

TOLUÈNE

Dernière mise à jour : 20/12/2016

Contact : michele.bisson@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - M. DALLET - N. HOUEIX

Document révisé avec la collaboration de Monsieur le Professeur Ferard et Haguenoer, de Messieurs les Docteurs Baert, Falcy et Ghillebaert,

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.



English version of the summary and the choice of toxicological reference value are available at the end of the document.

TOLUÈNE

Historique des révisions

Version	Objet	Commentaires	Date
Version N° 1	Rédaction		2000
Version N° 2	Prise en compte des corrections des experts		2003
Version N° 3	Nouveau format		2005
Version N° 4	Révision partielle portant sur les chapitres 3, 4, 5 et 6 et 7 Introduction d'un résumé et choix de VTR en anglais	Mise à jour des données, introduction d'un choix de VTR Révision des PNEC	2016

TOLUÈNE

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	6
1. GÉNÉRALITÉS	11
1.1 Identification/caractérisation.....	11
1.2 Principes de production	11
1.3 Utilisations et restrictions d'usages.....	11
1.4 Principales sources d'exposition.....	13
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION.....	13
2.1 Paramètres physico-chimiques.....	13
2.2 Comportement.....	15
2.2.1 Dans l'eau.....	15
2.2.2 Dans les sols.....	15
2.2.3 Dans l'air.....	15
2.3 Persistance	15
2.3.1 Dégradation abiotique.....	15
2.3.2 Biodégradation.....	16
2.4 Bio-accumulation et métabolisme.....	16
2.4.1 Organismes aquatiques.....	16
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux.....	16
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES.....	16
3.1 Devenir dans l'organisme	16
3.1.1 Études chez l'homme.....	16
3.1.2 Études chez l'animal.....	17
3.2 Toxicologie aiguë.....	19
3.2.1 Études chez l'homme.....	19
3.2.2 Études chez l'animal.....	20
3.3 Toxicologie chronique	21
3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques).....	21
3.3.2 Effets cancérigènes.....	31

TOLUÈNE

3.3.3	Caractère génotoxique	33
3.3.4	Effets sur la reproduction et le développement	34
3.4	Valeurs toxicologiques de référence	40
3.4.1	Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA :	40
3.4.2	Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil	50
4.	DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	51
4.1	Organismes aquatiques	51
4.1.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	51
	Algues :	52
	Invertébrés :	52
	Poissons :	53
4.1.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	53
4.2	Organismes terrestres	54
4.2.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	55
4.2.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	55
5.	VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	56
5.1	Classification - Milieu de travail	56
5.2	Valeurs utilisées en milieu de travail	56
5.3	Valeurs utilisées pour la population générale	57
5.3.1	Qualité des eaux de consommation	57
5.3.2	Qualité de l'air	58
5.3.3	Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	59
5.4	Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS	59
5.4.1	Compartiment aquatique	59
5.4.2	Compartiment sédimentaire	60
5.4.3	Compartiment sol	62
5.4.4	Empoisonnement secondaire (prédateurs)	63
6.	MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	64
6.1	Famille de substances	64
6.2	Principes généraux	64

TOLUÈNE

6.2.1	Eau	64
6.2.2	Air	65
6.2.3	Sols	66
6.2.4	Autres compartiments	67
6.3	Principales méthodes	68
6.3.1	Eau	68
6.3.2	Air	71
6.3.3	Sols	76
6.3.4	Autres compartiments	78
6.3.5	Tableau de synthèse	79
7.	ENGLISH SUMMARY AND CHOICE OF TOXICITY REFERENCE VALUE	80
8.	BIBLIOGRAPHIE	87

TOLUÈNE

RÉSUMÉ

Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

Le toluène est un liquide, faiblement soluble dans l'eau, utilisé dans l'essence, la fabrication du benzène, comme intermédiaire de synthèse, solvant (peinture, encre, produits pharmaceutiques) ou additif (produits cosmétiques). Il est retrouvé dans l'air à des concentrations proches de 0,2 µg.m⁻³.

Classification :

- Règlement CLP (CE) n° 1272/2008 : Flam.liq. 2 - H225 ; Repr. 2 - H361 ; Asp. Tox. 1 - H304 ; STOTE RE 2 - H373 ; Skin irrit. 2 - H315 ; STOT RE 3 - H336

Données toxicologiques

▪ Toxicocinétique

Chez l'homme, la principale voie d'exposition est la voie respiratoire avec une absorption d'environ 50 %, l'absorption par voie orale est de 100 %. Le toluène s'accumule dans les tissus adipeux mais il est également retrouvé dans de nombreux organes. Il est métabolisé en acide benzoïque au niveau hépatique puis en acide hippurique. Le toluène est éliminé au niveau pulmonaire sous forme inchangée ou dans les urines sous forme de métabolites.

Chez l'animal, l'absorption du toluène est complète pour des expositions par voie orale et peut atteindre 90 % par inhalation. La voie cutanée est secondaire. Le toluène passe la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel. Le mécanisme d'action du toluène pourrait passer par des altérations membranaires ou une action via les radicaux libres. Le toluène augmenterait la fonction de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA_A) atténuant le récepteur N-méthyl-D aspartate et activant les systèmes dopaminergiques et inhibant les canaux calciques sensibles au voltage.

▪ Toxicité aiguë

Chez l'homme la toxicité aiguë du toluène est relativement faible quelle que soit la voie d'exposition. Des effets irritants sont observés.

Chez l'animal, le toluène est faiblement toxique pour des expositions aiguës : DL₅₀ comprises entre 5 500 à 7 500 mg.kg⁻¹ et CL₅₀ comprises entre 12,5 à 45,8 mg.L⁻¹ (3 262,5 à 11 954 ppm). Les principaux effets rapportés correspondent à des effets irritants locaux ou des effets neurologiques.

▪ Toxicité chronique

TOLUÈNE

- Effets systémiques

Chez l'homme, des expositions chroniques au toluène induisent des effets neurologiques sévères pour des expositions à des concentrations élevées. Aux Lors d'expositions professionnelles, des effets neurologiques surviennent pour des expositions comprises entre 30 et 130 ppm (115 et 500 mg.m⁻³) ; il s'agit de troubles du comportement, des altérations de la réponse au test des potentiels évoqués visuels ou de la vision des couleurs. Des effets hépatiques et rénaux sont parfois décrits.

Chez l'animal, les effets rapportés confirment ceux décrits chez l'homme pour des expositions par inhalation. Pour les expositions par voie orale, le toluène induit également des effets neurologiques, des altérations du poids du foie, des reins et du cerveau associées à des altérations histopathologiques hépatiques et rénales.

- Effets cancérigènes

Il existe très de peu de données relatives aux effets cancérigènes du toluène, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et les rares données disponibles ne rapportent aucun développement de tumeurs néoplasiques. L'IARC classe le toluène en groupe 3, il n'est pas classé par l'US EPA et l'UE.

Le toluène n'est ni mutagène ni génotoxique chez l'animal, les résultats sur cellules humaines sont équivoques, l'UE ne l'a pas classé.

- Effets sur la reproduction et le développement

Si des effets sur la fertilité sont rapportés chez l'homme lors de l'exposition au toluène, ils ne permettent pas d'établir un lien causal fort. Chez le rat, une altération des cellules de la reproduction survient pour des expositions à 2 000 ppm (7 500 mg.m⁻³). Les données, chez l'homme ainsi que celles chez l'animal, mettent en évidence un retard du développement qui se manifeste par une diminution du poids à la naissance, un retard du développement post-natal et une neurotoxicité. Le toluène est classé en catégorie 2 par l'Union Européenne.

TOLUÈNE

▪ Choix de VTR

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision	Date de choix
A seuil	Toluène (108-88-3)	Inhalation (aiguë)	10	MRL = 3,8 mg.m ⁻³	ATSDR, 2000	INERIS, 2014
		Inhalation (chronique)	10	VTR = 3 mg.m ⁻³	ANSES, 2011	ANSES, 2011
		Orale (aiguë)	300	MRL = 0,8 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2000	INERIS, 2014
		Orale (sub-chronique)	300	MRL = 2.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2000	INERIS, 2014
		Orale (chronique)	3 000	RfD = 0,08 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA 2005	INERIS, 2014

Devenir environnemental et données écotoxicologiques

▪ Devenir environnemental

Le toluène se volatilise rapidement à partir de l'eau ou du sol et se décompose une fois dans l'air par photolyse. Bien que moyennement mobile dans les sols, il peut atteindre les eaux souterraines. Le toluène est faiblement bioaccumulable.

▪ Organismes aquatiques

- Ecotoxicité aiguë

Des résultats de toxicité aiguë valides sont disponibles pour 3 niveaux trophiques pour les organismes de la colonne d'eau. Les invertébrés sont les plus sensibles avec une CL50 (96h) à 3,5 mg/L pour *Crangon franciscorum*.

Aucun résultat d'essai valide sur organismes benthiques n'a été trouvé dans les sources bibliographiques consultées.

TOLUÈNE

- Ecotoxicité chronique

Des résultats de toxicité chronique valides sont disponibles pour 3 niveaux trophiques pour les organismes de la colonne d'eau. Les invertébrés sont les plus sensibles avec une NOEC (7 j) à 0,74 mg.L⁻¹ pour *Ceriodaphnia dubia*.

Aucun résultat d'essai valide sur organismes benthiques n'a été trouvé dans les sources bibliographiques consultées.

- o **Organismes terrestres**

- Ecotoxicité aiguë

Deux résultats d'essais sont disponibles (CE, 2003). Le premier conduit sur *Eisenia fetida* a uniquement permis d'encadrer la valeur de la CL₅₀ entre 150 et 280 mg.kg⁻¹ de sol (Heijden Van der *et al.*, 1988). Le second, conduit par Regno *et al.* (1998) sur un mélange de 12 souches de cultures microbiennes aérobiques a permis de mesurer l'effet du toluène sur la respiration microbienne. Des Cl₅₀ de 310, 370, 380 et 430 mg.kg⁻¹ ont été déterminées pour des sols dont le taux d'humidité était respectivement de 33%, 50%, 80% et 100 %.

- Ecotoxicité chronique

La nitrification est le processus le plus touché avec une NOEC < 26 mg.kg⁻¹ (Heijden Van der *et al.*, 1988) (CE, 2003).

TOLUÈNE

▪ PNEC

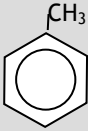
Substances chimiques (n° CAS)	Compartiment	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
Toluène (108-88-3)	PNEC _{aqua}	AF	74	µg.L ⁻¹	CE, 2003
	PNEC _{sed}	Coefficient de partage	343	µg.kg ⁻¹ de sédiment humide	INERIS, 2011
			1576	µg.kg ⁻¹ de sédiment sec	
	PNEC _{sol}	AF	300	µg.kg ⁻¹ de sol humide	CE, 2003
			339	µg.kg ⁻¹ de sol sec	
PNEC _{orale}	AF	Non calculée	µg.kg ⁻¹ de nourriture	-	

TOLUÈNE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Tableau 1 : Nom et principaux synonymes et numéros d'identification du toluène

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
Toluène C_7H_8 $C_6H_5CH_3$ 	108-88-3	203-625-9	méthylbenzene phénylmethane	liquide

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

1.2 Principes de production

Le toluène est présent dans les huiles lourdes et dans les condensats recueillis lors de la production de gaz naturel.

L'industrie pétrochimique le synthétise avec d'autres substances par reformage catalytique, vapocraquage et désalkylation. Il peut également être obtenu au cours de la fabrication de produits chimiques dérivés du charbon.

1.3 Utilisations et restrictions d'usages

Le toluène est utilisé en mélange avec le benzène et le xylène pour améliorer l'indice d'octane de l'essence automobile. Il est utilisé isolément pour la fabrication du benzène, comme intermédiaire de synthèse, comme solvant dans les peintures, les adhésifs, les encres, les produits pharmaceutiques, et comme additif dans les produits cosmétiques.

TOLUÈNE

Restrictions d'usages

→ **Restriction :**

Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission

Ne peut pas être mis sur le marché ni utilisé en tant que substance ou comme constituant de préparations à une concentration égale ou supérieure à 0,1 % en masse dans les adhésifs et dans les peintures par pulvérisation destinés à la vente au public. Les États membres appliquent ces mesures à partir du 15 juin 2007.

→ Décret n° 2013-188 du 04/03/13 portant publication du protocole sur les registres des rejets et transferts de polluants se rapportant à la convention de 1998 sur l'accès à l'information, la participation du public à la prise de décision et l'accès à la justice dans le domaine de l'environnement (ensemble quatre annexes), signé à Kiev le 21 mai 2003

Seuils de rejet dans l'atmosphère :-

Seuil de rejet dans l'air : 200 kg.an⁻¹ (en BTX)

Seuil de rejet dans le sol : 200 kg.an⁻¹ (en BTX)

Seuil de transfert du polluant hors du site : 2000 kg.an⁻¹ (en BTX)

Seuil de fabrication, de transformation ou d'utilisation : 10000 kg/an

→ Arrêté du 11/12/14 modifiant l'arrêté du 31 janvier 2008 relatif au registre et à la déclaration annuelle des émissions polluantes et des déchets

Seuils de rejet : dans l'eau : 200 kg.an⁻¹ pendant (300 g/jour)

 dans le sol : 200 kg.an⁻¹

→ Décret n° 2007-1467 du 12/10/07 relatif au livre V de la partie réglementaire du code de l'environnement et modifiant certaines autres dispositions de ce code

Fait partie de la liste des 99 substances

→ Arrêté du 02/02/98 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation

Annexe V c 1 : Substances nocives pour l'environnement aquatique visées au 15 du 3° de l'article 32 (Arrêté du 30 juin 2005, article 2)

TOLUÈNE

1.4 Principales sources d'exposition

L'essence automobile, qui contient de 5 à 7 % de toluène, est à l'origine d'environ 65 % du toluène anthropique présent dans l'air. Le reste provient essentiellement de l'industrie pétrolière et de procédés industriels utilisant le toluène, seulement 2 % résultent de la production.

Presque tout le toluène rejeté dans l'environnement se retrouve dans l'air du fait de sa pression de vapeur.

Les volcans et les feux de forêt constituent par ailleurs des sources naturelles d'émission.

Concentrations ubiquitaires

Tableau 2 : Concentrations habituellement mesurées dans les différents milieux en l'absence de pollution spécifique au toluène

Milieu	Concentration
Air	$\cong 0,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (1)
Eaux	Non disponible
Sols	Non disponible
Sédiments	Non disponible

(1)Valeur issue d'une étude américaine citée par ATSDR ((ATSDR, 2000)).

Dans les autres milieux, les données fournies ne sont pas exploitables car elles sont généralement reliées à une localisation et peuvent intégrer l'effet de sources d'émission plus ou moins proches.

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Tableau 3 : Principaux paramètres physico-chimique du toluène

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 3,83 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,261 ppm		
Seuil olfactif (ppm)	2,14		(Prager, 1995)
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	92,14(1)	92,13 - 92,15	(HSDB, 1999), (ATSDR, 1994), (Lide, 1998),
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	110,6(1)	110,4 - 111	(HSDB, 1999), (ATSDR, 1994), (Lide, 1998), (Merck, 1989), (Guide de la chimie, 1999)

TOLUÈNE

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Pression de vapeur (Pa)	2 922 à 20 °C ⁽¹⁾	2 719 à 3 080	(Verschuieren, 1996), (Guide de la chimie, 1999), (Danish-EPA, 1999)
	3 769 à 25 °C ⁽¹⁾	3 530 à 3 940	(ATSDR, 1994), (Danish-EPA, 1999)
Densité -liquide	d ₄ ²⁰ : 0,8 669		(Lide, 1998), (Guide de la chimie, 1999), (ATSDR, 1994)
	-vapeur	3,2 ⁽²⁾	(OMS IPCS, 1996)
Tension superficielle (N.m ⁻¹)	28,5.10 ⁻³ à 20 °C		(Guide de la chimie, 1999), (OMS IPCS, 1996)
Viscosité dynamique (Pa.s)	0,59.10 ⁻³ à 20 °C		(Guide de la chimie, 1999), (Prager, 1995), (HSDB, 1999)
Solubilité (mg.L ⁻¹) dans l'eau	515 à 20 °C		(Verschuieren, 1996), (IARC, 1989), (IUCLID, 1996)
Log Kow	2,69 à 20 °C	2,65 à 2,75	(ATSDR, 1994), (HSDB, 1999), (US EPA, 1996), (Verschuieren, 1996)
Koc (L.kg ⁻¹)	100 ⁽³⁾	37 à 178	(HSDB, 1999), (STF, 1991), (US EPA, 1996)
Coefficient de partage sol-eau: Kd (L.kg ⁻¹)	(4)		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L.kg ⁻¹)	(4)		
Coefficient de partage Matière en Suspension- eau : Kd (L/kg)	(4)		
Constante de Henry (Pa.m ³ .mol ⁻¹)	673 à 25 °C		(HSDB, 1999), (US EPA, 1996)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² .s ⁻¹)	8,7.10 ⁻² à 25 °C		(US EPA, 1996)
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² .s ⁻¹)	8,6 .10 ⁻⁶ à 25 °C		(US EPA, 1996)

TOLUÈNE

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² .j ⁻¹)	1,2. 10 ⁻⁶		(Veerkamp et W., 1994)
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm.h ⁻¹)	1,0 ⁽⁵⁾		(US EPA, 1992)

Choix des valeurs :

- (1) Moyenne arithmétique de plusieurs valeurs
- (2) Par rapport à l'air.
- (3) Les valeurs rapportées dans la littérature varient de 37 à plus de 1 000 L/kg (ATSDR, 1994 ; Hempfling et al., 1997 ; IUCLID, 1996). La valeur proposée est une moyenne géométrique d'une quinzaine de valeurs mesurées sur des sols sableux, limoneux, silteux...(variant entre 37 et 178 L.kg⁻¹), rapportées dans les bases de données HSDB (1999) et STF (1991) et le document de l'US EPA (1996).
- (4) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = foc \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de foc est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour foc_sol, de 0,05 pour foc_sed, de 0,1 pour foc_mes.
- (5) Valeur mesurée

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Le toluène présente une faible solubilité dans l'eau (515 mg.L⁻¹).

2.2.2 Dans les sols

Bien que moyennement mobile dans les sols, il peut atteindre les eaux souterraines.

2.2.3 Dans l'air

Le toluène se volatilise rapidement à partir de l'eau ou du sol.

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Dans l'atmosphère, le toluène se décompose principalement par réaction photochimique, ce qui entraîne la formation d'ozone. La photolyse n'est pas considérée comme une voie majeure de dégradation (ATSDR, 1994).

TOLUÈNE

2.3.2 Biodégradation

Le toluène s'est avéré être facilement biodégradable en aérobie dans des essais standards (Price *et al.*, 1974).

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Plusieurs résultats d'essais sont disponibles :

Poissons : *Leuciscus idus* (3 jours) BCF : 90,

Mollusques : *Tapes semidecussata* (2 - 8 jours) BCF : 1,7.

Un BCF de 90 peut être retenu mais de façon générale, la substance présente un faible potentiel de bioaccumulation (ce qui est confirmé par le faible coefficient de partage octanol-eau).

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (ATSDR, 1994, 2000 ; EU, 2003 ; IARC, 1999 ; INRS, 2012a ; US EPA, 2005). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche. Ces données ont été complétées par une recherche bibliographique sur les dernières années.

3.1 Devenir dans l'organisme

3.1.1 Études chez l'homme

3.1.1.1 Absorption

La principale voie de pénétration du toluène est la voie respiratoire, l'ingestion restant un phénomène accidentel ou volontaire. Par inhalation, l'absorption est rapide : 10 à 15 minutes après le début de l'exposition (Carlsson, 1982). Le taux d'absorption (environ 50 %) est

TOLUÈNE

proportionnel au niveau de ventilation pulmonaire (Löf *et al.*, 1993). Par voie orale, le toluène est entièrement absorbé (100 %) (Baelum *et al.*, 1985). L'absorption cutanée est lente (14 à 23 mg.cm⁻².h⁻¹) et faible, environ 1 % (Dutkiewicz et Tyras, 1968 ; Riihimäki et Pfäffli, 1978).

3.1.1.2 Distribution

Le toluène se distribue et s'accumule dans les tissus adipeux et richement vascularisés, le cerveau, et dans de nombreux autres compartiments (foie, rein, moelle osseuse).

3.1.1.3 Métabolisme

Quatre-vingt-dix-neuf pour cent du toluène sont métabolisés sous forme d'acide benzoïque après oxydation par les cytochromes P450 hépatiques au niveau du réticulum endoplasmique. Puis, toujours au niveau hépatique, l'acide benzoïque réagit principalement avec la glycine pour former l'acide hippurique. Parmi les métabolites formés, les crésols présentent une action toxique. D'autres métabolites mineurs en terme de quantité, la méthylhydroquinone et la méthylbenzoquinone, présentent également un potentiel toxique pouvant être à l'origine d'effets cancérogènes ou d'effets sur la reproduction (Murata *et al.*, 1999 ; Woiwode *et al.*, 1979 ; Woiwode et Drysch, 1981).

3.1.1.4 Elimination

Le toluène est éliminé principalement par voie pulmonaire sous forme inchangée (15 %), ou par voie urinaire, sous forme de métabolites (80 à 90 %) présents majoritairement sous forme d'acide hippurique. Enfin, l'excrétion rénale de l'acide S-p-toluylmercapturique est bien corrélée avec les autres bio-indicateurs de l'exposition au toluène (Angerer *et al.*, 1998).

Résumé : Chez l'homme, la principale voie de pénétration est respiratoire, l'absorption est d'environ 50 %, l'absorption par voie orale est de 100 %. Le toluène s'accumule dans les tissus adipeux mais il est également retrouvé dans de nombreux organes. Il est métabolisé en acide benzoïque au niveau hépatique puis en acide hippurique. Le toluène est éliminé au niveau pulmonaire sous forme inchangé ou dans les urines sous forme de métabolites.

3.1.2 Études chez l'animal

3.1.2.1 Absorption

L'absorption orale du toluène est presque complète (>99 %) chez le rat, après un gavage (El Masry *et al.*, 1956 ; Smith *et al.*, 1954 ; Turkall *et al.*, 1991). Le taux d'absorption par inhalation varie en fonction du niveau de ventilation, il est d'environ 90 % (Bergman, 1979 ; Egle et Gochberg, 1976 ; Hobara *et al.*, 1984). L'absorption cutanée varie avec la

TOLUÈNE

concentration et la durée de l'exposition, mais reste beaucoup moins importante que celle par inhalation (Morgan *et al.*, 1991).

3.1.2.2 Distribution

Pour des expositions aussi bien par inhalation que par voie orale, il a été montré que le toluène était retrouvé dans le foie et dans une moindre mesure dans le cerveau chez le rat ou le chien (Benignus *et al.*, 1984 ; Harabuchi *et al.*, 1993 ; Ikeda *et al.*, 1990 ; Pyykko *et al.*, 1977).

Un passage placentaire est observé : environ 74 % de la concentration mesurée chez la mère est retrouvée chez le fœtus 2 h suivant une exposition par inhalation à 1 375 ou 2 700 mg.m⁻³ pendant 24 h chez le rat (Ungvary, 1984). Les concentrations de toluène dans le lait maternel sont environ 5 fois plus élevées (Da-Silva *et al.*, 1991).

3.1.2.3 Métabolisme

Comme chez l'homme, la majorité du toluène est métabolisée par des oxydations au niveau du réticulum des cellules du parenchyme hépatique par les cytochromes P450. Il est oxydé successivement en alcool benzylique, en benzaldéhyde puis en acide benzoïque qui est conjugué avec la glycine pour former l'acide hippurique (métabolite majoritaire) ou avec l'acide glucuronique pour former le benzylglucuronide (métabolite secondaire). Une voie de métabolisation mineure (environ 1 % du toluène) consiste en une oxydation du toluène en ortho-, méta- ou para-crésol qui sont ensuite conjugués avec des sulfates ou de l'acide glucuronique (EU, 2003 ; INRS, 2012a).

3.1.2.4 Elimination

La majorité du toluène est éliminé par voie urinaire sous forme de métabolites principalement l'acide hippurique. Le toluène non métabolisé est exhalé ou éliminé par voie urinaire.

3.1.2.5 Mécanisme d'action

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer le mécanisme d'action du toluène.

Certains métabolites tels que les o-crésols pourraient agir directement du fait de propriétés neuroactives (EU, 2003)

Au niveau moléculaire, le toluène pourrait se substituer au cholestérol membranaire ce qui modifierait la fluidité membranaire et altérerait les communications entre cellules et les mouvements ioniques normaux (Engelke *et al.*, 1996).

La présence de toluène dans les régions hydrophobes des protéines et les interactions liées altérerait l'activité des enzymes membranaires et/ou des récepteurs spécifiques (Balster, 1998). Le toluène augmenterait la fonction de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA_A) (Mihic *et al.*, 1994), atténuant le récepteur N-méthyl-D aspartate stimulé par le flux calcique (Cruz *et al.*, 1998) et activant les systèmes dopaminergiques (Von Euler, 1994a) et

TOLUÈNE

inhibant les canaux calciques sensibles au voltage (Tillar *et al.*, 2002). Le toluène inhiberait le signal de transduction par stimulation des récepteurs humains de sous type m2 de l'acide muscarinique dans les cellules CHO (Tsuga *et al.*, 2002).

Des altérations moléculaires pourraient également être liées à l'oxydation par les radicaux libres (Burmistrov *et al.*, 2001).

Résumé : Chez l'animal, l'absorption du toluène est complète pour des expositions par voie orale et peut être de 90 % par inhalation. La voie cutanée est secondaire. Le toluène passe la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel. Le mécanisme d'action du toluène pourrait passer par des altérations membranaires ou une action via les radicaux libres. Le toluène augmenterait la fonction de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA_A) atténuant le récepteur N-méthyl-D aspartate et activant les systèmes dopaminergiques et inhibant les canaux calciques sensibles au voltage.

3.2 Toxicologie aiguë

3.2.1 Études chez l'homme

Chez l'homme, la toxicité aiguë du toluène est relativement faible quelle que soit la voie d'exposition.

