans la préparation d'encre commerciale. Les échantillons d'air prélevés ont été analysés pour la détermination des niveaux ambiants de toluène, d'alcool isopropylique, d'acétone, de xylènes, de cyclohexanone et de trichloroéthylène. Les niveaux d'acétone et de toluène retrouvés sont présentés au tableau 6. Pour les autres substances évaluées, les niveaux se situaient en deçà des limites de détection des méthodes. Les expositions au toluène et à l'acétone se situent à des niveaux inférieurs aux normes québécoises et ce, pour l'ensemble des travailleurs. Également, la somme des fractions du mélange (somme des niveaux ambiants mesurés pour chaque contaminant divisé par leur norme respective) est inférieure à l'unité ($R_m < 1$).

Onze travailleurs (et deux individus responsables des échantillonnages) ont été échantillonnés à l'usine #2, impliquée dans la préparation de peintures commerciales. Lors des deux journées d'échantillonnage effectuées dans cette entreprise, un total de vingt-quatre données d'exposition ont été recueillies. Les échantillons d'air prélevés ont été analysés pour la détermination des niveaux ambiants de toluène, de xylènes, d'acétate n-butyle, d'acétate d'éthyle, de benzène, de méthyl éthyl cétone, de méthyl isobutyle cétone et de naphtas. Ces résultats sont présentés au tableau 7. Parmi tous les solvants déterminés, seule la méthyl éthyl cétone présente un dépassement de la norme québécoise et ce, à un seul poste de travail, à savoir au lavage des cuves. Ce poste, de même que le

poste du broyage des pâtes présentent des Rm supérieurs à 1 pour au moins une des deux journées d'échantillonnage.

Tableau 6 - Données de surveillance environnementale - Usine #1 (encre)

Poste de travail	n ¹	Niveaux d'exposition ² (ppm)		Rm ³
		Acétone	Toluène	
Production d'encre	3	40	24	0.29
Laboratoire	2	27	22	0.25
Encadrement	1	6	2	0.03
Expédition	2	nd ⁵	1	0.01
Bureau	4	nd	nd	--
Normes RQMT ⁴		750	100	

¹ Nombre de travailleurs occupant ce poste.

² Valeur d'exposition moyenne pondérée (8h).

³ Somme des fractions du mélange.

⁴ Règlement sur la qualité du milieu de travail.

⁵ Non-déecté.

Treize travailleurs (et deux individus responsables des échantillonnages) ont été échantillonnés à l'usine #3, impliquée également dans la préparation de peintures commerciales. Lors des deux journées d'échantillonnage effectuées dans cette entreprise, un total de vingt-sept données d'exposition ont été recueillies. Les échantillons d'air prélevés ont été analysés pour la détermination des niveaux ambiants de toluène, de xylènes, d'acétate n-butyle, de méthyl éthyl cétone, de méthyl isobutyle cétone, de méthyl isoamyl cétone, d'isopropanol, de naphta et de solvant stoddard. Ces résultats sont présentés au tableau 8. Parmi tous les solvants déterminés, seul le toluène présente un dépassement de la norme québécoise et ce, à un seul poste de travail, à savoir au lavage des totes

Tableau 7 - Données de surveillance environnementale - Usine #2 (peinture)

Poste de travail	n ¹	Niveaux d'exposition ² (ppm)							Rm ⁴	
		Acétate n-butyle	Acétate d'éthyle	Benzène ³	Méthyl éthyl cétone	Méthyl isobutyl cétone	Naphtha (VM&P)	Xylènes (o,m,p)		Toluène
		<u>Jour 1</u>								
Lavage des cuves	1	5	10	0.3	95	7	61	45	70	3.38
Broyage des pâtes	1	9	4	0.3	34	3	21	22	23	1.25
Broyage des poudres	1	4	2	0.3	12	2	5	28	7	0.66
Teintage	1	2	nd	0.7	12	2	nd	15	5	0.47
Rotation	2	3	3	0.7	20	3	16	21	11	0.46
Encannage	1	nd ⁶	nd	0.3	7	1	nd	6	5	0.40
Laboratoire de contrôle	2	nd	nd	nd	3	1	nd	3	2	0.12
Matières premières	1	1	4	nd	2	nd	nd	3	2	0.11
		<u>Jour 2</u>								
Lavage des cuves	1	4	10	0.3	88	6	88	36	62	3.14
Broyage des pâtes	1	1	nd	0.3	13	1	18	13	11	0.58
Transvidage	1	1	nd	0.7	12	1	4	9	10	0.47
Broyage des poudres	2	nd	nd	0.3	7	1	6	7	3	0.28
Encannage	1	nd	nd	0.3	6	0.5	nd	5	5	0.22
Teintage	1	nd	nd	nd	4	1	nd	5	3	0.19
Laboratoire de contrôle	2	nd	nd	nd	2	0.7	nd	3	1	0.10
Matières premières	1	nd	nd	nd	2	nd	nd	3	3	0.10
Normes RQMT ⁵		150	400	1	50	50	300	100	100	

¹ Nombre de travailleurs occupant ce poste.

² Valeur d'exposition moyenne pondérée (8h).

³ Les résultats de benzène sont possiblement surestimés en raison de la présence des hydrocarbures.

⁴ Somme des fractions du mélange excluant l'acétate n-butyle, l'acétate d'éthyle et le benzène.

⁵ Règlement sur la qualité du milieu de travail.

