

TOLUENE ET ACIDE HIPPIRIQUE

DEFINITION

Le toluène ou méthylbenzène est un liquide incolore, mobile, d'odeur aromatique, et pratiquement insoluble dans l'eau. C'est un excellent solvant pour de nombreuses substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines...). Il est largement utilisé comme intermédiaire de synthèse de nombreux produits : benzène et xylènes, phénol, nitrotoluène, benzaldéhyde..., comme solvant pour peintures, vernis, encres d'imprimerie, colles, cires, comme solvant d'extraction dans l'industrie cosmétique et pharmaceutique. Le toluène est également utilisé en mélange avec le benzène et les xylènes comme additif de carburant pour en améliorer l'indice d'octane. Il est présent dans certains produits pétroliers.

METABOLISME

Le toluène est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et respiratoire et, à un degré moindre, par voie cutanée. L'absorption respiratoire est rapide, le toluène apparaît dans le sang après 10 à 15 minutes d'exposition. Le toluène est complètement absorbé au niveau digestif avec un pic sanguin atteint en 2 heures. Dans le sang, le toluène est réparti entre les globules rouges, où il est fixé à l'hémoglobine, et le sérum. Il se distribue ensuite dans les tissus riches en lipides et fortement vascularisés comme le cerveau, en particulier la matière blanche, la moelle osseuse, la moelle épinière, mais aussi le foie, le tissu adipeux et les reins. Il est sécrété dans le lait maternel. Le toluène est oxydé à 80 % dans le foie par les monooxygénases à cytochrome P450, en alcool benzylique, benzaldéhyde puis acide benzoïque qui est conjugué avec la glycine pour former l'acide hippurique, principal métabolite éliminé dans les urines.

MECANISME D'ACTION

Le toluène provoque essentiellement une neurotoxicité, par interactions réversibles entre le toluène lui-même (et non ses métabolites) et les composants membranaires (lipides et protéines) des cellules nerveuses cérébrales. Cette interaction répétée peut modifier l'activité de certaines enzymes impliquées dans la synthèse et/ou la dégradation de certains neurotransmetteurs.

SIGNES CLINIQUES DE L'INTOXICATION

■ INTOXICATION AIGUË

L'ingestion de toluène entraîne :

- des troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées ;
- une dépression du système nerveux central : syndrome ébrié puis troubles de la conscience. L'altération des fonctions psychomotrices dépend de la concentration et de la durée d'exposition ;
- une pneumopathie d'inhalation ;
- une irritation oculaire et des voies aériennes supérieures ;
- des dermatoses d'irritation en cas de projections cutanées.

■ INTOXICATION CHRONIQUE

La voie respiratoire est la voie usuelle d'intoxication professionnelle. Le syndrome psycho-organique est l'effet toxique majeur du toluène :

- troubles de la mémoire, de la concentration, de la personnalité avec diminution des facultés intellectuelles. L'incidence de ces troubles augmente avec le niveau d'exposition mais aucune corrélation dose-réponse n'a été établie ;
- le toluène pourrait agir sur la fonction de reproduction (risque de fausse couche tardive lors d'exposition précoce au cours de la grossesse) ; en cas d'exposition chronique maternelle, risque de retard de croissance intra-utérin.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage du toluène sanguin réalisé immédiatement en fin de poste, est bien corrélé aux concentrations urinaires d'acide hippurique et aux concentrations atmosphériques de la journée. Les valeurs diminuent rapidement à la fin de l'exposition. Le dosage de l'acide hippurique urinaire est utile pour apprécier l'exposition (quand celle-ci est > 50 ppm) du jour même et de la veille, d'un groupe de travailleurs. Les recueils d'urine seront nécessairement effectués pendant les 4 dernières heures du poste de travail (le niveau de base est atteint 16 heures après la fin de l'exposition). Ces concentrations sont bien corrélées aux concentrations atmosphériques, surtout pour des expositions modérées à fortes. Pour de faibles expositions (< 50 ppm) et à l'échelle de l'individu, ce dosage n'est pas fiable en raison des variations individuelles et de sa faible spécificité.

Le dosage de l'ortho-crésol urinaire en fin de poste de travail est le reflet de l'exposition du jour même, il est plus sensible et spécifique que le dosage de l'acide hippurique.

Enfin, le dosage du toluène dans l'air expiré, en cours de poste de travail peut être utile pour confirmer l'exposition, car spécifique et sensible, même à de faibles niveaux de concentration.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

Prélever de préférence en fin de poste.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

S'informer de l'usage du tabac qui augmente les concentrations de toluène : prélèvement plus d'une heure après la dernière cigarette.

■ INTERFERENCES

L'acide hippurique urinaire est un métabolite commun à d'autres substances : éthylbenzène, styrène, acide benzoïque d'origine alimentaire (conservateur), métabolisme des acides aminés. Plusieurs facteurs peuvent augmenter le métabolisme (médicaments inducteurs enzymatiques) ou le diminuer (alcool).

METHODES DE DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (GC-FID).

Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).

VALEURS DE REFERENCE

Selon les recommandations de l'INRS (Biotox) et de l'ANSES :

- Toluène sanguin :

Valeur biologique de référence (VBR) en France : 1 µg/l pour la population non professionnellement exposée.

Valeur limite biologique (VLB) : 20 µg/l pour des prélèvements effectués en fin de semaine et début de poste (évaluation de l'exposition de la semaine de travail) (ANSES mai 2011) ;

- Toluène urinaire :

VBR : 0,4 µg/l pour la population non professionnellement exposée.

VLB : 30 µg/l pour des prélèvements effectués en fin de journée (évaluation de l'exposition de la journée de travail) (ANSES mai 2011) ;

- Ortho-crésol urinaire :

VBR : 50 µg/g de créatinine pour les non fumeurs et 250 µg/g de créatinine pour les fumeurs, pour la population non professionnellement exposée.

VLB : 300 µg/g de créatinine pour les non fumeurs pour des prélèvements effectués en fin de semaine et fin de poste (évaluation de l'exposition de la semaine de travail) (ANSES mai 2011).

- Acide hippurique urinaire :

valeur dans la population générale : < 1,5 g/g de créatinine

valeur guide utilisable en France : < 2,5 g/g de créatinine en fin de poste (Biotox INRS).

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, *Toluène*, Lauwers R. 3^e édition, MASSON.

■ Fiches Biotox, INRS.

■ <http://www.anses.fr/Documents/VLEP2007sa0421Ra.pdf>