Par inhalation, des expositions comprises entre 281 et 562 mg.m⁻³ (73 et 147 ppm) induisent des maux de tête, des vertiges, une irritation des muqueuses et une somnolence (Echeverria *et al.*, 1989). Aux concentrations inférieures ou égales à 150 mg.m⁻³ (40 ppm), la survenue de ces symptômes est moins fréquente (Andersen *et al.*, 1983). Dans cette étude menée chez 16 volontaires, exposés 6 heures par jour, pendant 4 jours consécutifs, aux concentrations de 0 - 10 - 40 - 100 ppm (0 - 40 - 150 - 380 mg.m⁻³) aucun effet n'est observé à 10 et 40 ppm. A 100 ppm des effets neurologiques (sensation d'ivresse, mal de tête, étourdissement) ont été observés.

L'ingestion de 60 mL de toluène (625 mg.kg⁻¹) a entraîné la mort d'un homme de 51 ans dans les 30 minutes après l'ingestion (Ameno *et al.*, 1989). La cause probable de la mort est attribuée à une dépression sévère du système nerveux central.

Les troubles observés sont généralement réversibles dans les quelques heures suivant l'arrêt de l'exposition.

Des effets irritants oculaires sont observés pour des expositions de 7 h dès 281 mg.m⁻³ (75 ppm) chez le volontaire sain (Echeverria *et al.*, 1989).

Résumé : Chez l'homme la toxicité aiguë du toluène est modérée quelle que soit la voie d'exposition. Des effets irritants sont observés.

TOLUÈNE

3.2.2 Études chez l'animal

L'ensemble des doses et concentrations létales pour les différentes voies d'exposition sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Espèces	Durée (h)	CL ₅₀	Références
Inhalation			
Rat	1	> 100 mg.L ⁻¹	(Benignus, 1981)
Rat	6	22,0 - 23,5 mg.L ⁻¹	(Bonnet <i>et al.</i> , 1982)
Rat	6,5	45,8 mg.L ⁻¹	(Cameron <i>et al.</i> , 1938)
Rat	4	28,1 mg.L ⁻¹	(BASF, 1980)
Rat	4	12,5 - 28,8 mg.L ⁻¹	(Pozzani <i>et al.</i> , 1959)
Rat	4	33 mg.L ⁻¹	(Carpenter <i>et al.</i> , 1976)
Souris	6	24,0 - 27,9 mg.L ⁻¹	(Bonnet <i>et al.</i> , 1982)
Souris	6	26,0 mg.L ⁻¹	(Bonnet <i>et al.</i> , 1979)
Souris	7	19,9 mg.L ⁻¹	(Svirbely <i>et al.</i> , 1943)
Espèces	Durée (h)	DL ₅₀	Références
Voie orale			
Rat		7 500 mg.kg ⁻¹	(Smyth <i>et al.</i> , 1969)
Rat		5 900 mg.kg ⁻¹	(Ungvary <i>et al.</i> , 1982)
Rat		5 500 mg.kg ⁻¹	(Kimura <i>et al.</i> , 1971)
Rat		5 580 mg.kg ⁻¹	(Withey et Hall, 1975)
Rat		7 000 mg.kg ⁻¹	(Wolf <i>et al.</i> , 1956)
Voie cutanée			
Lapin		12 400 mg.kg ⁻¹	(Smyth <i>et al.</i> , 1969)
Voie intra-péritonéale			
Rat		1 600 mg.kg ⁻¹	(Fodor, 1972) ; (Ikeda et Ohtsuji, 1971) ; (Lundberg <i>et al.</i> , 1983)
Rat		1 330 - 1 640 mg.kg ⁻¹	(IUCLID, 1996)
Souris		2 159 mg.kg ⁻¹	(Koga et Ohmiya, 1978)

TOLUÈNE

Les effets observés par inhalation sont larmolement, rhinorée, polypnée, ataxie, agitation, perturbations de l'équilibre, incoordination motrice, narcose, salivation (pour les concentrations les plus élevées) et aussi modifications neurochimiques. Comme chez l'homme, ces effets sont réversibles.

Les effets hépatiques liés à l'exposition au toluène ont été investigués. L'exposition subaiguë par inhalation à des vapeurs de toluène, 4 heures par jour, pendant 7 jours, à des concentrations comprises entre 1 400 et 1 500 ppm (5 360 et 5 745 mg.m⁻³), induit chez le rat Wistar des altérations hépatiques visualisées par les marqueurs, protéines HSP et cytochrome P450 2E1 (Gotohda *et al.*, 2009).

Une exposition unique par voie orale, administrée par gavage, aux doses de 250 à 1 000 mg.kg⁻¹, induit des altérations de l'intégrité du système visuel mesurées par le test flash des potentiels évoqués (Dyer *et al.*, 1988). Une dépression statistiquement significative de l'amplitude du pic N3 est identifiée dès la dose de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹. De cette étude, un LOAEL de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été établi. Des expositions à 375 mg.m⁻³ (100 ppm), 3 heures par jour pendant 5 jours ou 4 heures chez le rat DA/HAN, induisent un nystagmus optocinétique¹ pouvant être à l'origine de vertiges (Hogie *et al.*, 2008).

Le toluène est un irritant cutané (Exxon, 1988), oculaire (Exxon, 1995 ; Guillot *et al.*, 1982b ; Sugai *et al.*, 1990) chez le lapin et respiratoire chez la souris (De Ceaurriz *et al.*, 1981 ; Muller et Greff, 1984 ; Nielsen et Alarie, 1982), pour des expositions à des concentrations élevées. Il n'est pas classé corrosif ou sensibilisant par l'Union Européenne.

Résumé : Chez l'animal, le toluène est faiblement toxique suite à des expositions aiguës : DL₅₀ comprises entre 5 500 à 7 500 mg.kg⁻¹ et CL₅₀ comprises entre 12,5 à 45,8 mg.L⁻¹ (3 262,5 à 11 954 ppm). Les principaux effets rapportés correspondent à des effets irritants locaux ou des effets neurologiques.

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)

3.3.1.1 Études chez l'homme

Effets neurologiques

A concentrations élevées, des effets neurologiques sévères comportant des dysfonctionnements cérébraux tels que tremblements, ataxie, ototoxicité, troubles de la mémoire ainsi qu'une atrophie du cervelet sont décrits.

¹ certains types de mouvements des yeux lorsque ces derniers sont soumis à des déplacements d'objets qui défilent dans un champ visuel.

TOLUÈNE

L'exposition professionnelle de type chronique aux solvants induit un syndrome psycho-organique (Arlie -Soborg, 1992). Deux études ont permis d'identifier la survenue de ce syndrome suite à des expositions au toluène, d'une part pour des expositions de 12 ans à des concentrations de 190 à 304 mg.m⁻³ (50 à 79 ppm) associées à des expositions antérieures pouvant atteindre 3 800 mg.m⁻³ (992 ppm) (Larsen et Leira, 1988), d'autre part pour des expositions moyennes de 43 et 157 mg.m⁻³ (11 et 41 ppm) pendant environ 29 ans (Orbaek et Nise, 1989). Les principaux symptômes associés sont une neurasthénie et une diminution des performances lors de tests psychomoteurs. Les études récentes confirment ces effets et soulignent l'importance de la durée de l'exposition comme facteur principal de survenue des effets rapportés (Herpin *et al.*, 2009).

Les études visant à identifier des diminutions des performances par des tests neuropsychologiques confirment les résultats obtenus dans le cas d'études de toxicité aiguë.

Les études réalisées en milieu professionnel montrent qu'une exposition chronique à des concentrations comprises entre 30 et 130 ppm (115 et 500 mg.m⁻³) induit entre autres des atteintes neurologiques (Abbate *et al.*, 1993 ; Boey *et al.*, 1997 ; Cavalleri *et al.*, 2000 ; Chouanière *et al.*, 2002 ; Eller *et al.*, 1999 ; Foo *et al.*, 1990 ; Gericke *et al.*, 2001 ; Murata *et al.*, 1993 ; Nakatsuka *et al.*, 1992 ; Neubert *et al.*, 2001 ; Shaper *et al.*, 2003 ; Vrca *et al.*, 1995 ; Zavalic *et al.*, 1998a ; Zavalic *et al.*, 1998b ; Zupanic *et al.*, 2002). Pour ces études, différents tests ont été utilisés : tests neurocomportementaux, auditifs, visuels,... Les principales altérations rapportées sont une altération du comportement, des potentiels évoqués auditifs et visuels, des paramètres électro-physiologiques, de la vision des couleurs ou de la vitesse critique de fusion². Ainsi, dans l'étude de Zavalic *et al.* (1998a), une augmentation, non statistiquement significative, de l'indice de confusion des couleurs est rapportée chez les salariés de la chaussure pour des expositions chroniques au toluène de 35 ppm (134 mg.m⁻³), les effets étant corrélés chez le groupe exposé à 132 ppm (498 mg.m⁻³). Une perte d'audition dans les hautes fréquences est notée après des expositions au toluène. Une LOAEC de 563 mg.m⁻³ (147 ppm) a été définie (Morata *et al.*, 1993). Les résultats des principales études sont rapportés dans le tableau ci-après. La méta-analyse de (Meyer-Baron, 2005) a porté sur 22 études (Antti-Poika *et al.*, 1985 ; Boey *et al.*, 1997 ; Cherry *et al.*, 1984 ; Cherry *et al.*, 1985 ; Chia *et al.*, 1987 ; Chouanière *et al.*, 2002 ; Deschamps *et al.*, 2001 ; Eller *et al.*, 1999 ; Foo *et al.*, 1993 ; Gericke *et al.*, 2001 ; Haenninen *et al.*, 1987 ; Iregren, 1982 ; Kang *et al.*, 2005 ; Kempe *et al.*, 1980 ; Larsen et Leira, 1988 ; Lee *et al.*, 1988 ; Morck *et al.*, 1988 ; Neubert *et al.*, 2001 ; Orbaek et Nise, 1989 ; Seeber *et al.*, 2004 ; Ukai *et al.*, 1993) mais seules 10 d'entre elles ont été retenue. Cette méta-analyse a montré que le toluène induisait une baisse des performances dans 5 des 6 tests neuropsychologiques explorant les domaines de l'attention et de la visualisation spatiale et de la compétence motrice pour des niveaux d'exposition compris entre 33 et 89 ppm (126 et 340 mg.m⁻³).

² la fréquence des stimuli lumineux à laquelle la sensation de papillotement fait place à une sensation de lumière continue.

TOLUÈNE

Principales études épidémiologiques rapportant des effets neurologiques (d'après US EPA, 2005a)

Auteurs (année)	Nombre d'ouvriers et durée de l'exposition	NOAEC (ppm)	LOAEC (ppm)	Tests pratiqués	Effets observés à la LOAEC (effet statistiquement significatif / au témoin)	Limites potentielles de l'étude
(Abbate <i>et al.</i> , 1993)	Témoins : n = 40 Exposés : n = 40 12-14 ans	non	97	Potentiels évoqués auditifs au niveau du tronc cérébral	28 % d'augmentation de délai de réponse pour l'onde I au cours des passages de 11 à 90 répétitions	Pas de données de variabilité de l'exposition Pas de prise en compte des nuisances sonores extras professionnelles
(Boey <i>et al.</i> , 1997)	Témoins : n = 29 Exposés : n = 29 4,9 ± 3,5 ans [1-13 ans]	non	91	Examen neuropsychologique	Altération de 30 % des réponses	Groupe témoin exposé au bruit de fond de 12 ppm de toluène Co-expositions possibles
(Cavalleri <i>et al.</i> , 2000)	Témoins : n = 16 Exposés : n = 33 9,75 ans	non	42	Perturbation de la vision des couleurs	Augmentation de 49 % de l'index total de confusion	Exposition estimée via l'excrétion urinaire du toluène mesurée sur la base des données précédentes permettant d'estimer la concentration atmosphérique en toluène à 42 ppm Co-expositions à d'autres solvants possibles

TOLUÈNE

Auteurs (année)	Nombre d'ouvriers et durée de l'exposition	NOAEC (ppm)	LOAEC (ppm)	Tests pratiqués	Effets observés à la LOAEC (effet statistiquement significatif / au témoin)	Limites potentielles de l'étude
(Eller <i>et al.</i> , 1999)	Témoins : n = 19 Expositions faible : n = 30 1-12 ans Exposition élevée : n = 49 > 12 ans	20	> 100	Examen neuropsychologique : apprentissage verbal et non-verbal et mémoire, fonction visuomotric e	Augmentation de 13 % du temps de réponse au test de Bourdon Wiersma sans augmentation du nombre d'erreur. 33 % de la population présentant des difficultés	Les niveaux d'exposition élevés correspondent à des expositions historiques au cours desquelles les niveaux d'exposition ont pu dépasser 100 ppm pendant 27 ans
(Foo <i>et al.</i> , 1990)	Témoins : n = 30 Exposés : n = 30 5,7 ans \pm 3,2 ans	non	88	Tests neurocomportementaux	Diminution de la réponse aux tests pouvant atteindre 51 à 63 %	Groupe témoin ont été exposés à 13 ppm pendant 2,5 \pm 3,2 ans
(Foo <i>et al.</i> , 1993)	Témoins : n = 30 Exposés : n = 30 5,7 ans \pm 3,3 ans	non	89	Tests neuro-comportementaux	Diminution statistiquement significative de la réponse aux tests.	
(Murata <i>et al.</i> , 1993)	Témoins : n = 10 Exposés : n = 10 11 ans [1-36 ans]	non	83	Examen électro-physiologique des nerfs moteurs et sensitifs	Diminution de 9 % pour les nerfs moteurs et de 6 % pour les nerfs sensitifs	Travailleurs exposés appariés en âge mais non en consommation d'alcool Co exposition à d'autres solvants possible

TOLUÈNE

Auteurs (année)	Nombre d'ouvriers et durée de l'exposition	NOAEC (ppm)	LOAEC (ppm)	Tests pratiqués	Effets observés à la LOAEC (effet statistiquement significatif / au témoin)	Limites potentielles de l'étude
(Nakatsuka <i>et al.</i> , 1992)	Témoins : n = 120 Exposés : n = 174 11 ans [1-36 ans]	44-48	non	Perturbation de la vision des couleurs	Aucun effet observé sur la vision des couleurs par les tests de Lantony et d'Ishihar	L'appariement des sujets exposés réalisé sur la base des effets plutôt sur les durées d'exposition Pas données de durée d'exposition
(Neubert <i>et al.</i> , 2001)	Témoins extérieur aux entreprises : n = 109 Témoins intérieur aux entreprises : n = 48 Exposés I : n = 316 Exposés II : n = 535 Exposés III : n = 308 Exposé IV : n = 65	39 (Exposé I)	81 (Exposé IV)	Tests psychophysiologiques et psychomoteurs	Diminution de 5 % de la vitesse critique de fusion ³	Exposition définie comme chronique mais la durée n'est pas précisée
(Vrca <i>et al.</i> , 1995)	Témoins : n = 59 Exposés : n = 49 21,4 ans ± 7,4 ans	non	40-60	Potentiels évoqués visuels	L'amplitude des potentiels évoqués est augmentée de 24 à 55 %	Les expositions sont estimées sur la base des concentrations urinaires en métabolites et en toluène dans le sang Co-expositions à d'autres solvants possibles

³ la fréquence des stimuli lumineux à laquelle la sensation de papillotement fait place à une sensation de lumière continue.

TOLUÈNE

Auteurs (année)	Nombre d'ouvriers et durée de l'exposition	NOAEC (ppm)	LOAEC (ppm)	Tests pratiqués	Effets observés à la LOAEC (effet statistiquement significatif / au témoin)	Limites potentielles de l'étude
(Zavalic <i>et al.</i> , 1998a)	Témoins : n = 90 Expositions faibles : n = 46 16,21 ± 6,1 ans Expositions élevées : n = 37 18,34 ± 6,03 ans	35	132	Evaluation des perturbations de la vision des couleurs	Augmentation de 10 à 14 % de la l'incidence de confusion des couleurs dans les groupes 1 et 2	Les résultats ont fait l'objet de plusieurs publications qui présentent des discordances entre elles Co-exposition aux autres solvants possible

Certains auteurs identifient des effets pour des expositions à des concentrations légèrement inférieures (Tanaka *et al.*, 2003). Dans cette étude, menée sur 20 travailleurs exposés à de faibles concentrations de toluène comprises entre 15,3 et 31,4 ppm (59 et 120 mg.m⁻³), les concentrations urinaires en acide hippurique ont été comparées aux concentrations atmosphériques en toluène et se sont révélées bien corrélées. Les atteintes du système nerveux central sont apparues associées aux expositions au toluène.

En revanche, les résultats de certaines études sont moins concluants du fait des tests utilisés et des faibles niveaux d'exposition rapportés (Seeber *et al.*, 2004).

Enfin, il a été mis en évidence que l'exposition combinée au toluène et au bruit, liée aux activités professionnelles, pouvait agir en synergie dans la perte d'audition des hautes fréquences (Schäper *et al.*, 2008).

Des études menées chez des individus exposés au toluène de manière chronique dans le cadre d'une consommation abusive ont permis d'identifier que le toluène altérait de manière préférentielle la substance blanche et les régions périventriculaire ou subcorticale. Toutefois, dans ce type de contexte, il s'agit très souvent de co-expositions par addictions multiples (Yücel *et al.*, 2008).

Effets hépatiques

L'atteinte hépatique n'est pas clairement établie : deux études réalisées chez des salariés donnent des résultats contradictoires. La première, réalisée par (Waldron *et al.*, 1982), ne retrouve pas de modification des niveaux d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase chez des hommes exposés professionnellement à 375 mg.m⁻³ (98 ppm).

TOLUÈNE

Effets rénaux

Aucune altération rénale n'est détectée pour une exposition professionnelle à 382 mg.m⁻³ (100 ppm) pendant 6,5 heures (Nielsen *et al.*, 1985) alors que dans certains cas d'expositions accidentelles ou chez les toxicomanes inhalant du toluène, à des concentrations plus élevées, surviennent des atteintes rénales (oligurie), myoglobinurie qui serait secondaire à une rhabdomyolyse⁴ (Reisin *et al.*, 1975) et des acidoses (Gerkin et Lo Vecchio, 1998 ; Goodwin, 1988 ; Jone et Wu, 1988 ; Meulenbelt *et al.*, 1990 ; Patel et Benjamin, 1986). Pour des expositions comprises entre 97 et 232 mg.m⁻³ (26-62 ppm), il n'y a pas d'élévation des marqueurs urinaires précoces des atteintes rénales glomérulaires (micro-albumine, N-acétyl D-glucosaminidase et alanine-aminopeptidase) mais une altération de la fonction identifiée par l'élévation de la clairance de la créatinine (Stengel *et al.*, 1998).

Effets cardiovasculaires

Il n'existe pas de données mentionnant des altérations des paramètres sanguins chez l'homme. Une légère augmentation de la pression systolique est observée pour des expositions professionnelles de 375 mg.m⁻³ (98 ppm) pendant 20 ans, alors que la pression diastolique demeure inchangée (Morck *et al.*, 1985).

Autres effets

Dans un contexte d'exposition professionnelle à un niveau de 300 mg.m⁻³ (78,3 ppm) une augmentation des phosphatases alcalines sériques est observée (Svensson *et al.*, 1992b).

Résumé : Chez l'homme, des expositions chroniques au toluène induisent des effets neurotoxiques sévères pour des expositions à des concentrations élevées. Aux concentrations rencontrées lors d'expositions professionnelles, des effets neurotoxiques surviennent pour des expositions comprises entre 30 et 130 ppm (115 et 500 mg.m⁻³) ; il s'agit de troubles du comportement, des altérations de la réponse au test des potentiels évoqués visuels ou de la vision des couleurs. Des effets hépatiques et rénaux sont parfois décrits.

⁴ Destruction du tissu des muscles striés, entraînant la libération dans le sang d'un pigment musculaire toxique, la myoglobine.

TOLUÈNE

3.3.1.2 Études chez l'animal

Inhalation

Effets neurologiques

Les nombreuses études pratiquées chez l'animal permettent de confirmer les effets observés chez l'homme. Ces effets correspondent à des effets neurotoxiques : une atteinte de l'hippocampe⁵, une modification des neurotransmetteurs et une ototoxicité. Cette dernière est rapportée pour des expositions aux concentrations comprises entre 700 et 1 500 ppm (2 681 et 5 745 mg.m⁻³) (Campo *et al.*, 1997 ; Johnson et Canlon, 1994 ; Lataye et Campo, 1997 ; Lataye *et al.*, 1999 ; Loquet *et al.*, 1999 ; McWilliams *et al.*, 2000 ; Pryor *et al.*, 1984).

Des rats mâles exposés au toluène aux concentrations de 0 - 40 - 80 - 160 - 320 ppm (0 - 153 - 306 - 612 - 1 225 mg.m⁻³), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines, suivis par une période de post-exposition de 29-40 jours, présentent une diminution du poids du cerveau au niveau du putamen et des zones sous-corticales limbiques aux concentrations de 80 ppm (306 mg.m⁻³) et au-delà (Hillefors-Berglund *et al.*, 1995).

Chez la souris, des expositions sub-chroniques à des concentrations élevées de toluène de 0 - 1 000 - 3 600 - 6 000 ppm (0 - 3 830 - 13 800 - 22 980 mg.m⁻³) 30 minutes par jour pendant 40 jours, induisent une altération des performances, suggérant un impact sur les fonctions cognitives et psychomotrices (Bowen et McDonald, 2008). Pour des expositions au toluène à des niveaux plus faibles de l'ordre de 40 ppm (153 mg.m⁻³), 104 heures par semaine, pendant 16 semaines chez des rats Sprague-Dawley, il a été montré des altérations neurocomportementales et neurochimiques induisant une narcose, une diminution de l'activité d'apprentissage et des altérations des transmissions de dopamine et de sérotonine (Berenguer *et al.*, 2003 ; Berenguer *et al.*, 2004).

L'inhalation chronique de toluène à une concentration de 500 mg.m⁻³ chez le rat, 4 heures par jour, 5 jours par semaine pendant un mois, augmente l'activité de l'enzyme glutathion peroxydase dans les tissus cérébraux, ce qui témoigne de la libération accrue de radicaux libres et de l'augmentation du phénomène de peroxydation lipidique (Burmistrov *et al.*, 2001).

Effets immunologiques

Une étude de toxicité sub-chronique par inhalation a été menée chez des souris C3H, exposés à 0 ou 50 ppm (0 ou 190 mg.m⁻³), 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 6 ou 12 semaines (Fujimaki *et al.*, 2007). A la dose de 50 ppm, il est observé une augmentation significative du nombre total de lymphocytes et de macrophages dans le liquide de lavage

⁵ L'hippocampe est la zone du système limbique du cerveau particulièrement associée à l'apprentissage et à la mémoire.

TOLUÈNE

broncho-alvéolaire. Une diminution significative de la production d'interféron-gamma et de substance P est constatée. L'augmentation de la production de neurotrophine-3 dans le fluide broncho-alvéolaire n'a été constatée que lors de l'exposition pendant 12 semaines. Cette étude suggère qu'une exposition à long terme au toluène module la réponse inflammatoire des voies aériennes via une signalisation neurologique.

Une interaction entre les systèmes immunitaire et neurologique est probable au niveau de l'hippocampe via les neurotrophines et leurs récepteurs (Win-Shwe et Fujimaki, 2010). Des expositions à de relativement faibles niveaux de toluène pourraient altérer les fonctions de l'hippocampe en modulant les gènes dépendant des neurotrophines et leurs signaux. Il a été montré que cette stimulation allergique diminue le seuil de sensibilité au toluène chez une espèce de souris particulièrement sensible, C3H/HeN (Win-Shwe et Fujimaki, 2010). Une autre étude menée chez la même espèce de souris a montré que la modification des biomarqueurs de l'immunité non-spécifique était dépendante du stade de développement lors de la période d'exposition : au cours de la gestation, chez le jeune (2 ou 8 jours après la gestation) (Win-Shwe *et al.*, 2012).

Effets rénaux et autres effets

Des rats F344/N et des souris B6C3F1 ont été exposés à des concentrations de 0 - 100 - 625 - 1 250 - 2 500 - 3 000 ppm de toluène, 6,5 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 14 semaines et à des concentrations de 0 - 600 - 1 200 ppm de toluène, 6,5 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 ans (Huff, 1990). Chez le rat, aux concentrations élevées supérieures à 1 250 ppm (4 688 mg.m⁻³), une diminution du nombre des leucocytes de 12 à 18 % est observée ainsi que des augmentations relatives des poids de certains organes (reins, foie, cerveau, cœur, poumons et testicules). Les études de 15 semaines et 2 ans du NTP (Huff, 1990) rapportent des érosions de l'épithélium olfactif et une dégénérescence de l'épithélium nasal pour les expositions à des concentrations de 600 et 1 200 ppm (2 250 et 4 500 mg.m⁻³) et une augmentation non statistiquement significative des ulcères du pré-estomac (portion aglandulaire de l'estomac des rongeurs) chez les mâles aux deux concentrations. Une augmentation des néphropathies est également rapportée pour la concentration la plus élevée (1 200 ppm ou 4 500 mg.m⁻³). Chez la souris, des altérations relatives du poids des poumons sont observées dès 100 ppm (375 mg.m⁻³) et à des concentrations supérieures pour les autres organes (reins, foie).

Voie orale

Chez des souris, exposées par voie orale au toluène à des doses de 5 à 105 mg.kg⁻¹.j⁻¹ dans l'eau de boisson pendant 28 jours, une augmentation significative des neurotransmetteurs monoamines (norépinéphrine, dopamine et sérotonine) est mesurée pour toutes les doses. De cette étude, un LOAEL de 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est défini (Hsieh *et al.*, 1990).