⁶ Non-déTECTÉ

Tableau 8 - Données de surveillance environnementale - Usine #3 (peinture)

Poste de travail	n ¹	Niveaux d'exposition ² (ppm)										Rm ³
		Isopropanol	Méthyl éthyl cétone	Méthyl isobutyl cétone	Toluène	Acétate n-butyle	Xylènes	Méthyl iso-amylique	Naphtha	Stoddard		
		<u>Jour 1</u>										
Laveur au thinner	1	17	17	5	85	12	12	1	1	31	15	1.81
Canneur	2	2	4	1	50	7	12	2	2	85	30	1.38
Opérateur	4	5	5	1	46	11	11	2	2	56	23	1.22
Laveur de totes	2	nd ⁵	nd	nd	90	3	1	0.2	0.2	12	nd	0.98
Rotation	1	2	3	0.5	33	5	4	0.4	0.4	17	nd	0.55
Pressurisation des totes	1	nd	nd	nd	24	nd	nd	nd	nd	20	nd	0.30
		<u>Jour 2</u>										
Canneur	2	4	13	1	67	9	12	2	2	60	24	1.61
Laveur de totes	2	nd	nd	nd	128	4	2	0.4	0.4	16	nd	1.39
Laveur au thinner	1	2	5	1	73	7	9	0.6	0.6	19	5	1.12
Opérateur	4	1	4	0.7	41	7	9	1	1	49	19	1.02
Rotation	2	2	2	0.5	28	4	4	0.4	0.4	17	nd	0.47
Pressurisation des totes	1	nd	nd	nd	35	3	1	0.2	0.2	10	nd	0.41
Normes RQMT⁴		400	50	50	100	150	100	50	50	300	100	

- ¹ Nombre de travailleurs occupant ce poste.
- ² Valeur d'exposition moyenne pondérée (8h).
- ³ Somme des fractions du mélange.
- ⁴ Règlement sur la qualité du milieu de travail.
- ⁵ Non-détecté

(cuves utilisées pour le transport de la peinture). Ce poste, de même que les postes de lavage au thinner, d'encannage et d'opérateur présentent des Rm supérieurs à 1 pour au moins une des deux journées d'échantillonnage. Aucun des travailleurs ayant participé à l'étude ne portait de masque à cartouches chimiques lors des interventions effectuées par l'équipe de recherche.

4.4.2 Évaluation biologique

Les concentrations urinaires d'acide hippurique et d'*o*-crésol, pour des prélèvements effectués en début et en fin de quart de travail, ont été déterminées pour tous les travailleurs ayant participé à l'étude.

Les niveaux urinaires d'*o*-crésol déterminés à partir des échantillons prélevés en début du quart de travail allaient de non-déTECTÉ à 0,49 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine. Pour l'acide hippurique, ces niveaux allaient de non-déTECTÉ à 0,60 mmol/mmol de créatinine. Puisque tous les échantillonnages ont été effectués en milieu de semaine, ces résultats reflètent à la fois l'excrétion de base de chaque individu pour le paramètre biologique considéré ainsi que l'excrétion résiduelle due à l'exposition de la veille.

Les relations existant entre l'excrétion urinaire de l'acide hippurique et de l'*o*-crésol en fin de quart et les niveaux ambiants de toluène sont présentées aux figures 4 et 5. Ces deux figures résument les 62 différentes données d'exposition recueillies au sein des trois entreprises (toluène dans l'air / métabolites urinaires). Le coefficient de corrélation obtenu entre les niveaux ambiants de toluène et l'excrétion urinaire d'*o*-crésol en fin de quart est de 0,89 tandis que celui obtenu pour l'acide hippurique est de 0,67.

Pour les niveaux d'exposition inférieurs à 50 ppm, le coefficient de corrélation obtenu entre les niveaux ambiants de toluène et l'excrétion urinaire d'*o*-crésol en fin de quart est de 0,71 ($y=0,0127x+0,0647$, $n=51$, $p<0,001$) tandis que celui obtenu pour l'acide hippurique est de 0,24 ($y=0,0041x+0,3894$, $n=51$, $p<0,05$). La figure 6 illustre la relation existant entre l'excrétion des deux métabolites urinaires; l'acide hippurique et l'*o*-crésol. Le coefficient de corrélation obtenu pour