Une étude de toxicité sub-chronique a été menée par gavage chez le rat F-344 (NTP, 1990). Des groupes de 10 rats (par sexe et par groupe) ont reçu du toluène dans de l'huile de maïs aux doses de 0 - 312 - 625 - 1 250 - 2 500 - 5 000 mg.kg⁻¹, 5 jours par semaine pendant

TOLUÈNE

13 semaines. Les doses de toluène ajustées à 7 j par semaine sont de 0 - 223 - 446 - 893 - 1 786 - 3 571 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Tous les animaux exposés à la dose de 3 571 mg.kg⁻¹.j⁻¹ sont morts au cours de la première semaine et ont été éliminés de la suite de l'étude. Une mortalité importante est également observée chez les animaux exposés à la dose de 1 786 mg.kg⁻¹.j⁻¹. De nombreux effets toxiques sont rapportés à la dose de 1 786 mg.kg⁻¹.j⁻¹ correspondant à des états de prostration, d'hypoactivité, d'ataxie, de piloérection, de larmoiement, d'hypersalivation et de tremblements corporels. Une diminution du poids corporel des mâles est la seule altération significative (p<0,05) rapportée à cette dose. Il n'y a pas d'altération des paramètres hématologiques ou urinaires. Certaines modifications des paramètres biochimiques sont cependant rapportées : augmentation significative (p<0,05) de la glutamo-oxaloacétique transaminase sérique (SGOT) chez les mâles exposés à la dose de 1 786 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et une augmentation de l'activité cholinestérase chez les femelles exposées à la même dose. Différentes altérations pathologiques et des modifications du poids du foie, des reins, du cerveau et de la vessie sont observées. Chez les mâles, les poids relatifs et absolus du foie et des reins sont significativement (p<0,05) augmentés dès la dose de 446 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Des anomalies histopathologiques hépatiques (hypertrophie hépatocellulaire) à la dose de 1 786 mg.kg⁻¹.j⁻¹, rénales (néphrose et altérations de l'épithélium tubulaire), cérébrale (minéralisation focalisées et nécroses neuronales) et de la vessie (hémorragies musculaires) sont rapportées. Aucune inclusion hyaline n'est observée au niveau tubulaire proximal. De cette étude, un NOAEL de 223 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est déterminé ainsi qu'un LOAEL de 446 mg.kg⁻¹.j⁻¹ basé sur les modifications pondérales hépatiques et rénales chez le rat mâle.

L'exposition de rats âgés de 1, 4, 12 et 24 mois à des doses de toluène de l'ordre de 1 000 mg.kg⁻¹.sem⁻¹, a montré une influence de l'âge sur l'augmentation de la susceptibilité et de la variabilité de l'activité motrice pour des expositions par voie orale (MacPhail *et al.*, 2012).

Chez la souris B6C3F1, des doses de 0 - 312 - 625 - 1 250 - 2 500 - 5 000 mg.kg⁻¹ de toluène dans l'huile de maïs ont été administrées par gavage pendant 13 semaines (Huff, 1990). Toutes les souris meurent à la dose la plus élevée et une forte mortalité survient également à la dose de 1 250 mg.kg⁻¹. Une augmentation statistiquement significative du poids relatif du foie des mâles est décrite aux doses de 1 250 et 2 500 mg.kg⁻¹ ainsi qu'une augmentation statistiquement significative du poids relatif et absolu du foie des femelles aux doses de 312 mg.kg⁻¹. Une augmentation des poids relatifs du cerveau et des testicules et du poids absolu des reins est observée chez les mâles à 5 000 mg.kg⁻¹.

Résumé : Chez l'animal, les effets rapportés confirment ceux décrits chez l'homme pour des expositions par inhalation. Pour les expositions par voie orale, le toluène induit des effets neurologiques, des altérations du poids du foie, des reins, du cerveau et associées à des altérations histopathologiques hépatiques et rénales.

TOLUÈNE

Effets systémiques

Tableau 4 : Synthèse des taux d'absorption et organes cibles en fonction des voies d'exposition

Substance Chimique (n° CAS)	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
Toluène (108-88-3)	Inhalation	50 %	90 %	SNC ¹	Reins -Foie
	Ingestion	100 %	99 %	SNC	Reins -Foie
	Cutanée	1 %	faible	peau	ND

¹ : Système nerveux central

3.3.2 Effets cancérogènes

3.3.2.1 Études principales

Peu d'études ont évalué la cancérogénicité du toluène tant chez l'homme que chez l'animal.

3.3.2.2 Études chez l'homme

L'IARC (1999) rapporte 8 études notant la présence de toluène au niveau des expositions dont une seule correspond à une exposition majoritaire au toluène. Cette étude épidémiologique a porté sur une cohorte suédoise de 1 020 salariés de la rotogravure exposés principalement au toluène, pendant un minimum de 3 mois, au cours de la période 1925 à 1985 (Svensson *et al.*, 1990). Elle a été réalisée dans 8 usines, les niveaux d'exposition sont documentés depuis 1943 pour l'une d'entre elles et depuis 1969 pour les autres. D'après ces données d'exposition et les concentrations, mesurées de toluène dans le sang et dans les graisses sous cutanées, les niveaux moyens d'exposition ont été estimés à environ 450 ppm (1 700 mg.m⁻³) dans les années 40 et 50 et de l'ordre de 30 ppm (113 mg.m⁻³) depuis le milieu des années 80. De plus, l'exposition concomitante au benzène est considérée comme ayant cessé au début des années 60. Cette étude montre un excès de mortalité pour l'ensemble des cancers SMR de 1,4 (95 %, IC : 1,0-1,9). Un excès de risque est observé pour les cancers du tractus respiratoire SMR de 1,4 (95 %, IC : 0,7-2,5), de l'estomac SMR : 2,7 (95 %, IC : 1,1-5,6) ou colorectaux SMR de 2,2 (95 %, IC : 0,9-4,5). Il n'existe pas d'excès de risque pour les cancers du système urinaire, les leucémies, les lymphomes ou les myélomes.

En 2005, l'US EPA considère que les études chez l'homme ne permettent pas de conclure.

TOLUÈNE

3.3.2.3 Études chez l'animal

Inhalation

Une étude a été menée chez les rats Fischer F344 (120 mâles et 120 femelles) exposés par inhalation à des concentrations de 0 - 112 - 375 - 1 125 mg.m⁻³ (0 - 30 - 100 - 300 ppm) de toluène, 6,5 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 24 mois (Gibson et Hardisty, 1983). Aucun signe clinique n'a été observé lors de l'exposition et aucune altération pathologique ou histopathologique n'a été relevée. Dans cette étude, il semblerait que les niveaux d'exposition retenus soient trop faibles pour mener à bien une étude de cancérogenèse.

Deux études de cancérogenèse de 2 ans (rat et souris) pour des expositions par inhalation au toluène jusqu'à des concentrations de 1 200 ppm (4 600 mg.m⁻³), 6,5 heures par jour 5 jours par semaine (Huff, 2003 ; NTP, 1990) montrent qu'il n'y a pas d'effet observé chez le rat. En revanche, chez la souris, des adénomes non malins de la *pars intermedia* de l'hypophyse (type de tumeur très rare) sont retrouvés chez les femelles quelle que soit la concentration (460, 2 298, 4 598 mg.m⁻³) (120, 600, 1 200 ppm) et chez les mâles pour la plus forte concentration (4 598 mg.m⁻³ soit 1 200 ppm). Un seul adénome a été observé dans chacun des lots.

Voie orale

Une augmentation significative de l'incidence des tumeurs mammaires et des tumeurs malignes hématoréticulaires a été observée chez un lot de 80 rats Sprague-Dawley mâles exposés à 500 mg.kg⁻¹ de toluène par gavage en une fois 4 à 5 jours par semaine pendant 104 semaines (Maltoni *et al.*, 1983 ; Maltoni *et al.*, 1985).

Voie cutanée

Chez la souris, une exposition a été pratiquée par voie cutanée au toluène, 2 fois par semaine, à un volume de 50 µL sur une surface de 1 cm² au niveau de la région interscapulaire rasée du dos de 50 mâles pendant toute leur vie (Broddle *et al.*, 1996). Cette exposition montre la survenue d'irritations cutanées et le développement de tumeurs. La différence statistique de l'incidence des tumeurs est juste en dessous du seuil de significativité (p = 0,055).

3.3.2.4 Classification

L'Union Européenne

Le toluène a été examiné mais n'a pas été classée cancérigène (JOCE, 2008).

CIRC - IARC

Groupe 3 : l'agent ne peut être classé pour sa cancérogénicité pour l'homme (IARC, 1999).

TOLUÈNE

US EPA (IRIS)

Le toluène n'est plus classé par manque de données (US EPA, 2005).

Résumé : Il existe peu de données relatives aux effets cancérigènes du toluène aussi bien chez l'homme que chez l'animal et les rares données disponibles ne révèlent aucun développement de tumeurs néoplasiques ou de survenue de tumeurs. L'IARC classe le toluène en groupe 3, il n'est pas classé par l'US EPA et l'UE.

3.3.3 Caractère génotoxique

3.3.3.1 Études principales

Les nombreux essais réalisés sur *Salmonella typhimurium* se sont révélés négatifs même ceux utilisant les techniques de pré-incubation (EU, 2003). Les études de mutation génique, d'échanges de chromatides sœurs, de micronoyaux et réparation d'ADN se sont toutes révélées négatives *in vitro* et *in vivo* pour des concentrations non cytotoxiques. Le toluène n'est donc ni mutagène ni génotoxique pour les modèles animaux testés aussi bien *in vitro* que *in vivo*. Certaines études sur les lymphocytes sanguins périphériques se sont révélées équivoques chez l'homme mais il est difficile, dans ses études, de différencier la part imputable au toluène de celle des autres solvants présents (EU, 2003). Une étude menée *in vitro* sur une lignée de cellules de l'épithélium pulmonaire humain (A549) exposées pendant une heure à 0,25 ppmv montre la survenue de dommages sur l'ADN mesurés par le test des comètes (Pariselli *et al.*, 2009). Ces dommages sont réparés dans les 24 heures suivant l'exposition.

En l'absence d'effets cancérigènes et mutagènes, le toluène est considéré comme une substance à effet à seuil.

3.3.3.2 Classification par l'Union Européenne

Le toluène a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé (JOCE, 2008).

Résumé : Le toluène n'est ni mutagène ni génotoxique chez l'animal, les résultats sur cellules humaines sont équivoques, l'UE ne l'a pas classé.

TOLUÈNE

3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement

3.3.4.1 Effets sur la reproduction

3.3.4.1.1 Études chez l'homme

L'impact du toluène sur les concentrations plasmatiques de FSH (hormone folliculo-stimulante), LH (hormone lutéotrope) et testostérone a été évaluée chez 262 hommes employés dans deux usines de l'industrie de la photographie au Danemark (Morck *et al.*, 1988). Les résultats de cette étude sont difficilement exploitables en raison de l'absence de groupe témoin.

Deux études cas témoin menées dans 2 industries suédoises (impression en héliogravure) montrent l'influence du toluène sur les niveaux des hormones de LH, FSH et de testostérone lors d'expositions professionnelles à des concentrations de 36 ppm (138 mg.m⁻³) (valeur moyenne) ou comprises entre 5 et 45 ppm (19 et 172 mg.m⁻³) (Svensson *et al.*, 1992a ; Svensson *et al.*, 1992b). Ces résultats montrent que le toluène à faible dose induit un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une diminution secondaire de la sécrétion de testostérone. Une action du toluène sur les mécanismes de la régulation endocrine est donc possible mais ne permet pas l'établissement d'une relation dose-effet.

Aucune étude relative à la qualité du sperme n'est disponible. Toutefois, les études de fertilité ne rapportent aucun effet pour des expositions comprises entre 10 et 200 ppm (38,3 et 766 mg.m⁻³) (Plenge-Bonig et Karmaus, 1999).

Chez la femme, le toluène n'induit pas de troubles menstruels (Ng *et al.*, 1992a) pour des expositions moyennes de 88 ppm (337 mg.m⁻³), comprises entre 50 et 150 ppm soit 191,5 et 574,5 mg.m⁻³. Il semblerait, cependant, que des expositions quotidiennes à de faibles niveaux (< 10 mg.m⁻³) de toluène puissent induire une diminution de la fertilité chez la femme (Plenge-Bonig et Karmaus, 1999). Toutefois, il n'est pas exclu que d'autres facteurs d'exposition tels que le bruit ou le stress puissent également être impliqués dans les phénomènes observés.

Chez les salariées exposées au toluène, il a été montré une augmentation du risque d'avortement spontané pour des niveaux d'exposition de l'ordre de 50 à 150 ppm (191,5 à 574,5 mg.m⁻³) (Ng *et al.*, 1992b ; Taskinen *et al.*, 1994).

Résumé : Si des effets sur la fertilité sont rapportés chez l'homme lors de l'exposition au toluène, ils ne permettent pas d'établir un lien causal fort.

3.3.4.1.2 Études chez l'animal

Chez la souris, le toluène passe la barrière placentaire : les concentrations chez les fœtus peuvent atteindre 75 % de celle mesurée dans le sang maternel (Ungvary *et al.*, 1982). Le

TOLUÈNE

toluène se retrouve aussi dans le lait maternel à des concentrations 5 fois supérieures à celles mesurées dans le sang maternel (Da-Silva *et al.*, 1991).

Il existe peu d'études sur la fertilité disponibles chez l'animal. Les études de fertilité chez le rat montrent l'absence d'effet pour des expositions à des concentrations de 2 000 ppm (7 500 mg.m⁻³) (API, 1985 ; Thiel et Chahoud, 1997).

De même, une exposition de 15 semaines, par inhalation, chez le rat ne montre pas de modifications de la morphologie des spermatozoïdes chez le mâle, ni de la cytologie vaginale, chez la femelle, pour des expositions de 383, 2 394 et 4 787 mg.m⁻³ (100, 625 et 1 250 ppm), 6,5 heures par jour, 5 jours par semaine (Huff, 1990).

Cependant, une autre étude plus complète est disponible chez le rat Sprague Dawley (Ono *et al.*, 1996). Les mâles sont exposés pendant 90 jours dont 60 jours avant l'accouplement. Les femelles sont exposées pendant 14 jours avant l'accouplement puis jusqu'au 7^{ème} jour de la gestation. Les animaux ont été exposés 6 heures par jour à des concentrations de 600 et 2 000 ppm (2 300 et 7 500 mg.m⁻³) de toluène, à 98 % de pureté. Il n'y a pas d'altération des poids des femelles témoins ou exposées. Les femelles sont chacune accouplées avec un mâle exposé à la même dose. A 2 000 ppm (7 500 mg.m⁻³), la mortalité foétale est plus élevée que chez les témoins ainsi que le nombre de mères porteuses de foetus mort. Chez les mâles, exposés à 2 000 ppm (7 500 mg.m⁻³), l'augmentation du poids des reins est accompagnée d'une altération basophile, d'une nécrose tubulaire et d'une diminution du poids du thymus. Les poids relatifs et absolus de l'épididyme sont diminués à 2 000 ppm (7 500 mg.m⁻³). Il n'y a pas d'altération histopathologique des testicules et de l'épididyme. Le nombre de cellules spermatogéniques aux 3 stades (spermatogonie, spermatocyte I, spermatides) n'est pas altéré. Le nombre de spermatozoïdes est significativement diminué (20 à 25 %) à 2 000 ppm (7 500 mg.m⁻³).

L'étude de Thiel et Chambon (1997) montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les lots témoins et traités à l'exception de l'indice de fertilité qui est statistiquement augmenté pour le lot exposé à 600 ppm (2 300 mg.m⁻³). Il n'y a pas de relation dose-effet rapportée.

Une étude récente, menée chez le rat Long-Evans, montre une probable diminution de la synthèse et de la sécrétion de testostérone, par une diminution statistiquement significative de l'ARN messager de bêta 3-hydroxystéroïde désydrégénase (Tsukahara *et al.*, 2009).

Résumé : Chez le rat, les principaux effets correspondent à une altération des cellules de la reproduction survient pour des expositions à 2 000 ppm (7 500 mg.m⁻³).

TOLUÈNE

3.3.4.2 Effets sur le développement

3.3.4.2.1 Études chez l'homme

Une revue de la littérature (Bukowski, 2001) montre qu'il existe très peu d'études relatives aux effets du toluène sur le développement suite à des expositions en milieu professionnel. Les principaux effets rapportés sont une augmentation des avortements spontanés pour des niveaux d'exposition de l'ordre de 50 à 150 ppm (191,5 à 574,5 mg.m⁻³) (Axelsson et Rylander, 1982 ; Ng *et al.*, 1992b ; Taskinen *et al.*, 1994) et des malformations congénitales (McDonald et Lavoie, 1987 ; Taskinen et Anttila, 1989). Ces études sont difficilement exploitables compte tenu de l'exposition à d'autres polluants, du nombre restreint d'individus impliqués dans l'étude et des faibles niveaux d'exposition. L'étude de Ng *et al.* (1992b), bien que plus complète reste de qualité scientifique discutable. Il s'agit d'une étude transversale réalisée dans une manufacture de matériel radiophonique de Singapour, portant sur 86 employées, dont 55 femmes fortement exposées et 31 faiblement exposées. Une augmentation significative des taux d'avortements spontanés entre les semaines 12 et 28 de la gestation est rapportée chez les femmes fortement exposées au toluène (88 ppm soit 337 mg.m⁻³). Même si les résultats de ces études sont difficiles à interpréter, une exposition professionnelle au toluène chez les mères pourrait induire des déficits cognitifs chez les enfants (Grandjean et Landrigan, 2006).

Par ailleurs, les principaux effets rapportés sont des effets tératogènes essentiellement au niveau du système nerveux central (Arnold *et al.*, 1994 ; Pearson *et al.*, 1994).

3.3.4.2.2 Études chez l'animal

La majorité de ces études correspond à des expositions pratiquées par inhalation chez le rat.

Exposition par inhalation

Chez le rat, l'exposition au toluène ne semble pas induire de malformations chez les fœtus sauf à des concentrations élevées compatibles avec celles retrouvées dans les utilisations abusives chez la femme enceinte soit 8 000 - 12 000 - 16 000 ppm (30 640 - 45 960 - 61 280 mg.m⁻³) 30 minutes 2 fois par jour, du 8^{ème} au 20^{ème} jour de gestation (Bowen *et al.*, 2009). A des niveaux d'exposition communément rencontrés, le toluène serait à l'origine de diminution de poids à la naissance, de retard de développement post-natal et d'altération du comportement (EU, 2003).

Une étude combinée de fertilité et de tératogénicité sur deux générations de rats exposés aux concentrations de 375, 1 875 ou 7 500 mg.m⁻³ (98, 490 ou 1 957 ppm) 6 heures par jour, 7 jours par semaine montre une diminution du poids corporel des fœtus et des nouveau-nés et un retard d'ossification à la concentration la plus élevée (API, 1985). La toxicité maternelle est faible à ce niveau d'exposition, il est donc possible de définir une NOAEC de 1 875 mg.m⁻³ (490 ppm) pour la toxicité du développement.

TOLUÈNE

Des expositions à 375 ou 1 500 mg.m⁻³ (98 ou 391,5 ppm), par inhalation, chez la rate pendant la période de gestation, montrent l'absence de toxicité maternelle, de modification du sex-ratio chez les fœtus, d'embryo-toxicité, de retard pondéral foetal ou d'effet sur le développement (API, 1978). A partir de cette étude, il est donc possible de définir une NOAEC de 1 500 mg.m⁻³ (391,5 ppm).

Diminution du poids de naissance et retard du développement

Une diminution du poids des fœtus, du poids à la naissance et un retard du développement post-natal est rapporté par plusieurs études (Hass *et al.*, 1999 ; Hougaard *et al.*, 1999 ; Huntingdon Research Centre, 1992a, 1992b ; Ono *et al.*, 1995 ; Thiel et Chahoud, 1997). Les LOAEC proposées sont de l'ordre de 1 000 à 2 000 ppm (3 750 à 7 500 mg.m⁻³) et les NOAEC sont comprises entre 400 et 750 ppm (1 500 et 2 872 mg.m⁻³).

Une étude a été pratiquée chez la rate pendant la période de gestation pour des expositions à 937, 2 815, 5 625 ou 11 250 mg.m⁻³ (245, 735, 1 468 ou 2 936 ppm) (Huntingdon Research Centre, 1992a). A 11 250 mg.m⁻³, de nombreux effets toxiques sont observés chez les mères exposées (tremblements de membres, mouvements incontrôlés, larmolements, polypnée, hypersalivation, nystagmus⁶). Une diminution du poids corporel des fœtus et une augmentation du nombre total de malformations sont observées à partir de 5 625 mg.m⁻³ (1 468 ppm).

Une étude sur deux générations a été menée chez le rat Sprague Dawley (mâles et femelles), exposé à des concentrations de toluène (à 99,9 % de pureté) de 0 - 100 - 500 - 2 000 ppm (soit 0 - 375 - 1 875 - 7 500 mg.m⁻³), 6 heures par jour, 7 jours par semaine (Roberts *et al.*, 2003). Aucun effet sur la fertilité, la fonction de reproduction, le comportement des mères et des jeunes au cours de la période de lactation chez les femelles et les mâles de la première génération n'est observé mais une inhibition de la croissance des jeunes des générations F1 et F2, exposés à 2 000 ppm (7 500 mg.m⁻³) est mise en évidence. Le poids des jeunes des générations F1 et F2 est diminué de manière statistiquement significative lors de l'exposition via le lait maternel.

Une deuxième étude a été réalisée chez le rat Sprague Dawley, par exposition corps entier au toluène (pureté 99,9 %) du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation, à des concentrations de 0 - 250 - 750 - 1 500 - 3 000 ppm (0 - 938 - 2 812 - 5 625 - 11 250 mg.m⁻³) 6 h/j (Roberts *et al.*, 2007). Des signes de toxicité sont rapportés chez les mères (ataxie, hypersensibilité, augmentation de la consommation d'eau, diminution de la consommation de nourriture) à 3 000 ppm et dans une moindre mesure à 1 500 ppm. Les effets sur les fœtus correspondent à une réduction de la taille de la portée pour une exposition à 3 000 ppm et une diminution du poids moyen des fœtus à 1 500 et 3 000 ppm. Des réductions et des absences d'ossification sont également rapportées à ces deux concentrations. Une diminution des poids moyens des fœtus est également observée à 250 ppm mais pas à 750 ppm. Aucune relation dose effet n'a

⁶ Succession de mouvements rythmiques des globes oculaires, linéaires ou rotatoires.

TOLUÈNE

pu être établie et les effets relatifs aux deux concentrations sur l'ossification ne sont pas statistiquement significatifs.

Une autre étude a été menée chez des rates Wistar gestantes exposées à 0 - 300 - 600 - 1 000 - 1 200 ppm (1 131, 2 262, 3 830 et 4 524 mg.m⁻³) de toluène à 99 % de pureté, 6 heures par jour, 7 jours par semaine, du 9^{ème} jour au 21^{ème} jour de la gestation (Thiel et Chahoud, 1997). Une diminution non statistiquement significative de la croissance pondérale maternelle est rapportée pour les expositions à 1 000 et 1 200 ppm (3 830 et 4 600 mg.m⁻³), pour les animaux de la génération P. Une diminution non statistiquement significative de la taille des portées est mentionnée chez les rates exposées à 1 200 ppm (4 600 mg.m⁻³) ainsi qu'une augmentation de la mortalité chez les jeunes non sevrés. Les poids des jeunes de la génération F1 sont plus faibles chez les rates exposées à 1 000 et 1 200 ppm (3 830 et 4 600 mg.m⁻³) que chez ceux des lots témoins. Le développement au cours de la période de lactation (déploiement du pavillon auriculaire, poussée dentaire et ouverture des yeux) et le réflexe d'ontogenèse sont similaires dans les différents groupes, excepté pour le groupe exposé à 1 200 ppm (4 600 mg.m⁻³) où la poussée dentaire est légèrement retardée. Un retard de l'ouverture vaginale d'au moins 5 jours est rapporté chez les deux groupes exposés à 1 000 et 1 200 ppm (3 830 et 4 600 mg.m⁻³). Il n'y a pas d'altération significative de l'activité spontanée à 24 heures ni de retard d'apprentissage. A partir de cette étude une NOAEC de 2 262 mg.m⁻³ (600 ppm) et une LOAEC de 3 830 mg.m⁻³ (1000 ppm) sont définies.

Troubles du comportement

Des altérations du comportement ont été rapportées chez des rats exposés au toluène pendant la période de développement du cerveau (Hass *et al.*, 1999 ; Hougaard *et al.*, 1999). Chez le rat Wistar exposé, 6 heures par jour, du 7^{ème} au 20^{ème} jour de la gestation à la concentration de 0 ou 1 800 ppm (4 600 mg.m⁻³), les mesures de la fonction auditive montrent une diminution statistiquement significative chez le jeune mâle (Hougaard *et al.*, 1999). Une diminution statistiquement significative de la fonction cognitive a été mesurée au moyen du test « Morris water maze » chez les rats des deux sexes mais les effets mesurés sont plus marqués chez les femelles. Dans une autre étude, des rats femelles Wistar ont été exposés au toluène aux concentrations de 0 - 1 200 ppm (0 - 4 600 mg.m⁻³), 6 heures par jour, du 7^{ème} jour de la gestation au 18^{ème} jour après la naissance : une altération de la fonction cognitive, évaluée au moyen du test « Morris water maze », est rapportée chez les jeunes femelles âgées de 3,5 mois (Hass *et al.*, 1999).

Un phénomène d'apoptose neuro-dégénérative de la couche des grains du cervelet est observé chez les jeunes mâles, nés de femelles rats gestantes exposées, 6 heures par jour du 7^{ème} jour de la gestation au 18^{ème} jour après la naissance à 1 200 ppm (4 600 mg.m⁻³) et 1 800 ppm (6 900 mg.m⁻³) (Dalgaard *et al.*, 2001). Chez ces jeunes, le toluène induit de manière statistiquement significative une apoptose du cervelet (partie du cortex cérébelleux) au 21^{ème} jour après la naissance. Ce phénomène n'est pas retrouvé aux autres temps d'investigation (11 et 90^{ème} jour après la naissance).