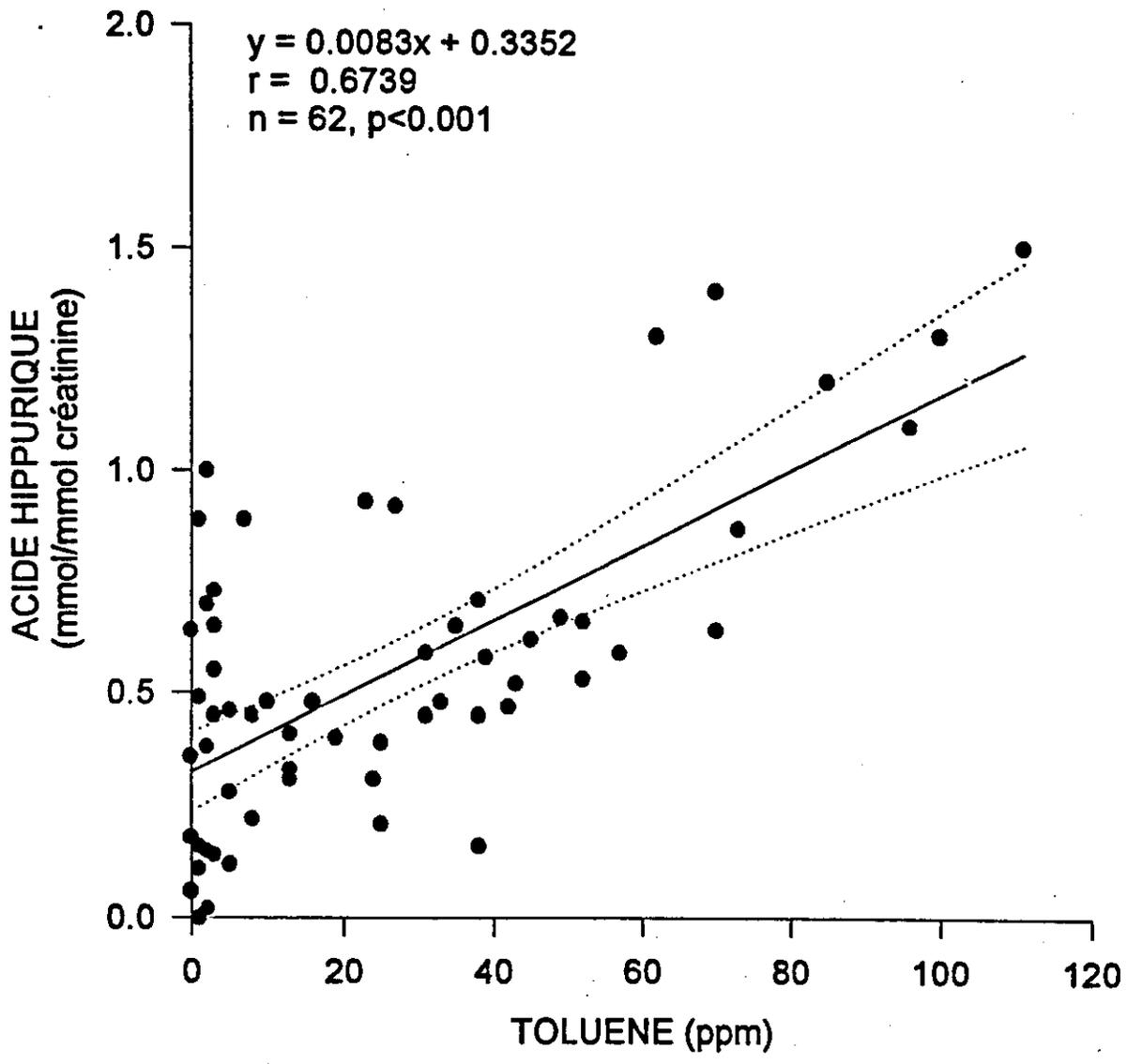


Figure 4. Relation entre l'excrétion urinaire de l'acide hippurique en fin de quart de travail et la concentration moyenne de toluène ambiant (8h). Les lignes pointillées correspondent à l'intervalle de confiance (95%).

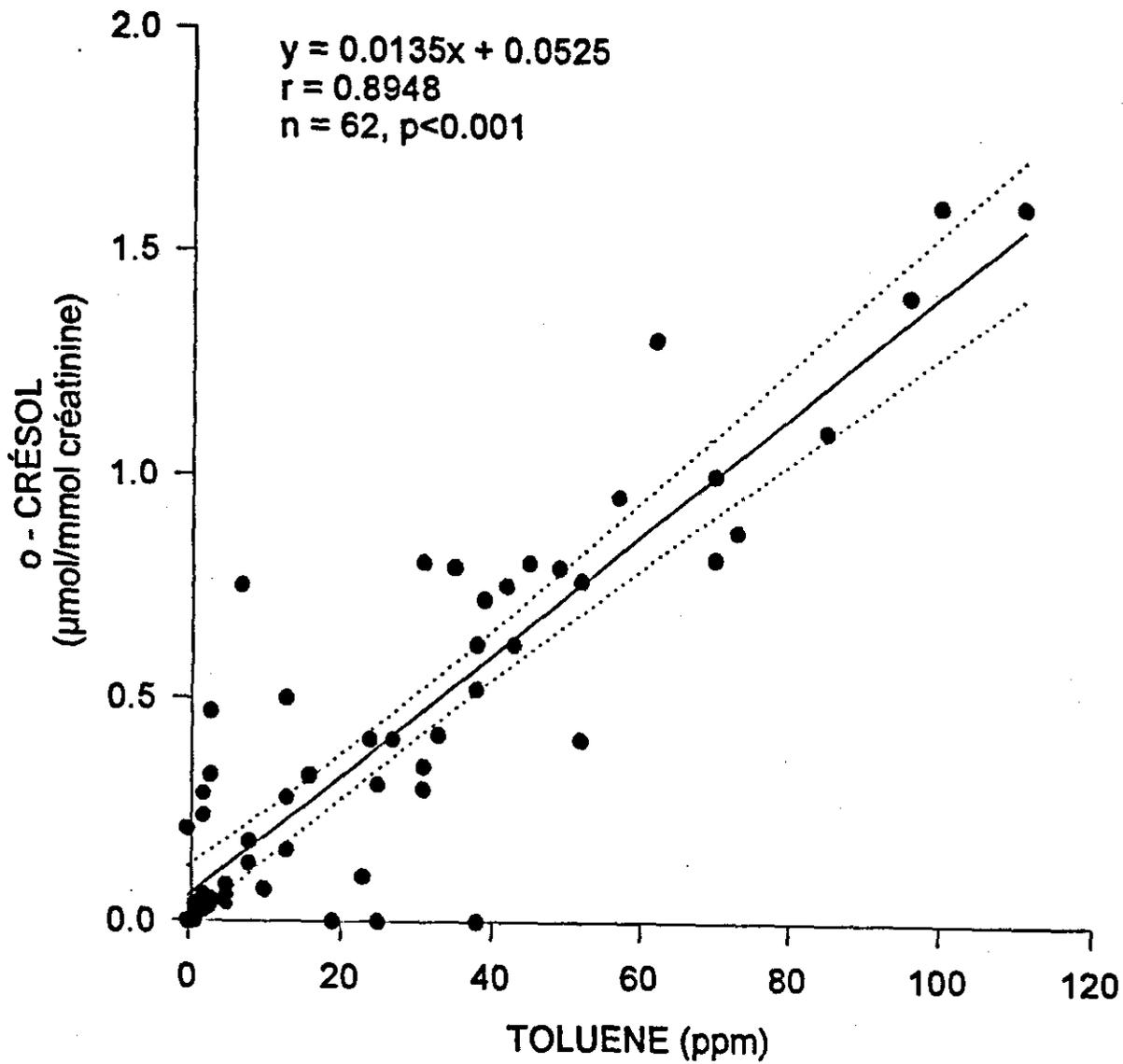


Figure 5. Relation entre l'excrétion urinaire de l'o - crésol en fin de quart de travail et la concentration ambiante de toluène (8h). Les lignes pointillées correspondent à l'intervalle de confiance (95%).

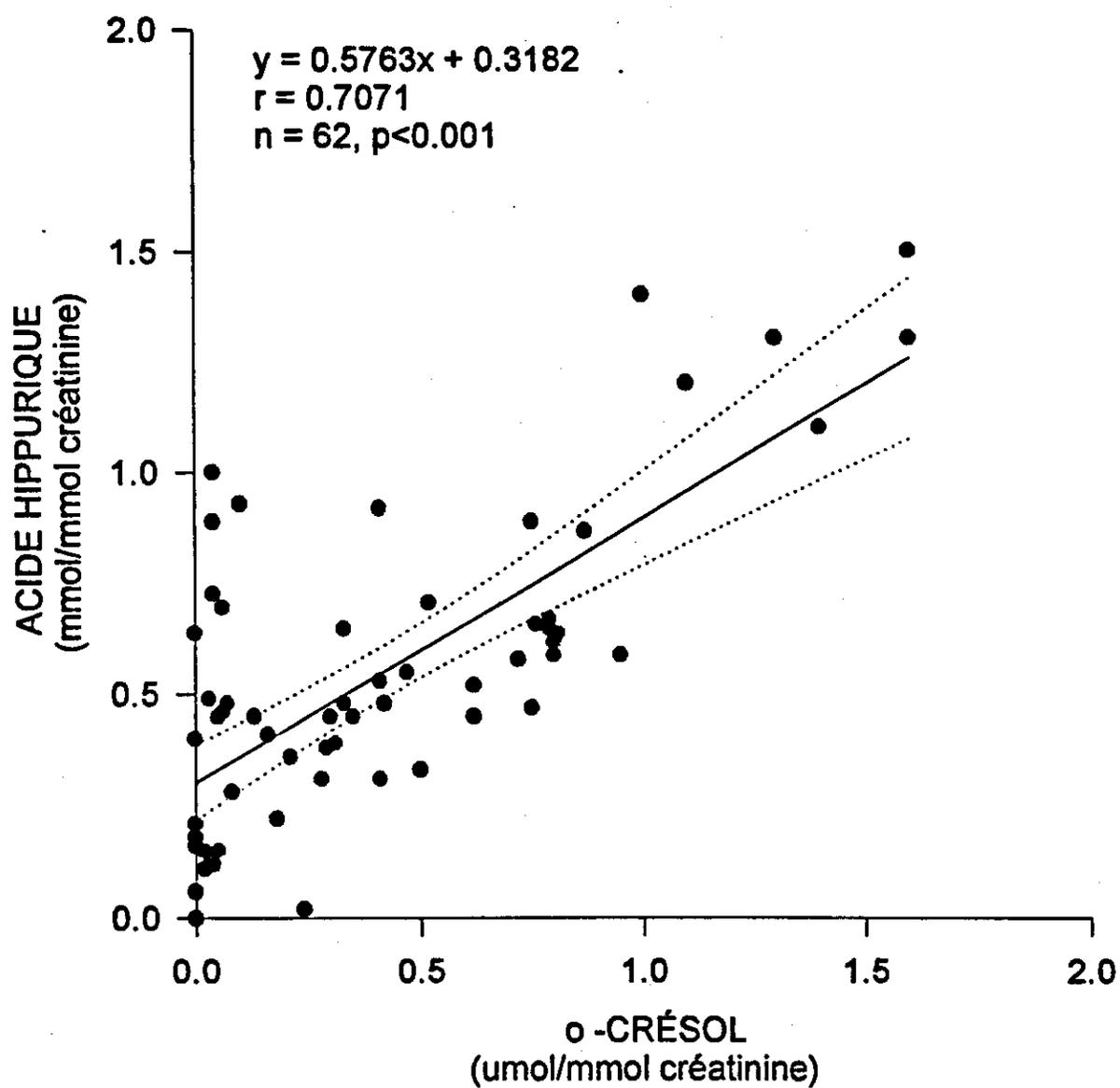


Figure 6. Relation entre l'excrétion urinaire de l'acide hippurique et de l'o-crésol en fin de quart de travail. Les lignes pointillées correspondent à l'intervalle de confiance (95%).

l'ensemble des données est de 0,70 comparativement à 0,34 ($y=0,3227x+0,3684$, $n=51$, $p<0,01$) pour les données correspondant à des expositions inférieures à 50 ppm de toluène.

4.4.3 Influence de certains paramètres relatifs aux habitudes de vie ou de travail sur la relation existant entre les niveaux ambiants de toluène et l'excrétion urinaire de l'o-crésol.

Selon une analyse de régression multiple, aucun des paramètres étudiés n'influence significativement la relation entre l'exposition au toluène et l'excrétion urinaire de l'acide hippurique ou de l'o-crésol. Les paramètres qui ont été considérés sont l'usine à laquelle appartient le travailleur, les habitudes tabagiques; 14 données, sur un total de 62, correspondaient à des fumeurs dont la consommation était de 14 ± 8 cigarettes par jour (moyenne \pm écart-type). Deux travailleurs avaient consommé de l'alcool sur l'heure du dîner, 18 avaient pris divers médicaments (pour 12 de ces 18 travailleurs, le médicament consommé était soit du tyléno, de l'aspirine ou du motrin) et 16 avaient été exposés de façon extra-professionnelle à une ou plusieurs substances susceptibles de contenir des solvants. Les expositions les plus fréquemment rapportées étaient celles à des produits de nettoyage et à la gasoline (13 des 19 expositions). La consommation de certains aliments (voir questionnaire, annexe II) n'explique pas les variations observées dans l'excrétion urinaire de l'acide hippurique.

5. Discussion

5.1 Méthode analytique

La méthode développée dans le cadre de ce projet, permet une détermination précise et spécifique de l'*o*-crésol urinaire. Cette méthode est suffisamment sensible pour permettre une bonne discrimination entre les populations non exposées et les populations exposées au toluène. En effet, les niveaux urinaires d'*o*-crésol attendus chez une population non exposée sont inférieurs à 0,9 $\mu\text{mol/L}$ alors que la limite de détection de la méthode est de 0,36 $\mu\text{mol/L}$. Les limites de détection rapportées dans la littérature pour la détermination de l'*o*-crésol par chromatographie en phase liquide ou par chromatographie en phase gazeuse varient entre 0,46 et 1,85 $\mu\text{mol/L}$ (Woiwode et coll., 1979, Pfäffli et coll., 1979 et Hansen et Dossing, 1982, Schlatter et Astier, 1995). Des efforts importants ont été consentis lors du développement analytique pour l'élimination d'une interférence chromatographique due à une substance qui n'a pas été identifiée jusqu'à maintenant. Pour des faibles niveaux d'exposition, cette interférence masquerait l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol, ce qui pourrait expliquer le manque de sensibilité de cet indicateur tel que rapporté par certaines études (Kawai et coll, 1996; Hasegawa et coll, 1983; Nise, 1992 et Inoue et coll, 1994).