TOLUÈNE

Il existe très peu d'études chez la souris. Des signes de fœtotoxicité (altération du nombre de côtes) sont rapportés chez la souris CD-1 exposée à 400 ppm (1 500 mg.m⁻³) 7 jours par semaine, du 7^{ème} au 16^{ème} jour de la gestation (Courtney *et al.*, 1986). Ces effets ne sont pas retrouvés à 200 ppm (750 mg.m⁻³). Une diminution du poids de naissance, une diminution de la croissance pondérale post-natale ainsi qu'un retard d'acquisition des réflexes en l'absence de toxicité maternelle ont été rapportés pour des expositions à 2 000 ppm (7 500 mg.m⁻³) de toluène, pendant 60 minutes, pratiquées 3 fois par jour du 12^{ème} au 17^{ème} jour de la gestation (Jones et Balster, 1997). Aucun effet n'est observé pour une exposition à 400 ppm (1 520 mg.m⁻³). De cette étude, une LOAEC de 2 000 ppm (7 660 mg.m⁻³) est définie pour la toxicité du développement.

Les seules études disponibles chez le lapin (Chbb HM) sont difficilement exploitables en l'absence de toxicité maternelle à la plus forte dose retenue (BASF, 1989 ; Klimisch *et al.*, 1992). Klimisch *et al.* (1992) ont montré un retard de développement du squelette dès les doses de 100 ou 300 ppm (383 ou 1 150 mg.m⁻³) pour des expositions au toluène, 6 heures par jour, du 6^{ème} au 18^{ème} jour après l'insémination. L'étude réalisée par BASF (1989) montre une altération des carotides aux concentrations de 100 et 500 ppm (375 et 1 875 mg.m⁻³), 6 heures par jour, du 6^{ème} au 18^{ème} jour après l'insémination mais aucune anomalie du squelette n'a pu être décelée.

Exposition Voie orale

Les rares études disponibles pour des expositions par voie orale, sont des études incomplètes car réalisées sur une seule dose, avec un nombre d'animaux insuffisant pour lesquelles les résultats sont difficilement exploitables (Gospe *et al.*, 1994 ; Gospe *et al.*, 1996 ; Gospe et Zhou, 1998 ; Gospe et Zhou, 2000 ; Kostas et Hotchin, 1981). Les fœtus présentent une diminution pondérale, des retards d'ossification, des cerveaux de petite taille et un défaut de myélinisation lors d'expositions au toluène par gavage à la dose de 520 ou 650 mg.kg⁻¹.j⁻¹, en solution dans l'huile de maïs, du 6^{ème} au 19^{ème} jour de la gestation.

3.3.4.3 Classification par l'Union Européenne

Le toluène a été classé par l'Union Européenne en catégorie 2 « substance préoccupante pour la fertilité dans l'espèce humaine ou pour l'homme en raison d'effets toxiques possible sur le développement » (UE, 2008).

Résumé : Les données, chez l'homme ainsi que celles chez l'animal, semblent mettre en évidence un retard du développement qui se manifeste par une diminution du poids à la naissance, un retard du développement post-natal et une neurotoxicité avec des troubles du comportement plus marqués chez les femelles. Le toluène est classé en catégorie 2 par l'Union Européenne.

TOLUÈNE

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes, dont le travail est généralement soumis à une expertise (INERIS, 2014).

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA :

3.4.1.1 Effets à seuil

Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Tableau 5 : VTR pour des effets à seuil

Substances chimiques (n° CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Toluène (108-88-3)	Inhalation (aiguë)	10	MRL = 3,8 mg.m ⁻³	ATSDR, 2000
	Inhalation (aiguë 1 h)	10	REL = 37 mg.m ⁻³	OEHHA, 2003
	Inhalation (aiguë)	100	VTR = 5 mg.m ⁻³	AFSSET, 2010
	Inhalation (1 semaine)	300	VG = 0,26 mg.m ⁻³	OMS, 2000
	Inhalation (chronique)	10	RfC = 5 mg.m ⁻³	US EPA, 2005
	Inhalation (chronique)	100	MRL = 0,3 mg.m ⁻³	ATSDR, 2000
	Inhalation (chronique)	10	CA = 3,75 mg.m ⁻³	Santé Canada, 2010
	Inhalation	300	TCA = 0,4 mg.m ⁻³	RIVM, 2001

TOLUÈNE

Substances chimiques (n° CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
	(chronique)			
	Inhalation (chronique)	100	REL = 0,3 mg.m ⁻³	OEHHA, 2003
	Inhalation (chronique)	100	VTR = 3 mg.m ⁻³	ANSES, 2011
	Orale (aiguë)	300	MRL ⁷ = 0,8 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2000
	Orale (sub-chronique)	300	MRL ⁸ = 0,02 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2000
	Orale (chronique)	3 000	RfD = 0,08 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 2005
	Orale (chronique)	1 000	TDI = 0,223 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	OMS, 2011
	Orale (chronique)	1000	DJA = 0,22 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Santé Canada, 2010
	Orale (chronique)	1000	TDI = 0,223 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	RIVM, 2001

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Inhalation

Exposition aiguë

L'ATSDR a établi un MRL de 1 ppm (3,8 mg.m⁻³) pour une exposition aiguë par inhalation (ATSDR, 2000).

⁷ Cette valeur est en cours de révision par l'ATSDR (2015) la valeur numérique proposée reste inchangée.

⁸ Cette valeur est en cours de révision par l'ATSDR (2015) la valeur numérique proposée est 0,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ à partir de l'étude de Hsieh et al. (1989)

TOLUÈNE

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez 16 volontaires, exposés 6 heures par jour, pendant 4 jours consécutifs, aux concentrations de 0, 10, 40 et 100 ppm (0, 38,3, 153,2, 383 mg.m⁻³). Les sujets ont été exposés à des concentrations différentes chaque jour (Andersen *et al.*, 1983). Aucun effet n'est observé pour les concentrations de 10 et 40 ppm (38,3 et 153,2 mg.m⁻³). De cette étude, une NOAEC de 40 ppm est définie (ce qui correspond à une valeur ajustée de 9,5 ppm pour une exposition continue).

Facteurs d'incertitude : un facteur de 10 est appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

Calcul : $40 \text{ ppm} \times 6 \text{ h} / 24 \text{ h} \times 1 / 10 = 1 \text{ ppm} (3,8 \text{ mg.m}^{-3})$

L'OEHHA propose un REL de 37000 µg.m⁻³ (37 mg.m⁻³) pour une exposition aiguë de 1 h par inhalation (OEHHA, 2003).

Cette valeur est issue d'une étude expérimentale chez l'homme (Andersen *et al.*, 1983). Les sujets ont été exposés à 0, 10, 40, 100 ppm durant 6 heures. Des effets neurologiques (sensation d'ivresse, mal de tête, étourdissement) ont été observés à 100 ppm. Ces effets ne sont pas retrouvés aux concentrations de 10 et 40 ppm. Un NOAEL de 40 ppm a été établi pour cette étude. Un ajustement pour une exposition d'une heure a été pratiqué.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour la variabilité au sein de la population (variabilité intra-spécifique).

Calcul : utilisation de la loi de Haber : $\sqrt{(40^2 \times 6 \text{ h}) / 1 \text{ h}} / 10 = 9,79 \text{ ppm} (37\ 000 \text{ µg.m}^{-3})$

L'AFSSET propose une VTR pour une exposition aiguë par inhalation au toluène (AFSSET, 2010). Cette valeur est spécifique des effets reprotoxiques.

Cette valeur est basée sur l'étude sur deux générations (Roberts *et al.*, 2003). Une diminution du poids de la progéniture est rapportée chez la génération F1 avec une NOAEC de 1 875 mg.m⁻³ et une LOAEC de 7 500 mg.m⁻³. Un ajustement temporel a été pratiqué pour une exposition continue, les rats n'ayant été exposés que 6 h par jour :

$\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} = \text{NOAEL} \times 6 \text{ h} / 24 \text{ h} = 468,75 \text{ mg.m}^{-3}$

Facteur d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué correspondant à un facteur de 10 pour tenir des différences inter-espèces et un facteur de 10 pour prendre en compte les variations intra-espèces.

Calcul : $\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} \times 1 / 100 = 468,75 \text{ mg.m}^{-3} \times 1 / 100 = 4,68 \text{ mg.m}^{-3}$ (arrondi à 5 mg.m⁻³)

TOLUÈNE

↳ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition aiguë par inhalation

L'INERIS propose de retenir la valeur de l'ATSDR de 3,8 mg.m⁻³ pour une exposition aiguë (plusieurs jours) par inhalation au toluène

Trois organismes proposent des VTR pour des expositions aiguës par inhalation l'ATSDR, l'OEHHA et l'AFSSET.

La valeur de l'ATSDR (2000) et celle de l'OEHHA sont établies à partir d'une étude chez le volontaire sain et celle de l'AFSSET (2010) à partir d'une étude expérimentale pour une toxicité sur le développement.

L'étude chez le volontaire (Andersen *et al.*, 1983) est de qualité acceptable. L'effet critique neurologique est en lien avec le profil toxicologique. Le calcul de la VTR est argumenté et recevable.

La valeur de l'OEHHA est basée sur la même étude que celle retenue par l'ATSDR (Andersen *et al.*, 1983). Un ajustement pour une durée d'exposition d'une heure a été pratiqué. Cette durée d'exposition correspond plus à une durée d'exposition pour un scénario d'accident industriel. Cette valeur n'est pas conseillée.

L'AFSSET a développé une valeur à partir d'une étude de reproduction et développement sur 2 générations chez le rat (Roberts, 2003). La valeur a été calculée à partir d'une diminution du poids de la progéniture. Un ajustement pour une exposition continue a été pratiqué et le choix des facteurs d'incertitude est adapté. Cette valeur a été établie dans le cadre d'un travail basé sur les effets reprotoxiques. En conséquence, l'AFSSET attire l'attention sur le fait que la VTR proposée pour les effets reprotoxiques (toxicité sur le développement) ne protège pas d'autres effets toxiques, en l'occurrence d'effets neurologiques, et n'est donc pas protectrice vis-à-vis de la toxicité neurologique. L'agence recommande donc une analyse critique des VTR existantes fondées sur les effets neurologiques du toluène, et le cas échéant, l'élaboration d'une telle VTR.

Compte tenu de l'étude clef sur laquelle se base la valeur de l'ATSDR et des limites d'utilisation de la valeur de l'AFSSET, l'INERIS propose de retenir la valeur de l'ATSDR.

Exposition chronique

L'US EPA (IRIS) propose une RfC de 5 mg.m⁻³ (US EPA (IRIS), 2005c).

Cette valeur est établie à partir d'études épidémiologiques pour des expositions professionnelles au toluène (Abbate *et al.*, 1993 ; Boey *et al.*, 1997 ; Cavalleri *et al.*, 2000 ; Eller *et al.*, 1999 ; Foo *et al.*, 1990 ; Morata *et al.*, 1993 ; Nakatsuka *et al.*, 1992 ; Neubert *et al.*, 2001 ; Vrca *et al.*, 1995 ; Zavalic *et al.*, 1998b). L'effet le plus sensible est une atteinte

TOLUÈNE

neurologique correspondant à des troubles de la vision en couleur, des altérations de l'audition, une diminution des performances lors d'analyse de comportement, des altérations de la vitesse de conduction nerveuse motrice et sensitive. La plupart des études ont identifié des NOAEC de l'ordre de 25 à 50 ppm (96 à 191 mg.m⁻³) ce qui permet de déterminer une NOAEC moyenne⁹ de 34 ppm (128 mg.m⁻³) puis une NOAEC ajustée de 46 mg.m⁻³. Ce dernier prend en compte le volume d'air inhalé au cours de 8 heures de travail (10 m³), le volume d'air inhalé pendant 24 heures (20 m³) et rapporte l'exposition de la semaine de travail (5 j) à une semaine complète (7 j).

Facteurs d'incertitude : un facteur de 10 est appliqué pour tenir compte des différences intra-espèces.

Calcul : $(128 \text{ mg.m}^{-3} \times 10 \text{ m}^3 / 20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ j} / 7 \text{ j}) \times 1/10 = 46 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/10 = 4,6 \text{ mg.m}^{-3}$ (5 mg.m⁻³)

La confiance de l'US EPA pour sa valeur est élevée.

L'ATSDR a établi un MRL de 0,08 ppm (0,3 mg.m⁻³) pour une exposition chronique par inhalation (ATSDR, 2000).

Cette valeur est établie dans le cadre d'expositions chroniques chez les salariés de l'industrie de la chaussure (Zavalic *et al.*, 1998a). Dans cette étude, une LOAEC de 35 ppm (134 mg.m⁻³) pour des altérations de la vision de la couleur est définie. Cette valeur est ajustée d'une exposition 8 heures par jour, 5 jours par semaine à une exposition continue.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 est appliqué pour tenir compte du fait que le MRL est établi à partir d'une LOAEC (facteur de 10) et de la variabilité intra-espèce (facteur de 10).

Calcul : $35 \text{ ppm} \times 5 \text{ j} / 7 \text{ j} \times 8 \text{ h} / 24 \text{ h} \times 1/100 = 0,08 \text{ ppm}$ (0,3 mg.m⁻³)

L'OMS a établi une valeur guide de 0,26 mg.m⁻³ pour une exposition hebdomadaire au toluène (OMS, 2000)

Les résultats de plusieurs études en milieu professionnel permettent de définir une LOAEC d'environ 332 mg.m⁻³ (88 ppm) pour les effets sur le système nerveux central (diminution de la fonction neurocomportementale) lors d'expositions chroniques au toluène (Foo *et al.*, 1990 ; Foo *et al.*, 1993). Cette valeur est ajustée pour une exposition continue.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 est appliqué et correspond à un facteur de 10 pour les variations intra-espèces et d'un autre facteur de 10 du fait que la valeur utilisée pour la dérivation est une LOAEC. Un facteur supplémentaire de 3 est ajouté pour tenir compte des effets potentiels sur le système nerveux au cours du développement.

⁹ Moyenne arithmétique

TOLUÈNE

Calcul : $332 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1} \times 8 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 1/300 = 0,26 \text{ mg.m}^{-3}$

Santé Canada a établi une CA de $3,75 \text{ mg.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (Santé Canada, 2010)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude d'exposition contrôlée sur 16 volontaires exposés au toluène durant 4 jours (6 heures par jour) (Andersen *et al.*, 1983). A 375 mg.m^{-3} , une irritation du système respiratoire et des effets neurologiques ont été notés. Aucun effet n'a été relevé à 150 mg.m^{-3} , valeur qui tient lieu de NOAEC pour cette étude. Un ajustement à une durée d'exposition continue a été pratiqué.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 10 a été appliqué pour la variabilité au sein de la population (variabilité intra-spécifique).

Calcul : $150 \text{ mg.m}^{-3} \times (6 \text{ h}/24 \text{ h}) \times 1/10 = 3,75 \text{ mg.m}^{-3}$

Le RIVM propose une TCA de $0,4 \text{ mg.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est basée sur celle proposée par l'US EPA en 1992 pour une exposition chronique par inhalation.

Le toluène est un irritant pulmonaire induisant des effets toxiques pour le système nerveux central, chez l'homme, pour des concentrations de l'ordre de 383 mg.m^{-3} . A partir d'études d'exposition chronique la LOAEC retenue chez l'homme est de 332 mg.m^{-3} (88 ppm) (Foo *et al.*, 1990). Cette valeur est supportée par les résultats d'une étude expérimentale, chez le rat, qui permet de retenir une LOAEC de $2\,261 \text{ mg.m}^{-3}$ (600 ppm) pour les effets dégénératifs de l'épithélium nasal (NTP, 1990). Cette valeur extrapolée pour l'homme est une LOAEC_{HEC} de 79 mg.m^{-3} . *In fine*, la valeur retenue est la LOAEC de 332 mg.m^{-3} , qui est ajustée en prenant compte le volume d'air inhalé au cours de 8 heures de travail (10 m^3), le volume d'air inhalé pendant 24 heures (20 m^3), l'exposition pendant une semaine de travail (5 j) rapportée à une semaine complète (7 j).

Facteurs d'incertitude : un facteur de 10 est appliqué pour tenir compte des différences intra-espèces, un autre facteur de 10 tient compte de l'utilisation d'une LOAEC. Un facteur supplémentaire de 3 est appliqué en raison de l'absence de données liée au nombre restreint d'expérimentations et au manque de caractérisation des expositions pratiquées chez l'animal.

Calcul : $332 \text{ mg.m}^{-3} \times 10 \text{ m}^3/20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 1/300 = 0,395 \text{ mg.m}^{-3}$ arrondi à $0,4 \text{ mg.m}^{-3}$

L'OEHHA propose un REL de $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (OEHHA, 2003).

TOLUÈNE

Cette valeur est issue d'une étude par inhalation chez le rat (Hillefors-Berglund *et al.*, 1995), étayée par des altérations aux tests neurocomportementaux dès 88 ppm au cours d'une étude épidémiologique chez 30 travailleuses d'une usine d'assemblage électronique (Foo *et al.*, 1990). Les rats ont été exposés à 0, 40, 80, 160 ou 320 ppm durant 4 semaines (6 heures par jour, 5 jours par semaine) suivies par 29 à 40 jours de récupération. Des effets neurologiques (diminution du poids de la zone limbique sous corticale du cerveau et altération des récepteurs à la dopamine) ont été observés à 80 ppm mais n'étaient pas significatifs à 40 ppm, qui correspond à une NOAEC pour cette étude. Un ajustement à une durée d'exposition continue a été réalisé.

Facteurs d'incertitude : un facteur 100 a été appliqué pour l'utilisation d'une étude sub-chronique, un facteur 1 pour l'extrapolation à l'homme (variabilité inter-espèce) et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population (variabilité intra-espèce).

Remarques : aucun facteur d'incertitude n'a été pris pour la variabilité inter-spécifique en raison de l'existence de données épidémiologiques chez l'homme à des niveaux d'exposition suffisants, qui confirment la similarité d'effet entre le rat et l'animal.

Calcul : $(40 \text{ ppm} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j}) \times 1/100 = 0,07 \text{ ppm} (0,3 \text{ mg.m}^{-3})$

L'ANSES a établi un VTR de 3 mg.m^{-3} pour une exposition chronique par inhalation (Anses, 2011).

Cette valeur est établie à partir d'une étude d'expositions chroniques chez les salariés de l'industrie de la chaussure (Zavalic *et al.*, 1998a). Elle a également été retenue comme étude clé par l'ATSDR et l'US EPA. Contrairement aux autres organismes, l'Anses a considéré l'augmentation significative par rapport aux témoins de l'indice de confusion des couleurs (CCI) comme l'effet critique qui peut être associé à une LOAEC de 132 ppm. Ainsi, le niveau d'exposition du groupe E1 est considéré comme un NOAEC ($32 \text{ ppm}, 123 \text{ mg.m}^{-3}$).

Le choix de cette dose critique associée aux effets neurotoxiques observés chez l'homme est soutenu par les doses du même ordre de grandeur retrouvées dans les autres études épidémiologiques. La NOAEC de 32 ppm issue de l'étude de Zavalic *et al.* (1998) a été ajustée sur le temps (par défaut) pour extrapoler la durée de travail dans l'étude vers une exposition continue ($\times 8\text{h}/24\text{h} \times 5\text{j}/7\text{j}$), $\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = \text{NOAEC} \times 8\text{h}/24\text{h} \times 5\text{j}/7\text{j} = 29,3 \text{ mg.m}^{-3}$

Facteurs d'incertitude : un facteur de 10 est appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèce (facteur de 10).

Calcul : $29,3 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/10 = 3 \text{ mg.m}^{-3}$

L'ANSES propose la valeur de 3 mg.m^{-3} pour une exposition chronique par inhalation au toluène

Les 7 organismes proposent une valeur pour une exposition chronique par inhalation au toluène. Les effets retenus sont des effets neurologiques (US EPA, 2005, ATSDR, 2000, OMS,

TOLUÈNE

2000, Santé Canada, 2010, RIVM, 2001, OEHHA, 2003, ANSES, 2011). Tous les organismes sauf l'OEHHA retiennent des valeurs issues d'études chez l'homme ; la VTR de l'OEHHA n'est pas jugée pertinente. Santé Canada propose de partir d'une étude chez les volontaires sains pour des expositions de courte durée, ce qui ne nous paraît pas être une démarche adaptée. Le RIVM retient une ancienne valeur de l'US EPA, il n'y a donc plus lieu de la retenir. L'ATSDR retient une seule étude chez l'homme et enfin, l'US EPA et l'OMS prennent en compte plusieurs études chez l'homme. Le mode de calcul de la valeur est détaillé et une NOAEC ajustée a été calculée pour tenir compte de la durée de l'exposition dans le document de l'US EPA. Enfin, l'indice de confiance est élevé.

En 2011, l'ANSES reprend le même panel d'études que les autres organismes et retient une seule étude celle de Zavalic *et al.* (1998) mais s'appuie sur le panel d'études pour le choix de l'effet particulièrement pertinent et de la concentration critique. Cette valeur est conseillée.

Voie orale

Exposition aiguë

L'ATSDR a établi un MRL de $0,8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition orale aiguë (ATSDR, 2000).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale, chez le rat, exposé par gavage à une dose unique de 0, 250, 500 ou 1 000 mg.kg^{-1} de toluène (Dyer *et al.*, 1988). Le test utilisé est le test des potentiels évoqués. Les résultats ont permis de déterminer un LOAEL de $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les effets neurologiques.

Facteurs d'incertitude : un facteur total de 300 est appliqué pour tenir compte du fait que le MRL est établi à partir d'un LOAEL (facteur de 3), de la variabilité intra-espèce (facteur de 10) et de la variabilité inter-espèce (facteur de 10).

Calcul : $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 0,8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

↪ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition aiguë par voie orale

L'INERIS propose de retenir la valeur de l'ATSDR de $0,8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition aiguë par voie orale au toluène.

Cette valeur est proposée par l'ATSDR, elle est cohérente. C'est la seule VTR disponible pour une exposition aiguë, elle est retenue.

Exposition sub-chronique

L'ATSDR a établi un MRL de $2.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition sub-chronique par voie orale (ATSDR, 2000).

TOLUÈNE

Cette valeur est établie à partir du LOAEL de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ prenant en compte une augmentation en neurotransmetteurs monoamines (norépinéphrine, dopamine, sérotonine) dans le cerveau de souris, après une exposition au toluène par l'eau de boisson contaminée durant 28 jours aux doses calculées de 0 - 5 - 22 - 105 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Hsieh *et al.*, 1990).

Facteurs d'incertitude : un facteur de 300 est appliqué pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL (facteur de 3), de la variabilité intra-espèce (facteur de 10) et de la variabilité inter-espèce (facteur de 10).

Calcul : $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/300 = 0,02 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

↳ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition sub-chronique par voie orale

L'INERIS propose de retenir la valeur de l'ATSDR de $2.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition sub-chronique par voie orale au toluène.

Cette valeur est la seule VTR disponible, elle est cohérente avec le profil toxicologique et les incertitudes. Elle est retenue.

Exposition chronique

L'US EPA (IRIS) propose une RfD de $0,08 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (US EPA (IRIS), 2005b).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de 13 semaines par gavage chez le rat. L'effet retenu est l'augmentation du poids du rein (NTP, 1990). Chez le rat, le NOAEL retenu est de $223 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et le LOAEL retenu de $446 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Après modélisation de l'augmentation du poids absolu des reins des rats mâles, une benchmark dose limite (BMDL) (limite inférieure de l'intervalle de confiance) de $238 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est calculée pour une augmentation de 10 % de la réponse.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 3 000 est appliqué pour tenir compte des différences inter- et intra-espèces (100), de l'extrapolation d'une étude sub-chronique à une étude chronique (10) et du nombre limité de données et des résultats d'immunotoxicité contradictoires (3).

Calcul : $\text{BMDL} / 3\ 000 = 238 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} / 3\ 000 = 0,08 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

L'indice de confiance de l'US EPA dans sa valeur est modéré.

L'OMS a établi une TDI de $0,223 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale. (OMS, 2011)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez la souris par administration de toluène par gavage pendant 13 semaines (NTP, 1990). Un LOAEL de

TOLUÈNE

312 mg.kg⁻¹ a été établi pour les effets hépatotoxiques non statistiquement significatifs, un ajustement de la durée d'exposition a été réalisé.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 1 000 est appliqué et correspond à un facteur de 100 pour les variations inter- et intra-espèces et d'un autre facteur de 10 pour tenir compte de la courte durée de l'étude et du fait que la valeur utilisée pour la dérivation est un LOAEL.

Calcul : 312 mg.kg⁻¹.j⁻¹ x 5 j/7 j x 1/1 000 = 223 µg.kg⁻¹.j⁻¹

Santé Canada a établi une DJA de 0,22 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale (Santé Canada, 2010)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale chez des souris exposées au toluène par inhalation 6,5 heures par jour (5 jours par semaine, 14 semaines) (NTP, 1990). L'effet critique retenu est l'augmentation du poids relatif du foie et des reins pour une NOAEL de 312 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Un ajustement pour une exposition continue est calculé.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'utilisation d'une étude sub-chronique, un facteur 10 pour l'extrapolation à l'homme (variabilité inter-espèce) et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population (variabilité intra-espèce).

Calcul : 312 mg.kg⁻¹.j⁻¹ x 5 j/7 j x 1/1 000 = 223 µg.kg⁻¹.j⁻¹

Le RIVM propose une TDI de 0,223 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

La valeur proposée est construite de la même manière que celle retenue par l'OMS pour une exposition chronique par voie orale.

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez la souris par administration de toluène par gavage pendant 13 semaines (NTP, 1990). Un LOAEL de 312 mg.kg⁻¹ a été établi pour les effets hépatotoxiques non statistiquement significatifs, un ajustement de la durée d'exposition a été réalisé.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 1 000 est appliqué et correspond à un facteur de 100 pour les variations inter- et intra-espèces et d'un autre facteur de 10 pour tenir compte de la courte durée de l'étude et du fait que la valeur utilisée pour la dérivation est un LOAEL.

Calcul : 312 mg.kg⁻¹.j⁻¹ x 5 j/7 j x 1/1 000 = 223 µg.kg⁻¹

↳ Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS pour les effets à seuil lors d'une exposition chronique par voie orale

L'INERIS propose de retenir la valeur de 0,08 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au toluène.