5.2 Étude de la relation exposition-réponse chez des volontaires

Dans l'ensemble, il existe une bonne relation entre l'exposition au toluène et l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol et de l'acide hippurique. Les coefficients de régression entre ces paramètres pour les différents intervalles de collecte urinaire, se situent entre 0,67 et 0,87 (tableaux 2 et 3).

Spécifiquement pour l'intervalle 3-7h, les coefficients de régression correspondant aux relations observées entre les niveaux ambiants de toluène et l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol ou de l'acide hippurique, sont respectivement de 0,80 et 0,77. Les concentrations urinaires d'acide hippurique et d'*o*-crésol calculées en utilisant les équations des droites de régression obtenues dans cette étude, pour l'intervalle 3-7h et pour une exposition de 100 ppm, sont respectivement de 1,2 mmol/mmol cr. et de 1,3 $\mu\text{mol/mmol cr.}$ Pour la même exposition, l'ACGIH (ACGIH, 1992) a proposé des IBE

de 1,6 mmol/mmol cr, pour l'acide hippurique et de 1,1 $\mu\text{mol}/\text{mmol cr}$, pour l'*o*-crésol. Les valeurs obtenues à partir de cette étude se comparent très bien aux niveaux proposés par l'ACGIH.

En dépit du fait que la voie d'oxydation conduisant à la formation d'*o*-crésol ne représente qu'une voie mineure dans le schéma de biotransformation du toluène, l'*o*-crésol a le mérite d'être un métabolite spécifique de l'exposition au toluène. Les niveaux de base excrétés dans l'urine sont très faibles et, contrairement à l'acide hippurique, moins sujets aux influences externes (p.ex. nourriture). De ce fait, la mesure de l'*o*-crésol urinaire permet une meilleure discrimination entre individus exposés et non exposés (tableau 4). Aux concentrations rapportées au tableau 4, le pouvoir discriminant de l'*o*-crésol est de 2 à 4 fois plus élevé que celui de l'acide hippurique. Les niveaux d'acide hippurique 3-7h retrouvés après une exposition à 10 ppm de toluène ne se distinguent pas des niveaux de base mesurés chez les volontaires qui ont participé à cette étude: $0,22 \pm 0,09$ mmol/mmol cr. (avant exposition) comparé à $0,23 \pm 0,02$ mmol/mmol cr. (10 ppm). La mesure de l'*o*-crésol 3-7h, au contraire, permet cette discrimination: $< 0,04$ $\mu\text{mol}/\text{mmol cr}$. (avant exposition) comparé à $0,12 \pm 0,03$ $\mu\text{mol}/\text{mmol cr}$. (10 ppm).

À notre connaissance, aucune autre étude n'a été entreprise dans le but de vérifier, chez des volontaires, la cinétique d'élimination de l'*o*-crésol pour une gamme de niveaux d'exposition inférieurs à 100 ppm. Les résultats de cette étude sont donc originaux et confirment la validité de la mesure de l'*o*-crésol urinaire comme indicateur biologique de l'exposition au toluène. À cause de son pouvoir discriminant, la mesure de l'*o*-crésol présente un avantage certain par rapport à la mesure de l'acide hippurique et ce, tout particulièrement lorsque les niveaux d'exposition au toluène sont inférieurs à 50 ppm.

5.3 Influence de l'exposition mixte chez des volontaires

Pour cette partie de l'étude, seules les concentrations urinaires de métabolites pour l'intervalle 3-7h ont été présentées. Les modifications observées dans la valeur des indicateurs biologiques pour cet intervalle reflètent donc la situation prévalant en milieu de travail et nous renseignent sur la fiabilité

de ces indicateurs à prédire adéquatement les doses de toluène absorbées. Dans la présente étude, l'exposition au mélange toluène/xylène, lorsque comparée à une exposition au toluène seul, entraîne une diminution significative de l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol (figure 2). L'exposition mixte n'entraîne aucune modification significative de l'excrétion urinaire de l'acide hippurique. Une légère diminution dans l'excrétion de ce métabolite a cependant été observée lors de l'exposition mixte au toluène (50 ppm) et au xylène (50 ppm) (figure 3). Les fluctuations parfois importantes dans les niveaux de base de ce métabolite peuvent voiler l'effet de l'exposition mixte et ce, surtout quand les niveaux d'exposition au toluène sont faibles (<50 ppm). L'étude de Inoue et coll. (1988) révèle que l'exposition simultanée de travailleurs au toluène (20,5 ppm) et au benzène (18 ppm) se traduit par une diminution importante de l'excrétion de l'acide hippurique et de l'*o*-crésol. L'ingestion d'éthanol inhibe également la biotransformation du toluène en *o*-crésol (Dossing et coll., 1984). Tardif et coll.(1991) rapportaient récemment que l'exposition de volontaires à un mélange de toluène et de xylène pouvait mener à une interaction de type métabolique, cette interaction se manifestant, entre autres, par une modification de la valeur des indicateurs biologiques d'exposition: concentrations sanguines et alvéolaires accrues, excrétion retardée de l'acide hippurique.

Considérant les résultats obtenus lors de cette étude, ainsi que les données recensées dans la littérature, l'interprétation de données d'exposition basées uniquement sur la mesure urinaire de l'*o*-crésol et de l'acide hippurique, sans égard à l'existence d'une exposition simultanée à d'autres contaminants, peut mener à conclure dans le sens d'une sous-estimation de l'exposition.

5.4 Étude de la relation exposition-réponse chez des travailleurs

Plusieurs études ont rapporté des variations importantes ainsi qu'un manque de sensibilité relativement à la mesure de l'*o*-crésol urinaire comme indicateur d'exposition au toluène (Kawai et coll, 1996; Hasegawa et coll, 1983; Nise, 1992 et Inoue et coll, 1994). Les coefficients de corrélation rapportés par ces auteurs (entre 0,60 et 0,75) démontrent cependant une bonne relation entre l'exposition au toluène et l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol. L'étude menée chez des travailleurs dans le cadre de ce projet de recherche démontre qu'il existe une bonne relation entre l'exposition au

toluène et la mesure de l'*o*-crésol urinaire. Pour des niveaux ambiants de toluène allant de 0 à 111 ppm, l'excrétion urinaire de ce métabolite est en relation plus étroite avec l'exposition ($r=0,89$) que ne l'est la mesure de l'acide hippurique ($r=0,67$). Pour des niveaux de toluène inférieurs à 50 ppm cette différence est encore plus importante puisque le coefficient de corrélation entre l'exposition à ce solvant et l'*o*-crésol est de 0,71 comparé à 0,24 pour l'acide hippurique. Ces résultats démontrent clairement que les variations dans l'excrétion urinaire de l'acide hippurique n'est pas sans affecter la fiabilité de cet indicateur et ce, plus particulièrement pour les expositions au toluène inférieures à 50 ppm.

Pour 53 des 62 données recueillies, l'exposition de la journée a été évaluée séparément le matin et l'après-midi (résultats non présentés). Le coefficient de corrélation entre l'exposition au toluène de l'après-midi et l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol en fin de quart est de 0,82, comparé à 0,89 pour l'exposition de toute la journée. Pour l'acide hippurique, le coefficient de corrélation ainsi obtenu est de 0,59, comparativement à 0,67. L'excrétion urinaire de l'*o*-crésol et de l'acide hippurique en fin de quart sont donc tous les deux des indicateurs de l'exposition journalière.

Chez les travailleurs, comme chez les volontaires ayant participé à l'étude, la mesure de l'*o*-crésol urinaire s'est avérée un indicateur d'exposition plus spécifique et plus sensible que la mesure de l'acide hippurique.

En utilisant l'équation de la droite de régression de la figure 5, la concentration urinaire d'*o*-crésol attendue à la fin du quart de travail pour une exposition à 100 ppm de toluène est de 1,4 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine comparativement à 1,3 (étude chez les volontaires) et 1,1 (proposition de l'ACGIH, 1992). Sept études de la littérature, ayant porté sur la relation existant entre l'exposition au toluène chez des travailleurs et l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol, ont été recensées (De Rosa et coll. 1985, 1986, 1987; Inoue et coll., 1986, 1988; Nise, 1992 et Ong et coll. 1994). Ces études ont été effectuées chez des populations dont l'effectif variait de 6 à 75 travailleurs. Selon ces études, le niveau d'*o*-crésol attendu pour une exposition à 50 ppm de toluène est de $0,68 \pm 0,23 \mu\text{mol}/\text{mmol}$

de créatinine (moyenne \pm écart-type; intervalle: 0,45 à 1,1 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine). On remarque tout de même une variation importante dans la littérature disponible relativement aux niveaux d'*o*-crésol attendus pour une même exposition. Le niveau correspondant, calculé à partir des données de notre étude, est de 0,72 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (50 ppm).

Certaines habitudes de vie susceptibles d'influencer la relation existant entre l'exposition au toluène et l'excrétion des métabolites urinaires ont également été considérées. Suite à une analyse par régression multiple, ni l'alimentation, ni la consommation d'alcool ou de médicament, ni les habitudes tabagiques, ni les expositions extra-professionnelles se sont avérées avoir une influence significative sur ces relations. Outre la consommation de cigarettes, les autres conditions susceptibles d'influencer les données biologiques d'exposition ont été rarement rencontrées au sein de la population de travailleurs étudiée. Pour cette raison il est difficile de conclure définitivement quoi que ce soit sur la base des seules données de cette étude. Cependant, si l'on se base sur l'ensemble des données de la littérature, il n'est pas exclus que la consommation d'alcool, de cigarettes, ou certaines autres habitudes de vie puissent affecter l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol ou de l'acide hippurique (Dossing et coll., 1984; Inoue et coll., 1994; Nise, 1992).

Tel que discuté à la section 5.3, il est possible qu'une exposition simultanée à d'autres contaminants puisse affecter l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol par le biais d'une interaction métabolique. Il est cependant difficile de mettre en évidence un tel phénomène pour les études effectuées en milieu de travail où le contrôle des expositions nous échappe et où les variations interindividuelles peuvent être importantes.

6. Conclusion

La présente étude a permis de développer une méthode d'analyse spécifique et précise pour la détermination de l'*o*-crésol urinaire. *La disponibilité d'une méthode d'analyse fiable compte sûrement pour beaucoup dans la qualité et la représentativité des résultats obtenus.* Ainsi, cette

étude a mis en évidence l'existence d'une très bonne relation entre l'excrétion urinaire de ce métabolite et l'exposition au toluène. Chez les volontaires exposés en chambre d'inhalation, le coefficient de régression obtenu entre l'exposition au toluène et l'excrétion urinaire de l'*o*-crésol pour l'intervalle 3-7h est supérieur à celui obtenu pour l'acide hippurique. Il en est de même pour la partie de l'étude effectuée chez les travailleurs. De plus, l'étude effectuée chez les volontaires a montré que la mesure de l'*o*-crésol permet une meilleure discrimination entre individus exposés et non exposés. La mesure de l'*o*-crésol présente donc un avantage par rapport à la mesure de l'acide hippurique en ce qui a trait à l'évaluation de l'exposition au toluène et ce, tout particulièrement lorsque les niveaux ambiants de toluène sont inférieurs à 50 ppm.

La présente étude, de même que les données actuellement disponibles dans la littérature (Tardif et coll., 1991 et Dossing et coll., 1983), suggèrent que la mesure des métabolites urinaires, que ce soit l'*o*-crésol ou l'acide hippurique, peut ne pas refléter fidèlement l'exposition au toluène dans certaines situations d'exposition à de multiples solvants. Théoriquement, il serait donc préférable de mesurer en parallèle le toluène inchangé (dans le sang ou l'air expiré), ainsi qu'un métabolite urinaire, de façon à favoriser une meilleure interprétation des épreuves de surveillance biologique. Cependant en pratique, compte tenu des données scientifiques limitées relativement à ces ajustements, il est préférable actuellement pour les intervenants en santé au travail confrontés à des situations d'expositions multiples, d'évaluer l'exposition professionnelle au toluène en se basant à la fois sur les données de surveillance environnementale et de surveillance biologique et en tenant compte, dans l'interprétation de ces données, d'une sous estimation possible de l'exposition au toluène par le biais des mesures biologiques.