TOLUÈNE

Quatre VTR sont proposées par l'US EPA (2005), l'OMS (2011), Santé Canada (2010) et le RIVM (2001). Elles sont toutes les quatre basées sur la même étude mais retiennent des effets critiques différents chez le rat ou chez la souris. Dans tous les cas, il s'agit d'effets mineurs. L'OMS se base sur des effets hépatiques non statistiquement significatifs chez la souris et le mode d'élaboration n'est pas clairement justifié. Le RIVM et Santé Canada proposent de retenir la même démarche que celle de l'OMS. Le mode de calcul de la VTR de l'US EPA est le plus détaillé. L'US EPA choisit de retenir un facteur d'incertitude supplémentaire pour tenir compte du nombre limité de données et des résultats contradictoires relatifs à l'immunotoxicité. C'est la valeur de l'US EPA que l'INERIS retiendra.

3.4.1.2 Effets sans seuil

Le toluène n'induit pas d'effet sans seuil.

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Synthèse des Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Tableau 6 : VTR pour des effets sans seuil

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision	Date de choix
A seuil	Toluène (108-88-3)	Inhalation (aiguë)	10	MRL = 3,8 mg.m ⁻³	ATSDR, 2000	INERIS, 2014
		Inhalation (chronique)	10	VTR = 3 mg.m ⁻³	ANSES, 2011	ANSES, 2011
		Orale (aiguë)	300	MRL = 0,8 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2000	INERIS, 2014
		Orale (sub-chronique)	300	MRL = 2.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2000	INERIS, 2014
		Orale (chronique)	3 000	RfD = 0,08 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA 2005	INERIS, 2014

TOLUÈNE

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de cette section est d'évaluer les effets sur la faune et la flore aquatique et terrestre. Les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis.

Lorsque les informations de ce chapitre proviennent d'un rapport d'évaluation ayant fait l'objet d'une expertise collective au niveau européen ou international, les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait systématiquement l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

4.1 Organismes aquatiques

L'ensemble des études de toxicité aiguë et chronique sur organismes aquatiques proviennent de la dernière version du Rapport Européen d'évaluation des risques (CE, 2003). Ces études ont donc déjà fait l'objet d'une évaluation par les experts Européens et n'ont pas été réévaluées dans ce présent document.

Seules les concentrations prédites sans effet pour les espèces d'eau douce (PNEC_{eau}, PNEC_{sédiment}) sont présentées dans cette fiche. Les concentrations prédites sans effet pour les organismes marins (PNEC_{eau marine}, PNEC_{sédiment marin}) seront ajoutées ultérieurement.

4.1.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Tableau 7 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes aquatiques lors d'expositions aiguës

	Espèce	Paramètre de toxicité	Valeur (mg.L ⁻¹)	Référence
Algues	<i>Chlamydomonas angulosa</i>	CE ₅₀ (72-96 h)	134	(Hutchinson <i>et al.</i> , 1980)
	<i>Chlorella vulgaris</i>	CE ₅₀ (72-96 h)	207	(Hutchinson <i>et al.</i> , 1980)
	<i>Chlorella vulgaris</i>	CE ₅₀ (24 h)	245	(Koch, 1995)
	<i>Chlorella sp.</i>	CE ₅₀ (12 h)	> 342	(Potera, 1975)
	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	CE ₅₀ (7 j)	> 433	(Bringmann et Kühn, 1980)
Invertébrés	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (48 h)	11,5	(Bobra <i>et al.</i> , 1983)
	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (48 h)	14,9	(Adema, 1991)
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CE ₅₀ (48 h)	3,78	(Niederlehner <i>et al.</i> , 1998)

TOLUÈNE

	<i>Cancer magister</i>	CL ₅₀ (96 h)	28	(Caldwell <i>et al.</i> , 1976)
	<i>Crangon franciscorum</i> *	CL ₅₀ (96 h)	3,5	(Benville et Korn, 1977)
	<i>Chaetogammarus marinus</i> *	CL ₅₀ (48 h)	18	(Adema, 1991)
	<i>Artemia salina</i> *	CL ₅₀ (24 h)	33	(Price <i>et al.</i> , 1974)
	<i>Palaemonetes pugio</i> *	CL ₅₀ (24 h)	17,2 - 30,6	(Potera, 1975)
	<i>Nitocra spinipe</i> *s	CL ₅₀ (24 h)	24,2	(Potera, 1975)
Poissons	<i>Oncorhynchus gorbuscha</i>	CL ₅₀ (24 h)	5,4	(Thomas et Rice, 1979)
	<i>Oncorhynchus kisutch</i>	CL ₅₀ (96 h)	5,5	
	<i>Oncorhynchus gorbuscha</i>	CL ₅₀ (96 h)	7	(Moles <i>et al.</i> , 1981)
	<i>Morone saxatilis</i>	CL ₅₀ (24 h)	6,3	(Benville et Korn, 1977 ; Korn <i>et al.</i> , 1979)
	<i>Cyprinodon variegatus</i> *	CL ₅₀ (96 h)	13	(Suter et Rosen, 1988)
	<i>Lepomis macrochirus</i>	CL ₅₀ (96 h)	13	(Brenniman <i>et al.</i> , 1976 ; Buccafusco <i>et al.</i> , 1981 ; Devlin <i>et al.</i> , 1982 ; Geiger <i>et al.</i> , 1990)
	<i>Carassius auratus</i>	CL ₅₀ (96 h)	22,8	
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ (96 h)	31,7	
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ (96 h)	26 - 63	

* espèces marines

Algues :

La plupart des données présentées ci-dessus sont basées sur les concentrations nominales. Néanmoins, les précautions mises en œuvre au cours des tests pour limiter la volatilisation de la substance ont permis de conclure la validité de ces études (CE, 2003).

De plus, des estimations (Q)SAR conduisent à des CE₅₀ (72 - 96 h) de 8,8 mg.L⁻¹ et CE₅₀ (72 h) de 11 mg.L⁻¹ (CE, 2003).

Invertébrés :

Bien qu'il existe d'autres études sur invertébrés, seules les études reprises dans le tableau ci-dessus sont considérées comme valides. En effet, les conditions opératoires ont bien pris en compte le caractère volatil de la substance conduisant à des résultats de CL₅₀ compris entre 3,5 et 30,6 mg.L⁻¹. Ainsi, les études présentant les valeurs les plus faibles sont celles réalisées sur une espèce marine, *Crangon franciscorum* (CE₅₀ = 3,5 mg.L⁻¹) et une espèce d'eau douce, *Ceriodaphnia dubia* (CE₅₀ = 3,8 mg.L⁻¹).

TOLUÈNE

Poissons :

Les essais poissons retenus sont des essais qui ont été validés pour le respect des critères de validité et pour la prise en compte de la volatilité de la substance soit par des dosages réguliers pour les expériences réalisées en condition statique (Benville et Korn, 1977 ; Buccafusco *et al.*, 1981 ; Korn *et al.*, 1979 ; Thomas et Rice, 1979) soit par la mise en œuvre d'un renouvellement continu du milieu (Brenniman *et al.*, 1976 ; Devlin *et al.*, 1982 ; Geiger *et al.*, 1990 ; Moles *et al.*, 1981). Aucune différence significative entre organismes d'eau douce et organismes marins n'a pu être observée. D'autres résultats d'études sont également disponibles dans le rapport européen (CE, 2003). De manière générale, les organismes aquatiques sont exposés au toluène via la respiration, ce qui induit un changement de perméabilité au niveau des branchies et un empoisonnement interne au dioxyde de carbone. Dès lors, le toluène cause des effets toxiques via le mécanisme de narcose.

Sédiments :

Aucun résultat d'essai sur organismes benthiques n'a été trouvé dans les sources bibliographiques consultées.

4.1.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Tableau 8 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes aquatiques lors d'expositions chroniques

	Espèce	Paramètre de toxicité	Valeur (mg.L ⁻¹)	Référence
Algues	<i>Skeletonema costatum</i> *	NOEC (72 h)	10	(Heijden Van der <i>et al.</i> , 1988 ; Koch, 1995)
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	NOEC (72 h)	12,5	(Potera, 1975)
	<i>Chlorella sp.</i>	NOEC (12 h)	< 34	(Koch, 1995)
	<i>Chlorella vulgaris</i>	NOEC (10 j)	250	(Bringmann et Kühn, 1980)
	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	NOEC (7 j)	> 400	
Invertébrés	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21 j)	1,0	(Kühn <i>et al.</i> , 1989)
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (16 j)	0,53	(Hermens <i>et al.</i> , 1984)
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOEC (7 j)	0,74	(Niederlehner <i>et al.</i> , 1998)
Poissons	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC (27 j)	1,4 - 4,7	(WRC, 1991)
	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC (32 j)	4	(Devlin <i>et al.</i> , 1982) (Moles <i>et al.</i> , 1981 ; Ward <i>et al.</i> , 1981)
	<i>Oncorhynchus kisutch</i>	NOEC (40 j)	1,4	
	<i>Cyprinodon variegatus</i> *	NOEC (28 j)	3,2	

En gris les études jugées non valides par les experts européens (CE, 2003)

* espèces marines

TOLUÈNE

Algues :

Comme précisé plus haut, la plupart des données présentées ci-dessus sont basées sur les concentrations nominales. Néanmoins, les précautions mises en œuvre au cours des tests pour limiter la volatilisation de la substance ont permis de conclure la validité de ces études (CE, 2003).

Une estimation (Q)SAR (US EPA, 1994) a permis de déterminer une NOEC (96 h) de 1,8 mg.L⁻¹.

Invertébrés :

L'essai sur *Daphnia magna* réalisé par (Kühn *et al.*, 1989) en semi-statique présente également un suivi de la concentration en toluène. Cet essai a donc, été considéré comme valide.

Par contre, la NOEC issue de l'essai sur *Daphnia magna* et réalisée en semi-statique a été calculée à l'aide du QSAR (Hermens *et al.*, 1984), et les conditions de modélisation ne sont pas claires. Cet essai a donc été jugé comme non valide.

Enfin, l'essai sur *Ceriodaphnia dubia* réalisé par Niederlehner *et al.* (1998) en semi-statique, présente également un suivi de la concentration en toluène. La NOEC obtenue (0,74 mg.L⁻¹) est la plus basse de l'ensemble des données long terme. Cette valeur sera utilisée pour le calcul de la PNEC_{EAU}.

Poissons :

Tous les essais rapportés, ci-dessus, ont été réalisés en système dynamique avec suivi analytique des concentrations et sont donc considérés comme valides. Aucune différence significative entre organismes d'eau douce et organismes marins n'a pu être observée.

Sédiments :

Aucun résultat d'essai sur organismes benthiques n'a été trouvé dans les sources bibliographiques consultées.

4.2 Organismes terrestres

L'ensemble des études de toxicité aiguë et chronique sur organismes terrestres proviennent du Rapport Européen d'évaluation des risques (CE, 2003). Ces études ont donc déjà fait l'objet d'une évaluation par les experts Européens et n'ont pas été réévaluées dans ce présent document.

TOLUÈNE

4.2.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

Tableau 9 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes terrestres lors d'expositions aiguës

Espèce	Paramètre de toxicité	Valeur (mg.kg ⁻¹)	Référence
<i>Eisenia foetida</i>	CL ₅₀ (28 j)	> 150 - < 280	(Heijden Van der <i>et al.</i> , 1988)
Micro-organismes du sol	CI ₅₀ (10 h)	310 - 430	(Regno <i>et al.</i> , 1998)

L'étude conduite sur *Eisenia foetida* permet uniquement d'encadrer la valeur de la CL₅₀ entre 150 et 280 mg.kg⁻¹ de sol (Heijden Van der *et al.*, 1988).

Regno *et al.* (1998) ont conduit un test de type Polytox sur un mélange de 12 souches de cultures microbiennes aérobiques. Ils ont ainsi mesuré l'effet du toluène sur la respiration microbienne avec comme matrice un sol sablonneux dont le taux d'humidité variait. Des CI₅₀ de 310, 370, 380 et 430 mg.kg⁻¹ ont été déterminées pour des sols dont le taux d'humidité était respectivement de 33 %, 50 %, 80 % et 100 %.

4.2.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Tableau 10 : Synthèse des principaux résultats pour des organismes terrestres lors d'expositions chroniques

Espèce	Paramètre de toxicité	Valeur (mg.kg ⁻¹)	Référence
<i>Lactuca sativa</i>	NOEC (28 j)	1 000	(Hulzebos <i>et al.</i> , 1993)
<i>Eisenia foetida</i>	NOEC (28 j)	15 - 50	(Heijden Van der <i>et al.</i> , 1988)
Bactéries nitrifiantes	NOEC (28 j)	< 26	(Heijden Van der <i>et al.</i> , 1988)

En gris les études jugées non valides par les experts européens (CE, 2003)

L'étude de Hulzebos *et al.* (1993) sur la laitue (*Lactuca sativa*) a été réalisée en suivant la ligne directrice OCDE 208 sur un sol agricole dont les caractéristiques étaient : pH 7,5, matières organiques 1,4 %, argile 12 %, humidité 80 %). La concentration en toluène a été mesurée en début d'expérience mais pas à la fin. En début d'expérience, la concentration était < à 50 % de la concentration nominale. Dès lors, cette étude a été invalidée sur la base du peu de fiabilité des concentrations réelles auxquelles les laitues ont été exposées.

L'essai long terme sur *Eisenia foetida* a été réalisé sur sol artificiel (Heijden Van der *et al.*, 1988). Différentes NOEC 28 jours ont été évaluées sur des critères tels que : la mortalité, la production de cocons ainsi que la condition des vers basée sur une inspection visuelle. Les

TOLUÈNE

résultats ont donné les valeurs de NOEC suivantes : $\leq 150 \text{ mg.kg}^{-1}$ pour la mortalité, $< 250 \text{ mg.kg}^{-1}$ pour la production de cocons et comprise entre 15 et 50 mg.kg^{-1} sur la base de l'observation visuelle des vers.

Les processus microbiens de respiration et d'ammonification au niveau du sol ont été étudiés sur marne sableuse et humide. Pour ces 2 processus, les valeurs de NOEC se situent entre 360 et $1\,300 \text{ mg.kg}^{-1}$ pour le processus de respiration et entre 100 et $1\,100 \text{ mg.kg}^{-1}$ pour le processus d'ammonification. Par contre, il s'avère que la nitrification est le processus le plus touché avec une NOEC $< 26 \text{ mg.kg}^{-1}$, cette valeur a donc été retenue comme valeur clef.

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Classification - Milieu de travail

Europe : Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 (UE, 2008).

Toluène (n° CAS :108-88-3)

Classification :

Code(s) des classes et catégories de danger :

Flam. Liq. 2	H225
Repr. 2	H361d
Asp. Tox. 1	H304
STOT RE 2*	H373
Skin Irrit. 2	H315
STOT RE 3	H336

5.2 Valeurs utilisées en milieu de travail

France : Notes documentaires INRS ED 984 (INRS, 2012b) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France", ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" et base de données BIOTOX (INRS, 2010).

- Air : VME : $20 \text{ ppm (} 76,8 \text{ mg.m}^{-3}\text{)}$
VLCT (ou VLE) : $100 \text{ ppm (} 384 \text{ mg.m}^{-3}\text{)}$

TOLUÈNE

- Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) :

Tableau 11 : synthèse des principales valeurs biologiques d'interprétation (Biotox, mise à jour 2016)

	Toluène sanguin	Toluène urinaire	Acide hippurique urinaire	o-crésol urinaire
VBI issues de la population générale adulte	< 1 µg.L ⁻¹ (95 ^e percentile) ⁵	< 0,4 µg.L ⁻¹ (95 ^e percentile)	< 1,5 g.g ⁻¹ de créatinine	< 50 µg.g ⁻¹ de créatinine chez non fumeurs (95 ^e percentile) < 250 µg.g ⁻¹ de créatinine chez fumeurs (95 ^e percentile)
VBI française	1 mg.L ⁻¹ en fin de poste	-	2,5 g.g ⁻¹ de créatinine en fin de poste (cette valeur n'a pas été abaissée depuis 1997)	non déterminée
VBI allemande (BAT)	600 µg.L ⁻¹ en fin de poste	-	non déterminée	1,5 mg.L ⁻¹ en fin de poste après plusieurs postes
VBI américaine de l'ACGIH (BEI)	0,02 mg.L ⁻¹ avant le dernier poste de la semaine	0,03 mg.L ⁻¹ en fin de poste	1,6 g.g ⁻¹ de créatinine en fin de poste	0,3 mg.g ⁻¹ de créatinine en fin de poste
Autres VBI	Finlande : 46 µg.L ⁻¹ avant le poste, le dernier jour de la semaine. Pour des expositions occasionnelles le prélèvement est effectué le matin du jour suivant l'exposition	-	-	

5.3 Valeurs utilisées pour la population générale

5.3.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2007 - 49 du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine. (JOCE, 2007)

Non concerné

TOLUÈNE

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (JOCE, 1998).

Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (OMS, 2011)

Teneur en Toluène : 700 µg.L⁻¹

5.3.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites (JORF, 2002).

Non concerné

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites (JORF, 2003).

Non concerné

UE :

- Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (JOCE, 2008).

Non concerné.

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (JOCE, 2005).

Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'air (OMS, 2000)

Concentration en Toluène : 0,26 mg.m⁻³.

Cette valeur est établie à partir de données issues d'expositions professionnelles qui ont permis de déterminer un LOAEL de 332 mg.m⁻³ (88 ppm) pour une régression fonctionnelle neuro-comportementale (Foo *et al.*, 1990 ; Foo *et al.*, 1993).

TOLUÈNE

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 300 est appliqué, il correspond à un facteur de 10 pour les variations inter-individuelles, un facteur de 10 pour l'extrapolation à partir d'un LOAEL, un facteur additionnel de 3 pour prendre en compte les effets potentiels sur le développement du système nerveux central.

Seuil de détection : 1 mg.m⁻³ sur 30 minutes

5.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Tableau 12 : Synthèse des concentrations habituellement rencontrées dans les différents milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	3,0 µg.L ⁻¹
Urine	Non disponible
Cheveux	Non disponible
Placenta	Non disponible

5.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

5.4.1 Compartiment aquatique

PNEC existantes :

Tableau 13 : PNEC disponibles pour le compartiment aquatique

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
108-88-3	-	10	2	µg.L ⁻¹	(CCME, 1999) Canada ⁽¹⁰⁾
108-88-3	-	-	730	µg.L ⁻¹	(Bruijn <i>et al.</i> , 1999) Pays-Bas ⁽¹¹⁾
108-88-3	-	-	10	µg.L ⁻¹	(Bro-Rasmussen, 1994) Allemagne ⁽¹²⁾

¹⁰ Canadian environmental quality guidelines

¹¹ Norme de qualité environnementale (sol, eau, air)

TOLUÈNE

PNEC retenue par l'INERIS :

Tableau 14 : PNEC retenue par l'INERIS pour le compartiment aquatique

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
108-88-3	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	10	74	µg.L ⁻¹	(Niederlehner <i>et al.</i> , 1998) dans (CE,2003)

Des essais longs termes valides en exposition chronique sont disponibles pour les trois niveaux trophiques. Dès lors, un facteur d'extrapolation de 10 peut être appliqué au résultat de l'essai long terme le plus faible pour dériver la PNEC selon les indications du guide technique de l'ECHA¹³, c'est-à-dire sur la NOEC (7 j) obtenue sur *Ceriodaphnia dubia* (Niederlehner *et al.*, 1998).

Calcul : $PNEC_{EAU} = 0,74 \text{ mg.L}^{-1} / 10 = 74 \text{ µg.L}^{-1}$

5.4.2 Compartiment sédimentaire

PNEC existantes :

Aucune valeur trouvée dans les sources bibliographiques consultées.

PNEC retenue par l'INERIS :

Tableau 15 : PNEC disponibles pour le compartiment sédimentaire

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation / EqP	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
108-88-3	-	EqP	343	µg.kg ⁻¹ poids humide	INERIS, 2011
			1576	µg.kg ⁻¹ poids sec	

¹² Wasserwirtschaft in Deutschland Teil II - Gewässergüte oberirdischer Binnengewässer

¹³ Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Chapter R-10: characterisation of dose [concentration]-response for the environment (May, 2008).

TOLUÈNE

PNEC retenue par l'INERIS :

Tableau 16 : PNEC retenue par l'INERIS pour le compartiment sédimentaire

ques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation / EqP	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
		AF			
	PNEC _{EqP_MES}	PNEC _{EqP_MES}			
	PNEC _{EqP_SED}	PNEC _{EqP_SED}			

Aucun résultat d'essai sur organismes benthiques n'a été trouvé lors de la recherche bibliographique effectuée. Par conséquent, la PNEC pour le compartiment sédimentaire sera déterminée en utilisant la méthode du coefficient de partage (guide ECHA R.10, 2008). La PNEC sédiment est calculée en utilisant les valeurs relatives aux matières en suspension (MES).

Calcul :

$$PNEC_{sed} = (K_{mes-eau}/RHO_{mes}) \times PNEC_{eau} \times 1000$$

RHO_{mes} = Densité des matières en suspension (humide) (valeur par défaut : 1150 kg.m⁻³)

K_{mes-eau} : Coefficient de partage entre les MES et l'eau (5,32 m³.m⁻³)

$$= Feau_{mes} + Fsolid_{mes} \times Kp_{mes} / 1000 \times RHO_{solid}$$

Feau_{mes} : Fraction d'eau dans le sol (défaut : 0,9 m³.m⁻³)

Fsolid_{mes} : Fraction solide dans les MES (défaut : 0,1 m³.m⁻³)

Kp_{mes} : Coefficient de partage eau-MES (17,7 L.kg⁻¹)

RHO_{solid} : densité de la phase solide (défaut 2500 kg.m⁻³)

D'où : PNEC_{sed} = 0,34 mg.kg⁻¹ poids humide = 1,576 mg.kg⁻¹ poids sec

TOLUÈNE

Nota : du fait de l'absence de donnée d'écotoxicité sur organismes benthiques et compte tenu du log Kow de la substance, il a été décidé dans l'évaluation des risques européens de ne pas dériver de PNEC_{sed} (CE, 2003).

5.4.3 Compartiment sol

PNEC existantes :

Tableau 17 : PNEC disponibles pour le compartiment sol

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
108-88-3	-	-	0,01	mg.kg ⁻¹	(Bruijn <i>et al.</i> , 1999) Pays Bas ⁽¹⁴⁾
108-88-3	-	-	0,37	mg.kg ⁻¹	(CCME, 2007) Canada ⁽¹⁵⁾

PNEC retenue par l'INERIS :

Tableau 18 : PNEC retenue par l'INERIS pour le compartiment sol

Substances chimiques (n° CAS)	Espèce / durée	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
108-88-3	<i>Eisenia foetida</i>	50	0,3	mg.kg ⁻¹ poids humide	(Heijden Van der <i>et al.</i> , 1988) INERIS, 2011 CE, 2003
		Coefficient de partage			

1) Méthode du facteur d'extrapolation :

Les études validées pouvant être utilisées pour dériver la PNEC_{sol} sont celles dont les valeurs de NOEC ont été déterminées à partir des bactéries nitrifiantes (< 26 mg.kg⁻¹) et sur vers de terre (15 mg.L⁻¹) (Heijden Van der *et al.*, 1988). Comme deux études sont disponibles sur 2 niveaux trophiques différents, un facteur d'extrapolation de 50 (guide ECHA R.10, 2008) peut être utilisé sur la plus faible des données (CE, 2003).

¹⁴ Environmental quality standards in the Netherlands

¹⁵ Recommandation pour la qualité des sols

TOLUÈNE

D'où :

$$PNEC_{\text{sol}} = 0,3 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ poids humide}$$

2) Méthode du coefficient de partage :

Par ailleurs, à titre comparatif, la $PNEC_{\text{sol}}$ peut être déterminée en utilisant la méthode du coefficient de partage (guide ECHA R.10, 2008). La valeur obtenue à l'aide des calculs ci-dessous est identique à celle déterminée dans le rapport européen (CE, 2003) :

Calcul :

$$PNEC_{\text{sol}} = K_{\text{sol-eau}} / RHO_{\text{sol}} \times PNEC_{\text{eau}} \times 1\,000$$

$$RHO_{\text{sol}} = \text{Densité du sol (humide) (valeur par défaut : } 1\,700 \text{ kg/m}^3\text{)}$$

$$K_{\text{sol-eau}} = \text{Coefficient de partage sol eau (5,55 m}^3\text{/m}^3\text{)}$$

$$= \text{Fair}_{\text{sol}} \times K_{\text{air-eau}} + \text{Feau}_{\text{sol}} + \text{Fsolid}_{\text{sol}} \times K_{\text{pSol}} / 1\,000 \times RHO_{\text{solid}}$$

$$K_{\text{air-eau}} : \text{Coefficient de partage entre l'air et l'eau (0,23)}$$

$$\text{Fair}_{\text{sol}} : \text{Fraction d'air dans le sol (défaut : } 0,2 \text{ m}^3\text{.m}^{-3}\text{)}$$

$$\text{Feau}_{\text{sol}} : \text{Fraction d'eau dans le sol (défaut : } 0,2 \text{ m}^3\text{.m}^{-3}\text{)}$$

$$\text{Fsolid}_{\text{sol}} : \text{Fraction solide dans le sol (défaut : } 0,6 \text{ m}^3\text{.m}^{-3}\text{)}$$

$$K_{\text{pSol}} : \text{Coefficient de partage eau-sol (3,54 L.kg}^{-1}\text{)}$$

$$RHO_{\text{solid}} : \text{Densité de la phase solide (défaut } 2500 \text{ kg.L}^{-1}\text{)}$$

D'où :

$$PNEC_{\text{sol}} \text{ de } 0,26 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ poids humide} = 0,29 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ poids sec.}$$

En conclusion, les valeurs de $PNEC_{\text{sol}}$ déterminées avec les deux méthodes (facteur d'évaluation et équilibre de partage) sont concordantes. Une valeur arrondie de $PNEC_{\text{sol}}$ de **0.3 mg.kg⁻¹** sol humide sera donc retenue, conformément au rapport d'évaluation européen (CE, 2003).