En résumé, les données obtenues lors de cette étude suggèrent que la mesure de l'*o*-crésol urinaire est un indicateur d'exposition au toluène plus spécifique et plus sensible que la mesure de l'acide hippurique. Selon les données présentées, une exposition professionnelle au toluène de 100 ppm devrait mener à une excrétion urinaire d'*o*-crésol en fin de quart de travail de l'ordre de 1,4 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (0,72 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine pour une exposition de 50 ppm). Ces

résultats rejoignent sensiblement la valeur proposée en 1992 par l'ACGIH (1,1 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine pour 100 ppm), mais surtout, *elles confirment la validité de la mesure de l'o-crésol urinaire comme indicateur biologique de l'exposition au toluène et cela, plus particulièrement lorsque les niveaux d'exposition sont inférieurs à 50 ppm.*

7. Applicabilité et retombées

Cette recherche a contribué à générer des données essentielles concernant l'utilité et la validité de la mesure de l'o-crésol en tant qu'indicateur biologique de l'exposition professionnelle au toluène.

En matière de retombées prévisibles on peut citer: 1) l'acquisition, par les laboratoires de l'IRSST, d'une expertise analytique additionnelle dans le domaine de la surveillance biologique de l'exposition au toluène, fondée sur l'utilisation d'un nouvel indicateur biologique plus spécifique; 2) le transfert des connaissances ainsi acquises vers les divers intervenants du monde du travail, entre autre par le biais du guide de surveillance biologique publié par l'IRSST.

De plus, à l'annexe III se retrouve la liste des publications et communications réalisées ou prévues relativement à ce projet de recherche.

8. Références

ACGIH (1992). Documentation of threshold limit values and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio.

De Rosa, E. et coll. (1985). The validity of urinary metabolites as indicators of low exposures to toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **56**: 135-145.

De Rosa, E. et coll. (1986). Environmental and biological monitoring of workers exposed to low levels of toluene. *Appl. Ind. Hyg.* **1**: 132-137.

De Rosa, E. et coll. (1987). Hippuric acid and ortho-cresol as biological indicators of occupational exposure to toluene. *Am. J. Ind. Med.* **11**: 529-537.

Dossing, M. et coll. (1983). Urinary hippuric acid and ortho-cresol excretion in man during experimental exposure to toluene, *Brit. J. Ind. Med.*, **40**: 470-473.

Dossing, M. et coll. (1984). Effect of ethanol, cimetidine and propranolol on toluene metabolism in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **54**: 309-315.

Hansen, S.H. et Dossing, M. (1982). Determination of urinary hippuric acid and o-crésol, as indices of toluene exposure by liquid chromatography on dynamically modified silica. *J. Chromatog.* **229**: 141-148.

Hasegawa, K. et coll. (1983). Hippuric acid and o-crésol in the urine of workers exposed to toluene, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **52**: 197-208.

Inoue, O. et coll. (1986). Possible ethnic difference in toluene metabolism: a comparative study among chinese, turkish and japanese solvent workers. *Toxicol. Lett.* **34**: 167-174.

Inoue, O. et coll. (1988). Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **60**: 15-20.

Inoue, O. et coll. (1994). Effects of smoking and drinking habits on urinary o-cresol excretion after occupational exposure to toluene vapor among chinese workers. *Am. J. Ind. Med.* **25**: 697-708.

Kawai, T. et coll. (1996). Toluene itself as the best urinary marker of toluene exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **68**: 289-297.

Lauwerys, R. (1990). Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, 3e édition, Masson, Paris.

- Nise, G. (1992). Urinary excretion of o-cresol and hippuric acid after toluene exposure in rotogravure printing. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **63**: 377-381.
- Ong, CN. (1994). Effect of fasting on toluene metabolism: a study of hippuric acid and ortho-cresol excretion. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* **9**: 622-625.
- Pfäffli, P. et coll. (1979). Urinary o-cresol in toluene exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* **5**: 286-289.
- Schlatter, J. et Astier, A. (1995). Rapid determination of o- and p-cresol isomers in urine from workers exposed to toluene by high-performance liquid chromatography using a graphitized carbon column. *Biomed. Chromatog.* **9**: 302-304.
- Tardif, R. et coll. (1989). Simultaneous high-performance liquid chromatographic analysis of hippuric acid and ortho-, meta-, and para-methylhippuric acids in urine. *J. Anal. Toxicol.* **13**: 313-316.
- Tardif, R. et coll. (1991). Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **63**: 279-284.
- Tardif, R. et coll. (1998). Comparison of hippuric acid and o-cresol in urine and unchanged toluene in alveolar air for the biological monitoring of exposure to toluene in human volunteers. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* **13**(2): 127-132.
- Truchon, G. et coll. (1996). Gas chromatographic determination of urinary o-cresol for the monitoring of toluene exposure. *J. Anal. Toxicol.* **20**: 309-312.
- Woiwode, W. et coll. (1979). Metabolism of toluene in man: Gas-chromatographic determination of o-, m-, and p-cresol, *Arch. Toxicol.*, **43**: 93-98.
-

Annexe I

Grille d'observations



Grille d'observations

Entreprise: _____ Usine ou local: _____ Quart de travail: Jour ou Soir
 Nom du travailleur: _____ Date d'échantillonnage: _____
 Fonction*: _____ Technicien: _____

Environnement

	#	Heure	
		Début	Fin
# Réquisition: _____	Badge 1: _____		
	Badge 2: _____		
Analyses demandées: _____	Témoïn: _____		

Description du poste de travail

Type de ventilation:

1) Système d'assainissement à la source: _____ Température ambiante: _____
 2) Ventilation générale: _____ Humidité relative(%): _____
 3) Absence de ventilation: _____
 4) Autres, précisez: _____

Cloisonnement:

Spécifiez les autres fonctions se trouvant dans la même enceinte de travail, en débutant par le poste le plus près de ce travailleur: _____

Autres expositions:

Énumérez les autres produits utilisés ou les autres expositions possibles à ce poste de travail: _____

Description des habitudes de travail

Décrivez brièvement les activités du travailleur: _____

Possibilité d'absorption cutanée oui: _____ non: _____

Si oui, de quelle(s) substance(s) s'agit-il?

1ère substance : _____

main: _____ main + avant-bras: _____ Fréquence pour ce quart de travail: _____

2è substance : _____

main: _____ main + avant-bras: _____ Fréquence pour ce quart de travail: _____

Autres substances: _____

Le travailleur a-t-il mangé ... a) à son poste de travail? _____
 b) à la cafétéria? _____
 c) à l'extérieur de l'entreprise? _____
 d) autre, précifiez: _____

Le travailleur continue-t-il d'être exposé aux contaminants pendant la période du repas? oui : _____ non : _____

* Voir la liste des fonctions ci-jointe

VOIR VERSO



Charge de travail:

Évaluation de la charge de travail

moins exigeant 1 2 3 4 5 6 7 8 9 plus exigeant

Équipement de protection personnelle:

Port de masque:

Est-ce que le travailleur portait un masque?

oui: _____ non: _____

- _____ 1) à cartouches (composés organiques)
- _____ 2) à cartouches (acides)
- _____ 3) à cartouches (ammoniac)
- _____ 4) à poussières (papier)
- _____ 5) à purification d'air
- _____ 6) à adduction d'air
- _____ 7) autres, précisez: _____

Compagnie: _____ Modèle: _____

Temps d'utilisation pour ce quart de travail:

- jamais: _____
- < 50% du temps: _____
- > 50% du temps: _____
- toujours: _____

Fréquence de changement du masque ou des cartouches: _____

Date du dernier changement: _____

Port de gants:

Est-ce que le travailleur portait des gants?

oui: _____ non: _____

- _____ 1) Cotton/Cuir
- _____ 2) Nitrile
- _____ 3) Néoprène
- _____ 4) Caoutchouc
- _____ 5) Vinyle
- _____ 6) autres, précisez: _____

Compagnie: _____ Modèle: _____

Temps d'utilisation pour ce quart de travail:

- jamais: _____
- < 50% du temps: _____
- > 50% du temps: _____
- toujours: _____

Fréquence de changement des gants: _____

Date du dernier changement: _____

Autres remarques:

Décrivez toutes autres informations pertinentes à cette période d'échantillonnage

Annexe II

Questionnaire - Projet *o*-crésol

Projet o-Crésol

Questionnaire

① Informations générales

Nom de famille: _____ Prénom: _____

Âge: _____

Nom de la compagnie: _____

Quel poste occupez-vous lors de la journée de l'échantillonnage: _____

Depuis combien de temps occupez-vous ce poste? _____

Si vous occupez ce poste depuis moins d'un an, quels étaient les titres de vos emplois au cours de la dernière année? _____

Depuis combien de temps travaillez-vous pour cette compagnie? _____

Si vous travaillez pour cette compagnie depuis moins d'un an, quel était le titre de votre emploi précédent?

② Consommation de tabac, d'alcool et de médicaments

oui

non

Est-ce que vous fumez?

Si oui, combien de cigarettes fumez-vous par jour? _____

Est-ce que vous avez bu de l'alcool dans la journée d'hier ou d'aujourd'hui?

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, combien de verres avez-vous consommés?

(1 verre = 4 oz de vin = 1 1/2 oz de spiritueux = 1 petite bouteille de bière = 2 oz de digestif = 1 1/2 oz de liqueur)

	Hier	Aujourd'hui
1 @ 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 @ 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 et plus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Est-ce que vous avez pris des "Aspirines" dans la journée d'hier ou d'aujourd'hui?

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, combien en avez-vous consommé?

	Hier	Aujourd'hui
1 @ 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 @ 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 et plus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Est-ce que vous avez pris des médicaments (autre que l'Aspirine) dans la journée d'hier ou d'aujourd'hui?
(ex.: sirop, comprimé, pilule, gouttes, vaccins, injection, etc...)

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, lesquels? _____

Combien? _____

Quand? _____

Est-ce que vous avez suivi un traitement (ex.: antibiotiques ou autres) au cours des 7 derniers jours?

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, le(s)quel(s)? _____

③ *Consommation d'aliments*

Avez-vous mangé les aliments suivants dans la journée d'hier ou d'aujourd'hui?

	hier		aujourd'hui	
	oui	non	oui	non
Prune	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Canneberges	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bleuets	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Groseilles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Framboises	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Margarine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boissons aux fruits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relish	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catsup de tomates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mets de poisson préparé Commercialement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Confitures commerciales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boissons gazeuses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pâte de tomates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Purée de tomates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cannelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clou de girofle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4 Exposition extra-professionnelle

Dans la journée d'hier, est-ce que vous avez été en contact, à l'extérieur du travail, avec le(s) produit(s) suivants?

	oui	non
Peinture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vernis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diluant ("Thinner")	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Décapant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits de nettoyage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gasoline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Désinfectant médicamenteux (ex: alcool à friction)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe III

Liste des publications et communications

- Deux rapports d'échantillonnage ont été communiqués aux compagnies. Deux des trois entreprises ayant participé au projet ont été rencontrées par l'équipe de chercheurs pour la présentation des résultats d'échantillonnage. Un rapport personnalisé, incluant des recommandations pour la diminution des expositions, a été préparé à l'intention de ces deux entreprises, la troisième n'ayant pas manifesté d'intérêt pour une telle démarche.
- Truchon, G., Paradis, S. et Lacharité, M. Détermination de l'*o*-crésol urinaire. Méthode analytique, IRSST, (prête pour comité de lecture).
- Truchon, G., Tardif, R. et Brodeur, J. Gas chromatographic determination of urinary *o*-cresol for the monitoring of toluene exposure. *J. Anal. Toxicol.* 20: 309-312, 1996 (ci-joint).
- Truchon, G., Tardif, R. et Brodeur, J. Gas chromatographic determination of urinary *o*-cresol for the monitoring of toluene exposure. International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, Espoo, Finlande, septembre 1996 (affiche).
- Tardif, R., Truchon, G. et Brodeur, J. Comparison of hippuric acid, *o*-cresol and unchanged toluene in alveolar air for the biological monitoring of exposure to toluene in human volunteers. International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, Espoo, Finlande, septembre 1996 (affiche).
- Tardif, R., Truchon, G. et Brodeur, J. Comparison of hippuric acid, and *o*-cresol in urine and unchanged toluene in alveolar air for the biological monitoring of exposure to toluene in human volunteers. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 13 (2): 127-132, 1998 (ci-joint).

À venir...

- Truchon, G., Tardif, R. et Brodeur, J. *o*-Cresol: a good indicator of exposure to low level of toluene (en préparation).
-