5.4.4 Empoisonnement secondaire (prédateurs)

PNEC existantes :

Aucune valeur trouvée dans les sources bibliographiques consultées.

TOLUÈNE

PNEC retenue par l'INERIS :

Le toluène présente un faible potentiel de bioaccumulation. L'empoisonnement secondaire n'est donc une voie d'exposition importante. Par conséquent, aucune PNEC_{empoisonnement secondaire} n'a été déterminée.

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Famille de substances

Composés Organo-Volatils (COV)

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

6.2.1.1 Prélèvement

Au moment du prélèvement, rincer le flacon trois fois avec l'eau à analyser et prélever au moins deux échantillons jusqu'au débordement en veillant à minimiser les turbulences lors du remplissage. Utiliser des flacons en verre avec couvercle en PTFE ou des flacons avec couvercle en PTFE (espace de tête).

Toutes les eaux étant susceptibles de se modifier plus ou moins rapidement par suite de réactions physiques, chimiques ou biologiques, il convient de prendre des précautions en termes de transport et de conservation de l'échantillon.

Pendant le transport, une température de réfrigération de (5 ± 3) °C s'est avérée adéquate. Les récipients contenant les échantillons doivent être protégés et bouchés pour éviter toute détérioration.

Acidifier les échantillons à un pH compris entre 1 et 2 avec HCl, HNO₃ ou H₂SO₄. Si les échantillons sont chlorés, pour chaque 1000 ml d'échantillon, ajouter 80 mg de Na₂S₂O₃, 5H₂O dans le récipient après le prélèvement. Pour le dégazage par espace de tête dynamique, HCl est un interférent.

Au laboratoire, les échantillons doivent être réfrigérés à (3 ± 2) °C. Le temps de stockage recommandé se situe entre 1 et 7 jours selon la norme utilisée.

TOLUÈNE

6.2.1.2 Extraction

L'extraction courante des composés peut être réalisée par quatre méthodes :

- par espace de tête : l'échantillon est chauffé à une température constante pendant environ une heure. Il se crée un équilibre entre la phase aqueuse et la phase vapeur.
- par purge and trap : l'échantillon est chauffé et balayé par un flux continu de gaz inerte, puis les vapeurs sont entraînées à travers un piège adsorbant solide, servant à collecter les composés organiques. Le piège est ensuite transféré vers la chaîne analytique, chauffé sous balayage d'un flux connu de gaz inerte, pour entraîner une désorption des composés visés.
- par extraction liquide/liquide : l'échantillon d'eau est extrait par un solvant organique, en général le pentane.
- par SPME (Microextraction sur phase solide) : Cette méthode offre une sensibilité intermédiaire entre la méthode par espace de tête et la méthode purge and trap. Le principe consiste à introduire une fibre en silice (de diamètre 0,5 mm) recouverte d'un adsorbant approprié dans la phase gazeuse de l'échantillon mis à chauffer en flacon serti. La fibre va ainsi concentrer par un transfert de matière (dû à la polarité de la fibre) les polluants présents en phase gazeuse vers la phase solide. Dans un deuxième temps, la fibre est désorbée thermiquement dans l'injecteur du chromatographe. Le processus analytique est ensuite identique à celui de la méthode par espace de tête (GC/FID, GC/MS). Les cinétiques de sorption / désorption étant délicates à maîtriser, il y a lieu à chaque changement de matrice de l'échantillon, d'optimiser ces paramètres.

6.2.1.3 Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système de chromatographie en phase gazeuse et dans un deuxième temps par détection avec un détecteur FID ou MS (spécificité croissante). Pour la séparation chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente.

6.2.2 Air

6.2.2.1 Prélèvement

Dans le domaine de l'émission de sources fixes, le prélèvement peut être réalisé :

- par barbotage et piégeage par adsorption dans une phase liquide.

TOLUÈNE

- sur tube. Ce qui permet de piéger les composés sur un support solide par réaction chimique ou adsorption.

Dans la qualité de l'air des lieux de travail, le prélèvement peut être réalisé :

- de manière dynamique sur tube de charbon actif : Chaque pompe de prélèvement est étalonnée avec un tube de charbon actif représentatif en ligne. Avant l'échantillonnage, le tube de charbon actif est débouché et fixé à la pompe de prélèvement avec un flexible.
- De manière passive sur tube de charbon actif : Avant l'échantillonnage, le tube de charbon actif est débouché et fixé dans la zone de travail. La durée d'exposition dépend de la concentration à atteindre.

6.2.2.2 Extraction

Dans le domaine de l'émission de sources fixes, lorsque le prélèvement est réalisé sur support solide, le polluant est extrait de son support, soit par désorption au moyen de solvants, soit par thermodésorption.

Dans la qualité de l'air des lieux de travail, le charbon actif est récupéré et le toluène est extrait par voie chimique avec le disulfure de carbone et un étalon interne peut être ajouté. Le tout est mis sous agitation pendant environ 30 minutes.

6.2.2.3 Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système de chromatographie en phase gazeuse et dans un deuxième temps par détection avec un détecteur FID ou MS (spécificité croissante). Pour la séparation chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente.

6.2.3 Sols

6.2.3.1 Prélèvement

Il est conseillé d'éviter au maximum tout remaniement des échantillons. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les échantillons de sols doivent être transportés et conservés en bocaux hermétiques en verre, à l'obscurité et au froid à $(3 \pm 2) ^\circ\text{C}$. L'analyse de l'échantillon doit se faire dans les plus brefs délais (48 h max.). La conservation maximale de l'échantillon est de 4 jours.

TOLUÈNE

6.2.3.2 Extraction

Deux types d'extraction sont possibles :

- L'échantillon est extrait au méthanol. Une partie de l'extrait au méthanol est ajoutée dans un flacon à espace de tête avec une quantité définie d'eau et fermé hermétiquement. La température est stabilisée entre 50 et 80°C et l'analyse des composés volatils en phase gazeuse en équilibre avec l'eau est effectuée en utilisant l'injection de l'espace de tête et une colonne capillaire en chromatographie phase gazeuse.
- L'échantillon est extrait à l'aide de méthanol, une partie de l'extrait méthanolique est placée dans un récipient de purge rempli d'eau. Les composés sont entraînés avec de l'azote ou de l'hélium et adsorbés par un agent adsorbant approprié. Les composés sont désorbés thermiquement puis dirigés vers l'appareil de chromatographie en phase gazeuse par le gaz vecteur.

6.2.3.3 Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système de chromatographie en phase gazeuse et dans un deuxième temps par détection avec un détecteur FID ou MS (spécificité croissante). Pour la séparation chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente.

6.2.4 Autres compartiments

De nombreuses méthodes sont disponibles pour les matrices eau, air, sol. Les recherches n'ont donc pas été menées dans d'autres compartiments.

TOLUÈNE

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Eau

- A. NF EN ISO 5667-3 : Qualité de l'eau - Échantillonnage - Partie 3 : lignes directrices pour la conservation et la manipulation des échantillons d'eau (mai 2013)

Domaine d'application

La norme donne des directives sur les précautions à prendre pour conserver et transporter des échantillons d'eau. Cette norme présente en particulier le type de flacons à utiliser pour la conservation optimale de chaque élément trace à doser.

Composés organiques volatils :

Les échantillons doivent être prélevés dans des flacons en verre avec un couvercle en PTFE ou dans des flacons avec un couvercle en PTFE (avec espace de tête). Les échantillons doivent être prélevés sans turbulences jusqu'au débordement.

Par ailleurs, le récipient doit être entièrement rempli. Si aucun agent de conservation n'est présent dans le flacon, il est conseillé de le rincer trois fois le flacon au préalable.

Toutes les eaux étant susceptibles d'évoluer plus ou moins rapidement par suite de réactions physiques, chimiques ou biologiques, il convient de prendre des précautions en termes de transport et de conservation de l'échantillon.

Pendant le transport, une température de réfrigération de $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ s'est avérée adéquate. Les récipients contenant les échantillons doivent être protégés et bouchés pour éviter toute détérioration.

Si l'échantillon contient du chlore libre ou un autre oxydant fort, il convient d'ajouter dans le récipient du thiosulfate de sodium solide ou un autre sel réducteur (environ 100 mg.L^{-1}). Il est recommandé d'acidifier à un pH compris entre 1 et 2 avec HCl, HNO_3 ou H_2SO_4 . Pour le dégazage par espace de tête dynamique, HCl est un interférent.

L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais jusqu'à 7 jours après le prélèvement.

Les conditions de réfrigération au laboratoire doivent être de $(3 \pm 2)^\circ\text{C}$.

Principe

Cette méthode indique le meilleur flaconnage et stabilisant préconisé pour chaque paramètre. Les machines et matériels ne doivent pas comporter de parties susceptibles d'introduire de contaminant.

Interférences

Se méfier de tout contaminant pouvant gêner l'analyse du paramètre.

TOLUÈNE

- B. NF ISO 11423-1 - Qualité de l'eau - Détermination du benzène et de certains dérivés benzéniques - Partie 1 : Méthode par chromatographie en phase gazeuse de l'espace de tête (septembre 1997)

Domaine d'application

Cette méthode s'adresse aux laboratoires ayant à doser le benzène et certains dérivés benzéniques dans la plupart des types d'eaux, elle est susceptible de servir de référence dans la réglementation française relative à la qualité des eaux. Elle est applicable à la détermination du toluène dans des échantillons homogènes d'eau et d'eau résiduaire à des concentrations supérieures à 2 µg.L⁻¹.

Principe

Un volume déterminé d'échantillon d'eau non filtré est chauffé dans un flacon à septum étanche au gaz. Lorsque l'équilibre entre les phases gazeuse et liquide est atteint, une fraction aliquote de la phase gazeuse est transférée dans un chromatographe en phase gazeuse. Le benzène et ses dérivés benzéniques dont le toluène doivent être identifiés avec certitude. Dans le cas de détection de type PID ou FID, il est nécessaire d'avoir recours à deux colonnes de polarité différente. Un autre moyen de confirmation est le couplage GC/MS.

Interférences

Des pertes de BTX (Benzène, Toluène, Xylènes) peuvent se produire pendant l'échantillonnage, le transport, le stockage et la préparation des échantillons en raison de l'évaporation et de l'entraînement gazeux. Des composés organiques volatils de l'air ambiant peuvent contaminer les échantillons d'eau et l'eau utilisée pour les essais à blanc, ce qui entraîne respectivement des limites de détection élevées et des valeurs de blanc élevées.

Il convient que les échantillons ne soient pas en contact avec des matières plastiques pour éviter les erreurs dues à la sorption ou la désorption de constituants.

La méthode d'espace de tête permet de limiter les interférences dues aux matières en suspension ou aux émulsifiants. Cependant, la présence de solvant peut modifier l'équilibre normal avec la phase gazeuse, et la présence d'une seconde phase liquide empêche l'utilisation de la méthode d'espace de tête.

- C. ISO 11423-2 : Qualité de l'eau. Détermination du benzène et de certains dérivés benzéniques. Partie 2 : méthode par extraction et chromatographie en phase gazeuse (juin 1997)

Domaine d'application

La norme s'applique aux échantillons d'eau homogènes et aux eaux résiduaires à des concentrations supérieures à 5 µg.L⁻¹.

TOLUÈNE

Principe

L'échantillon non filtré est extrait par un solvant apolaire et l'extrait obtenu est analysé par chromatographie en phase gazeuse. Les composés à analyser sont séparés par injection sur 2 colonnes capillaires avec des phases stationnaires de polarité différente et déterminées avec un détecteur bien sélectionné.

Interférences

Des pertes peuvent avoir lieu pendant l'échantillonnage et le cheminement au laboratoire. D'autres composés volatils présents dans l'air ambiant peuvent polluer les échantillons d'eau et augmenter de ce fait les limites de détections ou les valeurs des blancs. Eviter le contact des échantillons avec des matières plastiques qui peuvent relarguer des interférents.

La présence d'une seconde phase liquide gênera l'échantillonnage, la préparation et l'extraction de l'échantillon. Dans ce cas, les 2 phases doivent être analysées séparément.

Si les résultats diffèrent d'une colonne à l'autre, l'analyse doit être recommencée avec une autre phase de séparation ou un autre détecteur.

- D. NF EN ISO 15680 : Qualité de l'eau - Dosage par chromatographie en phase gazeuse d'un certain nombre d'hydrocarbures aromatiques monocycliques, du naphtalène et de divers composés chlorés par dégazage, piégeage et désorption thermique (janvier 2004)

Domaine d'application

Cette norme permet de doser des composés organiques volatils (COV) dans l'eau par dégazage et piégeage suivis d'une chromatographie en phase gazeuse. La détection se fait de préférence par spectrométrie de masse en mode impact électronique (EI) mais il est possible d'utiliser d'autres détecteurs.

Cette norme peut s'appliquer à l'eau potable, à l'eau souterraine, à l'eau de surface, à l'eau de mer et aux eaux résiduaires diluées.

Principe

Un volume fixe d'échantillon est dégazé avec un volume fixe de gaz inerte pour extraire les composés volatils qui sont ensuite adsorbés. Le piégeage peut se faire soit sur un piège garni de substances adsorbantes soit directement sur un piège capillaire froid.

Le dégazage terminé, le piège est chauffé pour désorber les composés volatils qui sont ensuite déplacés par le gaz vecteur vers un chromatographe en phase gazeuse. La détection peut se faire par spectrométrie de masse ou par d'autres détecteurs.

TOLUÈNE

Interférences

Plusieurs types d'interférences peuvent exister : les interférences dans le processus d'échantillonnage, les interférences dues au gaz de dégazage et au gaz de chromatographie, les interférences dans le processus de dégazage et de piégeage, les interférences dans le processus de désorption thermique et les interférences dans les échantillonneurs automatiques.

- E. Projet ISO/DIS 17943 : Détermination de composés organiques volatils dans l'eau - Méthode utilisant une micro-extraction en phase solide (SPME) de l'espace de tête suivie d'une chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (GC/MS)

Domaine d'application

Cette méthode permet d'analyser des composés organiques volatils dans l'eau potable, les eaux souterraines, les eaux de surface et les eaux usées traitées. La technique utilisée est la micro-extraction sur phase solide de l'espace de tête suivie d'une chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse (GC/MS). Pour le toluène comme pour la plupart des composés cités dans la norme, la limite de quantification obtenue est d'environ 0,01 µg.L⁻¹.

Principe

Les composés à analyser sont extraits de l'espace de tête au-dessus de l'échantillon d'eau par micro-extraction sur phase solide (SPME). La surface des fibres d'extraction est recouverte avec des adsorbants adaptés. Après extraction, la fibre est introduite dans l'injecteur d'un appareil de chromatographie en phase gazeuse. Les composés sont transférés vers la colonne capillaire par désorption thermique. Les substances sont séparées et analysées par GC/MS.

Interférence

Pour éviter les interférences, il est important de se référer aux normes ISO 5776-1 et ISO 5667-3 pour le prélèvement des échantillons.

6.3.2 Air

- F. FDX 43-319 : Emissions de sources fixes : Guide de prélèvement et d'analyse de composés volatils (novembre 2010)

Domaine d'application

Ce guide permet de réaliser les contrôles des rejets gazeux canalisés émis par des installations industrielles, pour répondre aux exigences de la réglementation en matière de surveillance de COV spécifiques.

TOLUÈNE

Les techniques citées n'ont pas été validées mais sont basées pour la plupart sur des méthodes de prélèvement d'air des lieux de travail, dont la partie analytique a été validée.

Seules les émissions canalisées sont abordées dans le présent document. Une caractérisation des émissions diffuses de COV spécifiques peut être réalisée en utilisant les techniques de piégeage et d'analyse recensées après mise en place d'une stratégie d'échantillonnage adaptée.

Principe

Le prélèvement et le piégeage par absorption (prélèvement par barbotage) : cette technique permet de piéger les composés gazeux par absorption dans une phase liquide.

Le prélèvement par adsorption (prélèvement sur tube) : c'est la technique la plus couramment utilisée. Elle permet de piéger les composés sur un support solide par réaction chimique ou adsorption.

Lorsque le prélèvement est réalisé sur support solide, le polluant est extrait de son support, soit par désorption au moyen de solvants, soit par thermodésorption.

Le dosage se fait par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur par ionisation de flamme (FID), ou un détecteur par photoionisation (PID) ou un spectromètre de masse (MS) ou un détecteur à capture d'électrons (ECD). Pour le système de chromatographie, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente. Il convient également d'adapter les conditions de chromatographie au niveau de spécificité demandé.

Interférences

Pour les conditions d'échantillonnage applicables au mesurage des COV spécifiques, il convient :

- d'éliminer les matières particulaires susceptibles de perturber le mesurage, en utilisant un dispositif de filtration en amont ou en aval de la sonde,
- d'empêcher la condensation d'eau dans le cas d'un prélèvement sur support solide ou dans le cas de l'utilisation d'un canister pour éviter d'obstruer le tube.

Le système d'échantillonnage doit tenir compte des caractéristiques de l'effluent gazeux en termes de température, d'humidité, de teneurs attendues.

Le matériau qui le constitue doit être chimiquement et physiquement inerte par rapport aux constituants de l'effluent gazeux et la ligne d'échantillonnage doit être la plus courte possible.

TOLUÈNE

- G. NF X 43-267 : Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques - Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant (juin 2014).

Domaine d'application

La norme décrit les procédures de mise au point, de validation et de mise en œuvre de méthodes de prélèvement et d'analyse de gaz et vapeurs organiques pour l'évaluation des expositions professionnelles.

Elle est applicable au prélèvement par pompage sur tube à adsorption et l'analyse est réalisée par chromatographie gazeuse, liquide ou ionique après désorption au solvant.

Pour le toluène, le type d'adsorbant est le charbon actif, le solvant de désorption est le disulfure de carbone, le type de chromatographie est la chromatographie en phase gazeuse et le détecteur conseillé est le FID ou la spectrométrie de masse.

La méthode ne convient pas au suivi en temps réel de l'évolution d'une pollution, elle fournit quand elle est applicable, une valeur moyenne de concentration sur le temps de prélèvement.

Principe

Un volume mesuré d'air est aspiré à travers un (ou plusieurs) tube(s) à adsorption en série, l'adsorbant approprié étant sélectionné pour le composé à prélever. L'annexe A recommande l'emploi de charbon actif pour le prélèvement du toluène. Les composés organiques volatils sont retenus dans le tube à adsorption. Ils sont désorbés avec un solvant (le disulfure de carbone pour le toluène), puis la solution est analysée, en général à l'aide d'un appareillage de chromatographie en phase gazeuse pour le toluène.

La quantité fixée sur un tube correspondant à un volume d'air déterminé permet de calculer la concentration moyenne des vapeurs de la substance dans l'air prélevé.

Interférences

La capacité globale de fixation du charbon actif décroît lorsque la concentration du polluant augmente et en présence d'autres composés.

En présence de plusieurs substances organiques, il faut veiller aux interférences chromatographiques dues à des temps de rétention trop voisins : les interférences peuvent être réduites en sélectionnant correctement les colonnes et les conditions de chromatographie.

TOLUÈNE

- H. NF ISO 16200-1 : Qualité de l'air des lieux de travail - Echantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant / chromatographie gazeuse - Première partie : Méthode d'échantillonnage par pompage (décembre 2001).

Domaine d'application

Cette méthode est adaptée à une large gamme de COV (Composés organiques volatils) : les hydrocarbures, les hydrocarbures halogénés, les esters, les glycols, les cétones et les alcools. Un certain nombre d'adsorbants est recommandé pour le prélèvement de ces composés, chaque adsorbant ayant une capacité d'adsorption différente.

Le piégeage se fait généralement sur charbon actif de noix de coco, le charbon est ensuite désorbé chimiquement par un solvant et l'extrait obtenu analysé par chromatographie gazeuse.

Cette méthode est adaptée pour la mesure de COV dans une gamme allant de 1 mg.m^{-3} à $1\ 000 \text{ mg.m}^{-3}$ pour un composé et pour 10 litres d'air prélevés.

Principe

Un volume connu d'air est prélevé à l'aide d'une pompe au travers d'un tube rempli d'adsorbant adapté. Le toluène ainsi piégé est désorbé à l'aide d'un solvant compatible avec la suite du processus analytique, généralement le disulfure de carbone, et la solution est analysée par chromatographie en phase gazeuse à l'aide d'un appareillage équipé d'un détecteur à ionisation de flamme, d'un détecteur à capture d'électrons ou d'un spectromètre de masse.

Interférences

Tout composé ayant le même temps de rétention que le composé dosé peut interférer. Un taux d'humidité trop élevé dans l'air peut modifier le rendement d'adsorption du piège.

- I. ISO 16200-2 : Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse des composés organo-volatils par désorption par solvant et chromatographie gazeuse - Deuxième partie : méthode d'échantillonnage par diffusion (juin 2000)

Domaine d'application

Cette méthode est adaptée à une large gamme de COV (Composés organiques volatils) : les hydrocarbures, les hydrocarbures halogénés, les esters, les glycols, les cétones et les alcools. Un certain nombre d'adsorbants est recommandé pour le prélèvement de ces composés, chaque adsorbant ayant une capacité différente.

Cette méthode est adaptée pour la mesure de COV dans une gamme allant de 1 mg.m^{-3} à $1\ 000 \text{ mg.m}^{-3}$ par composé et pour un temps d'exposition de 8 heures.

TOLUÈNE

Principe

Le support de prélèvement, un tube contenant un adsorbant adapté, généralement du charbon actif de coco, est exposé à l'atmosphère à analyser pendant une durée connue. Le rendement d'absorption est préalablement déterminé par étalonnage dans une atmosphère de référence. Les composés volatils migrent sur le support de prélèvement par diffusion.

Le toluène ainsi piégé est désorbé à l'aide d'un solvant compatible avec la suite du processus analytique, généralement le disulfure de carbone, et la solution est analysée par chromatographie en phase gazeuse à l'aide d'un appareillage équipé d'un détecteur à ionisation de flamme, d'un détecteur à capture d'électrons ou d'un spectromètre de masse. La durée conseillée du prélèvement est de 8 heures.

Interférences

Tout composé ayant le même temps de rétention que le composé dosé peut interférer. Un taux d'humidité trop élevé dans l'air peut modifier le rendement d'adsorption du piège.

J. NIOSH 4000 : Toluène (Diffusive sampler) (Août 1994).

Domaine d'application

Cette méthode est applicable aux atmosphères des lieux de travail et permet de mesurer des vapeurs de toluène de 50 à 2 500 mg.m⁻³ pour un prélèvement de 4 heures.

Principe

Un tube rempli de charbon actif est placé dans la pièce et exposé de manière statique pendant une durée moyenne de 4 heures. Le charbon actif est ensuite désorbé par du disulfure de carbone puis analysé par chromatographie en phase gazeuse.

Interférences

Les vapeurs d'eau et d'autres composés organiques peuvent perturber l'adsorption des vapeurs de toluène sur le charbon actif. Le toluène éventuellement fixé au sein d'aérosol n'est pas pris en compte.

K. NIOSH 2549 : Composés organo volatils (Screening) (mai 1996)

Domaine d'application

Cette méthode permet de réaliser la caractérisation de l'environnement contenant des composés organo-volatils. L'échantillonnage se fait sur carbone graphitisé et carbo sieve® et permet d'identifier une large gamme de composés organiques.

TOLUÈNE

Principe

A l'aide d'une pompe, un volume connu d'air est prélevé à travers un tube adsorbant (carbotrap®) ; pour un balayage de l'ensemble des composés organiques volatils, la pompe est réglée entre 0,01 et 0,05 L.min⁻¹ et 6 litres sont prélevés. Les vapeurs organiques sont adsorbées sur le support. Le tube est désorbé thermiquement sous un courant de gaz inerte qui est introduit dans l'appareillage de chromatographie en phase gazeuse pour être analysé par spectrométrie de masse après séparation des composés.

Interférences

La présence d'eau dans le tube perturbe à la fois le piégeage et la désorption des composés organiques volatils.

- L. NF EN ISO 16017-1 : Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 1 : échantillonnage par pompage (mars 2001)
- M. NF EN ISO 16017-2 : Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire - Partie 2 : échantillonnage par diffusion (octobre 2003)

6.3.3 Sols

- N. NF ISO14507 : Qualité du sol - Pré-traitement des échantillons pour la détermination des contaminants organiques (septembre 2003).

Domaine d'application

La norme définit une méthode de pré-traitement des échantillons de sol en laboratoire avant détermination des contaminants organiques. Le pré-traitement a pour but de préparer un échantillon pour essai dans lequel la concentration de contaminant est aussi proche que possible de celle du sol d'origine. Pour la détermination des composés volatils (composés ayant un point d'ébullition inférieur à 300 °C, pour une pression de 101 kPa), les aliquots de l'échantillon sont extraits selon la procédure analytique spécifique. Si des échantillons composites doivent être réalisés, les extraits individuels doivent être réalisés de manière individuelle, puis ensuite être regroupés. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils.

TOLUÈNE

Principe

Il n'est effectué aucun pré-traitement des échantillons sur lesquels il faut analyser les composés volatils tels que le toluène. Des contraintes très précises existent :

- les échantillons doivent être conservés à l'obscurité et à $(3 \pm 2) ^\circ\text{C}$,
- les échantillons doivent être analysés dès que possible entre 24H et 48H en sachant que la durée de conservation maximale est de 4 jours.

Interférences

Les échantillons pour essai peuvent être prélevés et extraits *in situ* à condition de disposer des dispositifs adéquats. Il convient de prendre des précautions pour éviter toute contamination du liquide d'extraction. Ceci doit être contrôlé par des essais à blanc soumis aux mêmes procédures que les échantillons.

- O. PR NF EN ISO 22155 : Qualité du sol - Dosage des hydrocarbures aromatiques et halogénés volatils et de certains éthers par chromatographie en phase gazeuse - Méthode par espace de tête statique (décembre 2014)

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode statique avec espace de tête pour le dosage quantitatif par chromatographie en phase gazeuse des hydrocarbures aromatiques et halogénés volatils et de certains éthers aliphatiques dans le sol. Deux détecteurs peuvent être utilisés en fonction du seuil souhaité : le détecteur à ionisation de flamme et le détecteur à capture d'électrons. Par GC/FID, une limite de détection de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ peut être obtenue pour les hydrocarbures aromatiques volatils et une limite de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ pour les éthers aliphatiques. Par GC/ECD, une limite de détection comprise entre $0,01$ et $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ peut être obtenue pour les hydrocarbures aromatiques volatils. Des limites plus faibles peuvent être obtenues en utilisant la spectrométrie de masse avec détection sélective d'ions.

Principe

Les échantillons pour essais sont prélevés dans un échantillon de sol brut non traité. Pour éviter les pertes de composés volatils, un tube de carottage est utilisé en perturbant le moins possible l'échantillon sur le terrain ou en ajoutant immédiatement du méthanol sur le terrain. L'échantillon est ensuite extrait au méthanol. Une partie de l'extrait au méthanol est ajouté dans un flacon à espace de tête avec une quantité définie d'eau et le flacon est fermé hermétiquement. La température des flacons est stabilisée entre 50 et 80°C et l'analyse des composés volatils en phase gazeuse en équilibre avec l'eau est effectuée en utilisant l'injection de l'espace de tête et une colonne capillaire en chromatographie phase gazeuse. La détection a lieu avec des détecteurs appropriés : spectromètre de masse (MS), détecteur à ionisation de flamme (FID), détecteur à capture d'électrons (ECD), détecteur à photoionisation (PID) ou détecteur à conductivité électrolytique (ELCD).

TOLUÈNE

Interférences

Si on utilise des détecteurs non spécifiques comme FID ou ECD, il convient de confirmer l'identité des composés détectés en répétant l'analyse chromatographique sur une colonne de polarité différente. Si la chromatographie gazeuse est couplée est associée à un spectromètre de masse, la confirmation d'identité et la quantification peuvent être réalisés en une seule étape.

- P. NF ISO 15009 : Qualité du sol - Détermination par chromatographie en phase gazeuse des teneurs en hydrocarbures aromatiques volatils, en naphthalène et en hydrocarbures halogénés volatils - Méthode de purge et de piégeage avec désorption thermique (février 2003)

Domaine d'application

La présente norme internationale s'applique à tous les types de sols. La limite inférieure de détermination dépend du matériel utilisé et de la qualité du méthanol utilisé pour l'extraction de l'échantillon de sol. Dans les conditions spécifiées de la présente norme, la limite inférieure de détermination du toluène est de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$.

Principe

Les échantillons pour essai sont prélevés sur un échantillon de sol brut provenant du terrain, sans traitement préalable.

L'échantillon pour essai est extrait par du méthanol, une partie de l'extrait méthanolique est placé dans un récipient de purge rempli d'eau. Les composés volatils dont le toluène sont entraînés avec de l'azote ou de l'hélium et adsorbés par un agent d'adsorption approprié (Tenax® par exemple). Les composés adsorbés sont désorbés thermiquement puis dirigés vers le CG par le gaz vecteur. Les différents composés sont ensuite séparés à l'aide d'une colonne capillaire de faible polarité. Le toluène sera dosé par un détecteur à ionisation de flamme (FID).

Interférences

Une contamination par l'atmosphère du laboratoire peut se produire, il est donc préférable d'effectuer la détermination dans un local en légère surpression et de ne pas utiliser de solutés contenant du toluène dans ce local.

6.3.4 Autres compartiments

De nombreuses méthodes sont disponibles pour les matrices eau, air, sol. Les recherches n'ont donc pas été menées dans d'autres compartiments.

TOLUÈNE

6.3.5 Tableau de synthèse

Tableau 19 : synthèse des méthodes disponibles pour les différents milieux

	Eau	Air	Sols	Autres compartiments
Prélèvement et pré-traitement	NF EN ISO 5667-3	FDX 43-319 NFX 43-267 NF ISO 16200-1 ISO 16200-2 NIOSH 4000 NIOSH 2549 NF EN ISO 16017-1 NF EN ISO 16017-2	NF ISO 14507	-
Extraction	NF ISO 11423-1 ISO 11423-2 NF EN ISO 15680 PR ISO/DIS 17943	FDX 43-319 NFX 43-267 NF ISO 16200-1 ISO 16200-2 NIOSH 4000 NIOSH 2549 NF EN ISO 16017-1 NF EN ISO 16017-2	PR NF ISO 22155 NF ISO 15009	-
Dosage	NF ISO 11423-1 ISO 11423-2 NF EN ISO 15680 PR ISO/DIS 17943	FDX 43-319 NFX 43-267 NF ISO 16200-1 ISO 16200-2 NIOSH 4000 NIOSH 2549 NF EN ISO 16017-1 NF EN ISO 16017-2	PR NF ISO 22155 NF ISO 15009	-

TOLUÈNE

7. ENGLISH SUMMARY AND CHOICE OF TOXICITY REFERENCE VALUE

■ General Information - Principal Uses - Ubiquitous Concentrations

Toluene is a liquid, with low water solubility, used in gas, the manufacturing of benzene, as a synthesis intermediary, solvent (paint, ink, pharmaceutical products), or additive (cosmetics). It is found in the air at concentrations near $0.2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Classification:

- Regulation CLP (EC) n° 1272/2008: Flam.liq. 2 - H225; Repr. 2 - H361; Asp. Tox. 1 - H304; STOTE RE 2 - H373; Skin irrit. 2 - H315; STOT RE 3 - H336

■ Toxicological Data

■ Toxicokinetics

In human, the principal penetration route is the respiratory route with absorption near 50%; absorption by ingestion is 100 %. Toluene accumulates in fatty tissue, but is equally found in numerous organs. It is metabolized into benzoic acid at the hepatic level then into hippuric acid. Toluene is eliminated at the pulmonary level in an unchanged form or in urine in the form of metabolites.

In animals, absorption of toluene is complete for exposures by ingestion and can reach 90% by inhalation. The cutaneous route is secondary. Elimination through fatty tissue is more significant in rats than in human. Toluene passes through the placental barrier and is found in mother's milk. The action mechanism of toluene could occur through alterations of the membranes or action through free radicals. Toluene increases the function of type A gamma-aminobutyric acid (GABA_A) reaching the N-methyl-D aspartate receptor and activating dopaminergic systems and inhibiting calcium channels sensitive to voltage.

■ Acute Toxicity

In human, acute toluene toxicity is relatively weak, regardless of the exposure route. Irritant effects have been observed.

In animals, toluene is weakly toxic for acute exposure: LD₅₀s between 5,500 to 7,500 mg.kg⁻¹ and LC₅₀s between 12.5 and 45.8 mg.L⁻¹ (3,262.5 at 11,954 ppm). The primary reported effects correspond to local irritant effects or neurological effects.

■ Chronic Toxicity

- Systemic Effects

In human, chronic exposure to high concentrations of toluene induces severe neurotoxic effects. For concentrations from professional exposure, neurotoxic effects occur for

TOLUÈNE

exposures between 30 and 130 ppm (115 and 500 mg.m⁻³); the effects are behavioral problems, visual or on color vision. Hepatic and renal effects are sometimes described.

In animals, reported effects confirm those described in human for exposure by inhalation. For exposures by ingestion, toluene induces neurotoxic effects, alterations in the weight of the liver, kidneys and brain, associated to histopathological hepatic and renal alterations.

- Carcinogenic effects

There is few data relative to the carcinogenic effects of toluene, in human as well as in animals, and the rare available data reports no development of neoplastic tumors. IARC classifies toluene in group 3; it is not classified by the US EPA and the EU.

Toluene is neither mutagenic nor genotoxic in animals. The results on human cells are equivocal; the EU has not classified it.

- Effects on Reproduction and Development

If effects on fertility are reported in human from exposure to toluene, they do not allow the establishment of a strong causal link. In rats, an alteration of reproductive cells occurs for exposures at 2,000 ppm (7,500 mg.m⁻³). The data, in human as well as in animals, show slowed growth manifested by a decrease in birth weight, slowed post-natal development and neurotoxicity. Toluene is classified in category 2 by the European Union.

- TRV

Chemical substances (CAS)	Effect type	Exposure route	Uncertainty factor	Reference value	Year updated	Choice date
Toluene (108-88-3)	Threshold	Oral (acute)	300	MRL = 0,8 mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	ATSDR, 2000	2014
		Oral (sub-chronic)	300	MRL = 2.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	ATSDR, 2000	2014
		Oral (chronic)	3,000	RfC = 0,08 mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	US EPA, 2005	2014
		Inhalation (acute)	10	MRL = 3,8 mg.m ⁻³	ATSDR, 2000	2014
		Inhalation (chronic)	10	TRV = 3 mg.m ⁻³	ANSES, 2011	2010

TOLUÈNE

▪ Ecotoxicological data

▪ Environmental Fate

Toluene volatilizes rapidly from the water or soil. The atmosphere makes up the principal compartment of this substance. The principal route of abiotic decomposition of toluene is oxidative photochemical reaction. Toluene can also reach underground water even if it is only somewhat mobile in soil. Toluene is weakly bioaccumulable by organisms, with a BCF for fish of 90 (Freitag *et al.*, 1985) retained as key value.

▪ Aquatic Ecotoxicity

- Organisms of the Water Column

• Acute Ecotoxicity

Results for acute toxicity are available for three trophic levels of organisms in the water column. The weakest values are those obtained for the marine crustacean, *Crangon franciscorum* (EC₅₀ = 3.5 mg.L⁻¹) (Benville et Korn, 1977).

• Chronic Ecotoxicity

Chronic toxicity results are available for three trophic levels of organisms of the water column. The weakest value considered valid is that obtained on *Ceriodaphnia dubia* (NOEC (7d) = 0.74 mg.L⁻¹) (Niederlehner *et al.*, 1998).

- Benthic organisms

No data is currently available in the scientific literature.

▪ Ecotoxicity for Terrestrial Organisms, Including Predators

- Acute Ecotoxicity

An LC₅₀ (28 d) between 150 and 280 mg.kg⁻¹ was determined for *Eisenia foetida* (Heijden Van der *et al.*, 1988). Another study is available for soil micro-organisms presenting LC₅₀s varying from 310 to 430 mg.kg⁻¹ depending on the humidity level of the tested soil (Regno *et al.*, 1998).

- Chronic Ecotoxicity

Nitrification (bacterium) is the most affected process with a NOEC (28d) < < 26 mg.kg⁻¹ (Heijden Van der *et al.*, 1988) (CE, 2003).

TOLUÈNE

▪ PNEC

Chemical substances (n° CAS)	Compartment	Extrapolation factor	PNEC value	Unit	Source (Year)
108-88-3	PNEC _{water}	10	74	µg.L ⁻¹	EC, 2003
108-88-3	PNEC _{SED}	Partition coefficient	0.34 1.57	mg.kg ⁻¹ wet weight mg.kg ⁻¹ dry weight	INERIS, 2011
108-88-3	PNEC _{soil}	50 Partition coefficient	0.3 0.339	mg.kg ⁻¹ wet weight mg.kg ⁻¹ dry weight	INERIS, 2011; EC, 2003

CHOICE OF TOXICITY REFERENCE VALUES

▪ Threshold effects

Chemical substances (n° CAS)	Exposure route	Uncertainty factor	Reference value	Year updated
Toluene (108-88-3)	Inhalation (acute)	10	MRL = 3.8 mg.m ⁻³	ATSDR, 2000
	Inhalation (acute 1 h)	10	REL = 37 mg.m ⁻³	OEHHA, 1999
	Inhalation (acute)	100	TRV = 5 mg.m ⁻³	(AFSSET, 2010)
	Inhalation (1 week)	300	GV = 0.26 mg.m ⁻³	WHO, 2000
	Inhalation (chronic)	10	RfC = 5 mg.m ⁻³	US EPA, 2005
	Inhalation (chronic)	100	MRL = 0.3 mg.m ⁻³	ATSDR, 2000
	Inhalation (chronic)	10	CA = 3.75 mg.m ⁻³	Health Canada, 1992
	Inhalation	300	TCA = 0.4 mg.m ⁻³	RIVM, 2001

TOLUÈNE

Chemical substances (n° CAS)	Exposure route	Uncertainty factor	Reference value	Year updated
	(chronic)			
	Inhalation (chronic)	100	REL = 0.3 mg.m ⁻³	OEHHA, 2003
	Inhalation (chronic)	100	TRV = 3 mg.m ⁻³	(AFSSET, 2010)
	Oral (acute)	300	MRL = 0.8 mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	ATSDR, 2000
	Oral (sub-chronic)	300	MRL = 2.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	ATSDR, 2000
	Oral (chronic)	3,000	RfD = 0.08 mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	US EPA, 2005
	Oral (chronic)	1,000	TDI = 0.223 mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	WHO, 2011
	Oral (chronic)	1,000	ADI = 0.22 mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	Health Canada, 2010
	Oral (chronic)	1,000	TDI = 0.223 mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	RIVM, 2001

■ Inhalation

- Acute Exposure

INERIS proposes to retain ATSDR's value of 3.8 mg.m⁻³ for acute exposure (several days) to toluene by inhalation.

Three organizations propose TRVs for acute exposure by inhalation: ATSDR, the OEHHA and AFSSET.

ATSDR's (2000) value and that of the OEHHA are established from a voluntary study on a healthy population and that of AFSSET (2010) from an experimental study on toxicity effects on development.

The study on volunteers (Andersen *et al.*, 1983) is of acceptable quality. The critical neurological effect is in line with the toxicological profile. The calculation of the TRV is argued and acceptable.

TOLUÈNE

The value of the OEHHA is based on the same study as that retained by ATSDR (Andersen *et al.*, 1983). An adjustment for an exposure duration of one hour was performed. This exposure duration corresponds more to the exposure duration of an industrial accident scenario. This value is not advised.

AFSSET developed a value from a study on reproduction and development on 2 generations of rats (Roberts, 2003). The value was calculated from a weight decrease in the progenitor. An adjustment was made for continuous exposure, and the choice of uncertainty factor is adapted. This value is of good quality for developmental effects but is not protective concerning neurological toxicity.

Taking into account the key study on which is based ATSDR's value and the limited use of the value of AFSSET, INERIS proposes to retain the value of ATSDR.

- Chronic Exposure

ANSES proposes to retain the value of 3 mg.m⁻³ for chronic exposure by inhalation to toluene.

Seven organizations propose a value for chronic exposure to toluene by inhalation. The effects retained are neurological (US EPA, 2005, ATSDR, 2000, WHO, 2000, Health Canada, 1992, RIVM, 2001, OEHHA, 2003, ANSES, 2011). All the organizations except the OEHHA retain values from studies on human; the TRV of OEHHA is not judged pertinent. Health Canada calculated a value from a study on healthy volunteers for exposures of a short duration, which does not seem to us to be a pertinent approach. RIVM retains an old value of US EPA, thus there is no reason to retain it. ATSDR retains just one study on human, and finally, the US EPA and WHO take into account several studies on human. The value calculation method is detailed and an adjusted NOAEC was calculated to take into account the exposure duration in the document of the US EPA. Finally, the confidence index is high.

In 2011, ANSES reconsidered the same panel of studies as the other organizations and retained only one study, that of Zavalic *et al.* (1998), but based itself on the panel of studies to choose the most pertinent effect and critical concentration. This value is advised.

▪ Oral route

- Acute exposure

INERIS proposes to retain the value of ATSDR of 0.8 mg.kg⁻¹.d⁻¹ for acute exposure to toluene by oral ingestion.

This value is proposed by ATSDR; it is coherent. It is the only available TRV for acute exposure; it is thus retained.

- Subchronic Exposure

INERIS proposes to retain ATSDR's value of 2.10⁻² mg.kg⁻¹.d⁻¹ for sub-chronic exposure to toluene by oral ingestion.

TOLUÈNE

This value is the only TRV available; it is coherent. It is retained.

- **Chronic Exposure**

INERIS proposes to retain the value of **0.08 mg.kg⁻¹.d⁻¹** for chronic exposure to toluene by oral ingestion.

Four TRVs are proposed by the US EPA (2005), WHO (2011), Health Canada (2010), and RIVM (2001). All four are based on the same study but retain different critical effects on rats or mice. In all cases, the effects are minor. The WHO bases itself on hepatic effects that are not statistically significant in mice, and the elaboration is not clearly justified. RIVM and Health Canada propose to retain the same approach as the WHO. The calculation method of the TRV of the US EPA seems to be the most detailed. The US EPA chooses to retain a supplementary uncertainty factor to take into account the limited amount of data and contradictory results relative to immunotoxicity. INERIS retains the value of the US EPA.

▪ **Non-threshold Effects**

Toluene does not induce non-threshold effects.

▪ **Toxicity reference values retained by INERIS**

Effect type	Chemical substances (CAS)	Exposure route	Uncertainty factor	Reference value	Year updated	Choice date
Threshold	Toluene (108-88-3)	Inhalation (acute)	10	MRL = 3.8 mg.m ⁻³	ATSDR, 2000	INERIS, 2014
		Inhalation (chronic)	10	TRV = 3 mg.m ⁻³	ANSES, 2011	ANSES, 2011
		Oral (acute)	300	MRL = 0.8 mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	ATSDR, 2000	INERIS, 2014
		Oral (sub-chronic)	300	MRL = 2.10-2 mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	ATSDR, 2000	INERIS, 2014
		Oral (chronic)	3,000	RfC = 0.08 mg.kg ⁻¹ .d ⁻¹	US EPA 2005	INERIS, 2014

TOLUÈNE

8. BIBLIOGRAPHIE

- Abbate C., Giorgianni C., Munao F., Pesarin F. and Salmas L. (1993) - Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *Int Arch Occup Environ Health*, **64**, 389-392.
- Adema D.M.M. (1991) - The acute aquatic toxicity of alkylbenzenes. TNO. Delft, The Netherlands. R91/198.
- AFSSET (2010) - Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) : Elaboration de VTR fondées sur les effets reprotoxiques. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort. www.afsset.fr.
- Ameno K., Fuke C., Ameno S., Kiriu T., Sogo K. and Ijiri I. (1989) - A fatal case of oral ingestion of toluene. *Forensic Sci Int*, **41**, 3, 255-260.
- Andersen I., Lundqvist G.R., Molhave L., Pedersen O.F., Proctor D.F., Vaeth M. and Wyon D.P. (1983) - Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scand J Work Environ Health*, **9**, 5, 405-418.
- Angerer J., Schildbach M. and Kraemer A. (1998) - S-p-toluylmercapturic acid in urine of workers exposed to toluene : A new biomarker for toluene exposure. *Arch Toxicol*, **72**, 2, 119-123.
- Anses (2011) - VTR par inhalation pour les effets neurotoxiques du toluène (CAS 108-88-3). Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- Antti-Poika M., Juntunen J., Matikainen E., Suoranta H., Hanninen H., Seppalainen A.M. and Liira J. (1985) - Occupational exposure to toluene: neurotoxic effects with special emphasis on drinking habits. *Int Arch Occup Environ Health*, **56**, 1, 31-40.
- API (1978) - Teratology study in rats. Toluène. American Petroleum Institute. LBI Proj. N°20847 Final report.
- API (1985) - Two-generation inhalation reproduction/fertility study on petroleum derived hydrocarbon with toluene. Washington. American Petroleum Institute. vol.1.
- Arlie -Soborg P. (1992) Solvent neurotoxicity. *CRC Press*, Boca Raton - Florida.
- Arnold G.L., Kirby R.S., Langendoerfer S. and Wilkins-Haug L. (1994) - Toluene embryopathy: clinical delineation and developmental follow-up. *Pediatrics*, **93**, 216-220.
- ATSDR (1994) - Toxicological profiles : Toluene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta - Georgia - USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html1-169>
- ATSDR (2000) - Toxicological profiles : Toluene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta - Georgia - USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>

TOLUÈNE

- Axelsson G. and Rylander R.** (1982) - Exposure to anesthetic gases and spontaneous abortion: response bias in a postal questionnaire study. *Int J Epidemiol*, **11**, 250-256.
- Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J.** (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu. report 711 701 025.
- Baelum J., Andersen I.B., Lundqvist G.R., Molhave L., Pedersen O.F., Vaeth M. and Wyon D.P.** (1985) - Response of solvent-exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand J Work Environ Health*, **11**, 4, 271-280.
- Balster R.** (1998) - Neural basis of inhalant abuse. *Drug Alcohol Dep*, **512**, 207-214.
- BASF** (1980) - Bestimmung der akuten inhalationtoxizität LC50 von Toluol min. 99.5% (Merck AG) als Dampf bei 4stündiger Exposition an Sprague-Dawley-Ratten., 26-60019.
- BASF** (1989) - Pränatale Toxizität von Toluol in Kaninchen nach inhalativer Aufnahme. BASF.
- Benignus V.A.** (1981) - Health effects of toluene: a review. *Neurotoxicology*, **2**, 3, 567-588.
- Benignus V.A., Muller K.E., Graham J.A. and Barton C.N.** (1984) - Toluene levels in blood and brain of rats as a function of toluene level in inspired air. *Environ Res*, **33**, 1, 39-46.
- Benville P.E. and Korn S.** (1977) - The acute toxicity of six monocyclic aromatic crude oil components to striped bass (*Morone saxatilis*) and bay shrimp (*Crangon franciscorum*). *Calif Fish Game*, **63**, 4, 204-209.
- Berenguer P., Soulage C., Perrin D., Pequignot J.-M. and Abraini J.H.** (2003) - Behavioral and neurochemical effects induced by subchronic exposure to 40 ppm toluene in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **74**, 997-1003.
- Berenguer P., Soulage C., Fautrel A., Pequignot J.-M. and Abraini J.H.** (2004) - Behavioral and neurochemical effects induced by subchronic combined exposure to toluene at 40ppm and noise at 80dB-A in rats. *Physiology and Behavior*, **81**, 527-534.
- Bergman K.** (1979) - Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. *CRC Crit Rev Toxicol*, **12**, 1, 59-118.
- Bobra A.M., Shiu W.Y. and Mackay D.** (1983) - A predictive correlation for the acute toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to the water flea (*Daphnia magna*). *Chemosphere*, **12**, 1121-1129.
- Boey K.W., Foo S.C. and Jeyaratnam J.** (1997) - Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, **26**, 84-87.
- Bonnet P., Raoult G. and Gradiski D.** (1979) - Concentrations léthales 50 des principaux hydrocarbures aromatiques. *Arch Mal Prof*, **40**, 805-810.
- Bonnet P., Morele Y., Raoult G., Zissu D. and Gradiski D.** (1982) - Détermination de la concentration léthale₅₀ des principaux hydrocarbures aromatiques chez le rat. *Arch Mal Prof*, **34**, 261-265.

TOLUÈNE

- Bowen S.E. and McDonald P. (2008)** - Abuse pattern of toluene exposure alters mouse behavior in a waiting-for-reward operant task. *Neurotoxicology and Teratology*.
- Bowen S.E., Irtenkauf S., Hannigan J.H. and Stefanski A. (2009)** - Alterations in rat fetal morphology following abuse patterns of toluene exposure. *Reproductive Toxicology*, **27**, 161-169.
- Brenniman G., Hartung R. and Weber Jr W.J. (1976)** - A continuous flow bioassay method to evaluate the effects of outboard motor exhausts and selected aromatic toxicants on fish. *Water Research*, **10**, 2, 165-169.
- Bringmann G. and Kühn R. (1980)** - Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae and protozoa in the cell multiplication inhibition test. *Water Research*, **14**, 3, 231-241.
- Bro-Rasmussen F. (1994)** - EEC Water Quality Objectives for Chemicals Dangerous to Aquatic Environments (List 1). *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, **137**, 83-110.
- Broddle W.D., Dennis M.W., Kitchen D.N. and Vernet E.H. (1996)** - Chronic dermal studies of petroleum streams in mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, **30**, 47-54.
- Bruijn J.d., Crommentuijn T., van Leeuwen K. and E. v.d.P. (1999)** - Environmental quality standards in the Netherlands. . S. P. a. t. E. N. I. o. P. H. a. E. VROM (Ministry of Housing.
- Buccafusco R.J., Ells S.J. and LeBlanc G.A. (1981)** - Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, **26**, 1, 446-452.
- Bukowski J.A. (2001)** - Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. *Regul Toxicol Pharmacol*, **33**, 2, 147-156.
- Burmistrov S.O., Arutyunyan A.V., Stepanov M.G. and al. e. (2001)** - Effect of chronic inhalation of toluene and dioxane on activity of free radical processes in rat ovaries and brain. *Bull Exp Biol Med*, **132**, 832-836.
- Caldwell R.S., Calderone E.M. and Mallon W.H. (1976)** - Effects of a seawater-soluble fraction of Cook inlet crude oil and its major aromatic components on larval stages of the Dungeness Crab, *Cancer magister dana*. New York, Pergamon Press.
- Cameron G.R., Paterson J.L.H., De Saram G.S.W. and Thomas J.C. (1938)** - The toxicity of some methyl derivatives of benzene with special reference to pseudocumene and heavy coal tar naphtha. *J Pathol Bacteriol*, **46**, 95-107.
- Campo P., Lataye R., Cossec B. and Placidi V. (1997)** - Toluene-induced hearing loss : A mid-frequency location of cochlear lesions. *Neurotoxicol Teratol*, **19**, 2, 129-140.
- Carlsson A. (1982)** - Exposure to toluene: uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health*, **8**, 1, 43-55.

TOLUÈNE

- Carpenter C.P., Geary D.L., Myers R.C., Nacjhreimer D.J., Sullivan L.J. and King J.M. (1976) - Petroleum hydrocarbon toxicity studies. XIII. Animazl and human response to vapors of toluene concentrate. *Toxicol Appl Pharmacol*, **36**, 473-490.
- Cavalleri A., Gobba F. and Nicali E. (2000) - Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Arch Env Health*, **55**, 399-404.
- CCME (1999) - Canadian environmental quality guidelines. C. C. o. M. o. t. Environment. Winnipeg, Canada.
- CE (2003) - European Union - Risk Assessment Report: Toluene. Danemark, European Communities. **30**.
- Cherry N., Venables H. and Waldron H.A. (1984) - British studies on the neuropsychological effects of solvent exposure. *Scand J Work Environ Health*, **10 Suppl 1**, 10-12.
- Cherry N., Hutchins H., Pace T. and Waldron H.A. (1985) - Neurobehavioural effects of repeated occupational exposure to toluene and paint solvents. *Br J Ind Med*, **42**, 5, 291-300.
- Chia S.E., Tan K.T. and Kwok S.K. (1987) - A study on the health hazard of toluene in the polythene printing industry in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, **16**, 2, 294-299.
- Chouanière D., Wild P., Fontana J.M. and al. e. (2002) - Neurobehavioral disturbances arising from occupational toluene exposure. *Am J Ind Med*, **41**, 77-88.
- Courtney K.D., Andrews J.E., Springer J., Ménache M., Williams T., Dalley L. and Graham J.A. (1986) - A perinatal study of toluene in CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, **6**, 145-154.
- Cruz S., Mirshahi T., Thomas B. and al. e. (1998) - Effects of the abused solvent toluene on recombinant N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, **286**, 334-340.
- Da-Silva V.A., Malheiros L.R., Figueiredo L.F.H., Sa-Rego M.M. and Paumgarten F.J.R. (1991) - Neurobehavioral development of rats exposed to toluene through maternal milk. *Brazilian J Med Biol Res*, **23**, 533-537.
- Dalgaard M., Hossaini A., Hougaard K.S., Hass U. and Ladefoged O. (2001) - Developmental toxicity of toluene in male rats: effects on semen quality, testis morphology, and apoptotic neurodegeneration. *Arch Toxicol*, **75**, 2, 103-109.
- Danish-EPA (1999) - Risk assessment - Toluene. Danish Environmental Protection Agency. Copenhagen -Denmark.
- De Ceaurriz J.C., Micillino J.C., Bonnet P. and Guenier J.P. (1981) - Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett*, **9**, 137-143.
- Deschamps D., Geraud C. and Dally S. (2001) - Cognitive functions in workers exposed to toluene: evaluation at least 48 hours after removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, **74**, 4, 285-288.

TOLUÈNE

- Devlin E.W., Brammer J.D. and Puyear R.L. (1982) - Acute toxicity of toluene to three age groups of Fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Bull Environ Contam Toxicol*, **29**, 12-17.
- Dutkiewicz T. and Tyras H. (1968) - Skin absorption of toluene, styrene and xylene by man. *Br J Ind Med*, **25**, 243.
- Dyer R.S., Bercegeay M.S. and Mayo L.M. (1988) - Acute exposures to p-xylene and toluene alter visual information processing. *Neurotoxicol Teratol*, **10**, 2, 147-153.
- Echeverria D., Fine L., Langolf G., Schork A. and Sampaio C. (1989) - Acute neurobehavioural effects of toluene. *Br J Ind Med*, **46**, 7, 483-495.
- Egle J.L. and Gochberg B.J. (1976) - Respiratory retention of inhaled toluene and benzene in the dog. *J Toxicol Environ Health*, **1**, 531-538.
- El Masry A.M., Smith J.N. and Williams R.T. (1956) - Studies in detoxication 69. The metabolism of alkyl-benzenes: n-propyl-benzene and n-butyl-benzene with further observations on ethyl-benzene. *Biochem J*, **64**, 50-56.
- Eller N., Netterstrom B. and Laursen P. (1999) - Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occup Med*, **49**, 6, 389-395.
- Engelke M., Tahti H. and Vaalavirta L. (1996) - Perturbation of artificial and biological membranes by organic compounds of aliphatic, alicyclic, and aromatic structure. *Toxicol In Vitro*, **10**, 111-115.
- EU (2003) - European Union Risk Assessment Report of toluene. Luxembourg.
- Exxon (1988) - Primary dermal irritation study in the rabbit. Exxon Biomedical sciences.
- Exxon (1995) - Ocular irritation study in the rabbit without eyewash with toluene (complaint with OECD guideline 405). Exxon Biomedical Sciences.
- Fodor G.G. (1972) - Schädliche Dämpfe. VDI Verlag. Dusseldorf.
- Foo S., Jeyaratnam J. and Koh D. (1990) - Chronic neurobehavioural effects of toluene. *Br J Ind Med*, **47**, 480-484.
- Foo S., Ngim C.H., Salleh I., Jeyaratnam J. and Boey K.W. (1993) - Neurobehavioural effects of Occupational Chemical Exposure. *Environmental Research*, **60**, 267-273.
- Freitag D., Ballhorn L., Geyer H. and Korte F. (1985) - Environmental hazard profile of organic chemicals. An experimental method for the assessment of the behaviour of organic chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with ¹⁴C-labeled chemicals. *Chemosphere*, **14**, 1589-1616.
- Fujimaki H., Yamamoto S., Tin Tin Win S., Hojo R., Sato F., Kunugita N. and Arashidani K. (2007) - Effect of long-term exposure to low-level toluene on airway inflammatory response in mice. *Toxicol Lett*, **168**, 2, 132-139.
- Geiger D.L., Brooke L.T. and Call D.J. (1990) - Acute Toxicity of Organic Chemicals to Fathead minnow (*Pimephales promelas*). Center for Lake Superior Environmental Studies. University of Wisconsin-Superior.

TOLUÈNE

- Gericke C., Hanke B., beckmann G. and al e. (2001) - Multicenter field trial on possible health effects of toluene. III. Evaluation of effects after long-term exposure. *Toxicology*, **168**, 185-209.
- Gerkin R.D. and Lo Vecchio F. (1998) - Rapid reversal of life-threatening toluene-induced hypokalemia with hemodialysis. *J Emerg Med*, **16**, 5, 723-725.
- Gibson J.E. and Hardisty J.F. (1983) - Chronic toxicity and oncongenicity bioassay of inhaled toluene in Fisher-344 rats. *Fundam Appl Toxicol*, **3**, 315-319.
- Goodwin T.M. (1988) - Toluene abuse and renal tubular acidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, **71**, 5, 715-718.
- Gospe S.M., Saeed D.B. and Zhou S.S. (1994) - The effects of high-dose toluene on embryonic development in rat. *Pediatr Res*, **36**, 6, 811-815.
- Gospe S.M., Zhou S.S., Saeed D.B. and Zeman F.J. (1996) - Development of a rat model of toluene-abuse embryopathy. *Pediatr Res*, **40**, 1, 82-87.
- Gospe S.M. and Zhou S.S. (1998) - Toluene abuse embryopathy: Longitudinal neurodevelopmental effects of prenatal exposure to toluene in rats. *Reprod Toxicol*, **12**, 2, 119-126.
- Gospe S.M. and Zhou S.S. (2000) - Prenatal exposure to toluene results in abnormal neurogenesis and migration in rat somatosensory cortex. *Pediatr Res*, **47**, 362-368.
- Gotohda T., Nishimura A. and Morito K. (2009) - Immunohistochemical studies on early stage of hepatic damage induced by subacute inhalation of toluene vapor in rats. *J Appl Toxicol*.
- Grandjean P. and Landrigan P.J. (2006) - Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*, **368**, 2167-2178.
- Guide de la chimie (1999) - Toluène. Paris, CHIMEDIT.
- Guillot J.P., Gonnet J.F., Clement C., Caillard L. and Truhaut R. (1982b) - Evaluation of the ocular-irritation potential of 56 compounds. *Fd Chem Toxic*, **20**, 573-582.
- Haenninen H., Antti-Poika M. and Savolainen P. (1987) - Psychological performance, toluene exposure and alcohol consumption in rotogravure printers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **59**, 475-483.
- Harabuchi I., Kishi R., Ikeda T., Kiyosawa H. and Miyake H. (1993) - Circadian variations of acute toxicity and blood and brain concentrations of inhaled toluene in rats. *Br J Ind Med*, **50**, 3, 280-286.
- Hass U., Lund S.P., Hougaard K.S. and Simonsen L. (1999) - Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol*, **21**, 4, 349-357.
- Heijden Van der C.A., Mulde r.H.C.M., de Vrijer F., Woutersen R.A., Davis P.B., Vink G.J., Heijna-Merkus E., Jansen P.J.C.M., Canton J.H. and van Gestel C.A.M. (1988) - Integrated Criteria Document Toluene Effects. National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM). Bilthoven, The Netherlands.

TOLUÈNE

- Hermens J., Canton H., Janssen P. and de Jong R. (1984) - Quantitative structure-activity relationships and toxicity studies of mixtures of chemicals with anaesthetic potency: acute lethal and sublethal toxicity to *Daphnia magna*. *Aquat Toxicol*, **5**, 143-154.
- Herpin G., Gargouri I., Gauchard G.C., Nisse C., Khadhraoui M., Elleuch B., Zmirou-Navier D. and Perrin P.P. (2009) - Effects of chronic and subchronic organic solvents exposure on balance control of workers in plant manufacturing adhesive materials. *Neurotox Res*, **15**, 179-186.
- Hillefors-Berglund M., Liu Y. and von Euler G. (1995) - Persistent, specific and dose-dependent effects of toluene exposure on dopamine D2 agonist binding in the rat caudate-putamen. *Toxicology*, **100**, 1-3, 185-194.
- Hobara T., Kobayashi H., Higashihara E., Kawamoto T. and Sakai T. (1984) - Experimental study on the pulmonary absorption and excretion of toluene. *Int Arch Occup Environ Health*, **53**, 4, 337-344.
- Hogie M., Guerbet M. and Reber A. (2008) - The toxic effects of toluene on the optokinetic nystagmus in pigmented rats. ?
- Hougaard K.S., Lund S.P., Hass U. and Simonsen L. (1999) - Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behaviour in rats. *Neurotoxicol Teratol*, **21**, 241-250.
- HSDB (1999) - Toluène. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.
- Hsieh G.C., Sharma R.P., Parker R.D. and Coulombe R.A., Jr. (1990) - Evaluation of toluene exposure via drinking water on levels of regional brain biogenic monoamines and their metabolites in CD-1 mice. *Ecotoxicol Environ Saf*, **20**, 2, 175-184.
- Huff J. (1990) - Toxicology and carcinogenesis studies of toluène (CAS N° 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program. Research Triangle Park, NC. NTP-TR-371 - PB90-256371.
- Huff J. (2003) - Absence of carcinogenic activity in Fischer rats and B6C3F1 mice following 103 week inhalation exposures to toluene. *Int J Occup Environ Health*, **9**, 138-146.
- Hulzebos E.M., Adema D.M.M., Dirven-van Bremen E.M., Henzen L., van Dis W.A., Herbold H.A., Hoekstra J.A., Baerselman R. and van Gestel CAM (1993) - Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environ. Toxicol. Chem.*, **12**, 1079-1094.
- Huntingdon Research Centre (1992a) - A preliminary study of the effect of toluene on pregnancy of the rat (inhalation exposure). Huntingdon Research Centre. Cambridgeshire, England.
- Huntingdon Research Centre (1992b) - Toluene: effect on pregnancy of the rat by inhalation (status report). Huntingdon Research Centre. Cambridgeshire, England.
- Hutchinson T.C., Hellebust J.A., Tam D., Mackay D., Mascarenhas R.A. and Shiu W.Y. (1980) - The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. *Environ. Sci. Res.*, **16**, 577-586.

TOLUÈNE

- IARC (1989) - Toluène - Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemical to Humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer, vol 47.
- IARC (1999) - Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide - Toluene. Lyon, International Agency for Research on Cancer, vol 71, pp. 829-864.
- Ikeda M. and Ohtsuji H. (1971) - Phenobarbital-induced protection against toxicity of toluene and benzene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, **20**, 30-43.
- Ikeda N., Takahashi H., Umetsu K. and Suzuki T. (1990) - The course of respiration and circulation in 'toluene-sniffing'. *Forensic Sci Int*, **44**, 2-3, 151-158.
- INERIS (2014) - Méthodologie de renseignement des fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, Verneuil en Halatte.
http://www.ineris.fr/substances/uploads/content/DRC-14-142371-007734A_Methodologie.pdf
- INRS (2010) - BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. Institut National de la Recherche et de Sécurité.
- INRS (2012a) - Fiche toxicologique n° 74- Toluène. Institut National de Recherche et de Sécurité.
http://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_74-2/FicheTox_74.pdf
- INRS (2012b) - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide-mémoire technique ED 984. Institut National de la Recherche et de Sécurité.
<http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-984/ed984.pdf>.www.inrs.fr.
- Iregren A. (1982) - Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene)--a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents. *Neurobehav Toxicol Teratol*, **4**, 6, 695-701.
- IUCLID (1996) - Toluene. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD-ROM.
- JOCE (1998) - Directive 98/83/CE du conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. *Journal Officiel des Communauté Européenne*.
- JOCE (2005) - Directive 2004/107/CE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le cadmium, le nickel et les hydrocarbures polycycliques aromatiques dans l'air ambiant. *Journal Officiel des Communauté Européenne*.
- JOCE (2007) - Décret n° 2007 - 49 du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine. *Journal Officiel des Communauté Européenne*.

TOLUÈNE

- JOCE (2008)** - Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe. *Journal Officiel des Communauté Européenne*.
- Johnson A.C. and Canlon B. (1994)** - Progressive hair cell loss induced by toluene exposure. *Hear Res*, **75**, 201-208.
- Jone C.M. and Wu A.H.B. (1988)** - An unusual case of toluene-induced metabolic acidosis. *Clin Chem*, **34**, 12, 2596-2599.
- Jones H.E. and Balster R.L. (1997)** - Neurobehavioral consequences of intermittent prenatal exposure to high concentrations of toluene. *Neurotoxicol Teratol*, **19**, 4, 305-313.
- JORF (2001)** - Décret n°2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles. *Journal Officiel de la République Française*.
- JORF (2002)** - Décret n°2002-213 du 15 février 2002 portant transposition de la directive 1999/30/CE du conseil du 22 avril 1999 et 2000/69/CE du parlement européen et du conseil du 16 novembre 2000 et modifiant le décret n°98-360 du 6 mai 1998 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de la qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites. *Journal Officiel de la République Française*.
- JORF (2003)** - Décret n°2003-1085 du 12 novembre 2003 portant transposition de la directive 2002/3/CE du conseil du 12 février 2002 et modifiant le décret n°98-360 du 6 mai 1998 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de la qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites. *Journal Officiel de la République Française*.
- Kang S.-K., Rohlman D.S., Lee M.-Y., Lee H.-S., Chung S.-Y. and Anger W.K. (2005)** - Neurobehavioral performance in workers exposed to toluene. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **19**, 3, 645-650.
- Kempe H., Meister A. and Seeber A. (1980)** - Psychologische Untersuchungen zur akuten Wirkung von Toluolexposition. *Z Ges Hyg*, **26**, 313-317.
- Kimura E.T., Ebert D.M. and Dodge P.W. (1971)** - Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol*, **19**, 4, 699-704.
- Klimisch H.J., Hellwig J. and A. H. (1992)** - Studies on the prenatal toxicity of toluene in rabbits following inhalation exposure and proposal of a pregnancy guidance value. *Arch Toxicol*, **66**, 373-381.
- Koch R. (1995)** - Umweltchemikalien. Physikalisch-chemische Daten, Toxizitäten, Grenz- und Richtwerte, Umweltverhalten. Dritte Auflage. VCH Verl., Weinheim, Germany.
- Koga K. and Ohmiya Y. (1978)** - Potentiation of toluene toxicity by hepatic enzyme inhibition in mice. *J Toxicol Sci*, **3**, 1, 25-29.

TOLUÈNE

- Korn S., Moles D.A. and Rice S.D. (1979) - Effects of temperature on the median tolerance limit of pink salmon and shrimp exposed to toluene, naphthalene, and Cook Inlet crude oil. *Bull Environ Contam Toxicol*, **21**, 521-525.
- Kostas J. and Hotchin J. (1981) - Behavioral effects of low-level exposure to toluene in mice. *Neurobehav Toxicol Teratol*, **3**, 467-469.
- Kühn R., Pattard M., Pernak K.D. and Winter (1989) - Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 4, 501-510.
- Larsen F. and Leira H.L. (1988) - Organic brain syndrome and long-term exposure to toluene: a clinical, psychiatric study of vocationally active printing workers. *J Occup Med*, **30**, 11, 875-878.
- Lataye R. and Campo P. (1997) - Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicol Teratol*, **19**, 5, 373-382.
- Lataye R., Campo P. and Loquet G. (1999) - Toluene ototoxicity in rats : Assessment of the frequency of hearing deficit by electrocochleography. *Neurotoxicol Teratol*, **21**, 3, 267-276.
- Lee B.-K., Lee S.-H., Lee K.-M., Cho K.-S., Ahn K.-D., Kim S., B., Ukai H., Natatsuka H., Watanabe T. and Ikeda M. (1988) - Dosedependent increase in subjective symptom prevalence among tolueneexposed workers. *Ind. Health*, **26**, 11-23.
- Lide D. (1998) - Handbook of chemistry and physics: Toluene. Boca Raton, CRC Press. 78th.
- Löf A., Wigaeus Hjelm E., Colmsjö A., Lundmark B.O., Norström A. and Sato A. (1993) - Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to ²H₈-toluene. *Br J Ind Med*, **50**, 55-59.
- Loquet G., Campo P. and Lataye R. (1999) - Comparaison of toluene-induced and styrene-induced hearing losses. *Neurotoxicol Teratol*, **21**, 6, 689-697.
- Lundberg I., Hakansson M. and Gustavsson P. (1983) - Relativ leverskadande effekt av 14 organiska lösningmedel vid intraperitoneal injektion på rätta. *Arbete och Hälsa*, **22**, 1-20.
- MacPhail R.C., Farmer J.D. and Jarema K.A. (2012) - Toluene effects on the motor activity of adolescent, young-adult, middle-age and senescent male Brown Norway rats. *NeuroToxicology*, **33**, 1, 111-118.
- Maltoni C., Conti B. and Cotti G. (1983) - Benzène: A multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am J Ind Med*, **4**, 589-630.
- Maltoni C., Conti B., Cotti G. and Belpoggi F. (1985) - Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: Current results and ongoing research. *Am J Ind Med*, **7**, 415-446.
- McDonald J.C. and Lavoie J. (1987) - Chemical exposures at work in early pregnancy and congenital defect: A case-referent study. *Br J Ind Med*, **44**, 527-533.

TOLUÈNE

- McWilliams M.L., Chen G.D. and Fechter L.D. (2000) - Low-level toluene disrupts auditory function in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*, **167**, 1, 18-29.
- Merck (1989) - Toluene. Rahway, N.J., USA, Merck and Co. 11th.
- Meulenbelt J., De Groot G. and Savelkoul T.J. (1990) - Two cases of acute toluene intoxication. *Br J Ind Med*, **47**, 417-420.
- Meyer-Baron M. (2005) - A meta-analytical approach to neurobehavioral effects of occupational toluene exposure. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **19**, 651-657.
- Mihic S.J., McQuilkin S.J., Eger E.I. and al. e. (1994) - Potentiation of γ -aminobutyric acid type A receptor-mediated chloride currents by novel halogenated compounds correlated with their abilities to induce general anesthesia. *Mol Pharmacol*, **46**, 851-857.
- Moles A., Bates S., Rice S.D. and Korn S. (1981) - Reduced growth of Coho salmon fry exposed to two petroleum components, Toluene and naphthalene in fresh water. *Trans A Fish Soc*, **110**, 430-436.
- Morata T.C., Dunn D.E., Kretschmer L.W., Lemasters G.K. and Keith R.W. (1993) - Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health*, **19**, 4, 245-254.
- Morck H.I., Winkel P. and Gyntelberg F. (1985) - Helbredseffekter af toluenudsaettelse. *Arbejds miljofondet, Kobenhavn*, 54pp.
- Morck H.I., Winkel P. and Gyntelberg F. (1988) - Health effects of toluene exposure. *Dan Med Bull*, **35**, 196-200.
- Morgan D.L., Cooper S.W., Carlock D.L., Sykora J.J., Sutton B., Mattie D.R. and McDougal J.N. (1991) - Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer 344 rat. *Environ Res*, **55**, 1, 51-63.
- Muller J. and Greff G. (1984) - Recherche de relations entre toxicité de molécules d'intérêt industriel et propriétés physico-chimiques: test d'irritation des voies aériennes supérieures appliqué à quatre familles chimiques. *Fd Chem Toxicol*, **22**, 661-664.
- Murata K., Araki S., Yokoyama K., Tanigawa T., Yamashita K., Okajima F., Sakai T., Matsunaga C. and Suwa K. (1993) - Cardiac autonomic dysfunction in rotogravure printers exposed to toluene in relation to peripheral nerve conduction. *Ind Health*, **31**, 3, 79-90.
- Murata M., Tsujikawa M. and Kawanishi S. (1999) - Oxidative DNA damage by minor metabolites of toluène may lead to carcinogenesis and reproductive dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*, **261**, 2, 478-483.
- Nakatsuka H., Watanabe T. and Takeuchi Y. (1992) - Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health*, **64**, 113-117.

TOLUÈNE

- Neubert D., Gericke C. and Hanke B. (2001) - Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Toxicology*, **168**, 139-183.
- Ng T.P., Foo S.C. and Yoong T. (1992a) - Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *Br J Ind Med*, **49**, 11, 804-808.
- Ng T.P., Foo S.C. and Yoong T. (1992b) - Menstrual function in workers exposed to toluene. *Br J Ind Med*, **49**, 11, 799-803.
- Niederlehner B.R., Cairns J. and Smith E.P. (1998) - Modeling acute and chronic toxicity of nonpolar narcotic chemicals and mixtures to *Ceriodaphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **39**, 136-146.
- Nielsen G.D. and Alarie Y. (1982) - Sensory irritation, pulmonary irritation and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol*, **65**, 459-477.
- Nielsen H.K., Krusell L., Baelum J., Lundqvist G., Omland O., Vaeth M., Husted S.E., Mogensen C.E. and Geday E. (1985) - Renal effects of acute exposure to toluene. A controlled clinical trial. *Acta Med Scand*, **218**, 317-321.
- NTP (1990) - Toxicology and carcinogenesis studies of toluène (CAS N° 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program. Research Triangle Park, NC. NTP-TR-371 - PB90-256371.
- OEHHA (2003) - All chronic reference exposure levels adopted by OEHHA. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/.
- OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen. 2nd.
- OMS (2008) - Guidelines for drinking-water quality. Third edition incorporating the first and second addenda. . Geneva. 3rd, vol Volume 1 - recommendations.
- OMS (2011) - Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition. Geneva. 4rd.
- OMS IPCS (1996) - Environmental Health Criteria n° 52 : Toluène. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.
- Ono A., Sekita K., Ohno K., Hirose A., Ogawa Y., Saito M., Naito K., Kanetko T., Furuya T., Matsumoto K., Tanaka S. and Kurokawa Y. (1995) - Reproductive and developmental toxicity studies of toluene : I. Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats. *J Toxicol Sci*, **20**, 109-134.
- Ono A., Sekita K. and Ogawa Y. (1996) - Reproductive and developmental toxicity studies of toluene : II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, **15**, 1, 9-20.
- Orbaek P. and Nise G. (1989) - Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. *Am J Ind Med*, **16**, 1, 67-77.

TOLUÈNE

- Pariselli F., Sacco M.G., Ponti J. and Rembges D. (2009) - Effects of toluene and benzene air mixture on human lung cells (A549). *Experimental and Toxicologic Pathology*, **61**, 381-386.
- Patel R. and Benjamin J. (1986) - Renal disease associated with toluene inhalation. *Clin Toxicol*, **24**, 3, 213-223.
- Pearson M.A., H.E. H., L.H. S. and M.E. R. (1994) - Toluene embryopathy: delineation of phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome. *Pediatrics*, **93**, 211-215.
- Plenge-Bonig A. and Karmaus W. (1999) - Exposure to toluene in the printing industry is associated with subfecundity in women but not in men. *Occup Environ Med*, **56**, 7, 443-448.
- Potera G. (1975) The Effects of Benzene, Toluene and Ethylbenzene on several important Members of the Estuarine Ecosystem. .
- Pozzani U.C., Weil C.S. and Carpenter C.P. (1959) - The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapor mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *Amer Ind Hyg Assoc J*, **20**, 364-369.
- Prager J.C. (1995) - Toluène, Van Nostrand Reinhold, vol 1, pp. 1109-1114.
- Price K.S., Waggy G.T. and Comway R.A. (1974) - Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *J Water Pollution Control Federation*, **46**, 1, 63-77.
- Pryor G.T., Rebert C.S., Dickinson J. and Feeney E.M. (1984) - Factors affecting toluene-induced ototoxicity in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol*, **6**, 223-238.
- Pyykko K., Tahti H. and Vapaatalo H. (1977) - Toluene concentrations in various tissues of rats after inhalation and oral administration. *Arch Toxicol*, **38**, 3, 169-176.
- Regno V., Arulgnanendran J. and Nirmalakhandan N. (1998) - Microbial toxicity in soil medium. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* , **39**, 48-56.
- Reisin E., Teicher A., Jaffe R. and Eliahou H.E. (1975) - Myoglobinuria and renal failure in toluene poisoning. *Br J Ind Med*, **32**, 2, 163-164.
- Riihimäki V. and Pfäffli P. (1978) - Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scan J Work Environ Health*, **4**, 73-85.
- Roberts L.G., Bevans A.C. and Schreiner C.A. (2003) - Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat: I. Reproductive toxicity. *Reproductive Toxicology*, **17**, 6, 649-658.
- Roberts L.G., Nicolich M.J. and Schreiner C.A. (2007) - Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat II. Developmental toxicity. *Reproductive Toxicology*, **23**, 521-531.
- Sante Canada (2010) - L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada. Partie II : valeurs toxicologiques de référence(VTR) de Santé Canada et paramètres de

TOLUÈNE

- substances chimiques sélectionnées. Version 2.0. Gouvernement du Canada. Environnement Canada Santé. Ottawa. Cat.: H128-1/11-638F-PDF. 74 p
- Schäper M., Seeber A. and Van Triel C. (2008) - The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an evaluation based on repeated measurements in the german printing industry.
- Seeber A., Shaper M., Zupanic M. and al e. (2004) - Toluene exposure below 50 ppm and cognitive function: a follow-up study with four repeated measurements in rotogravure printing plants. *Int Arch Occup Environ Health*, **77**, 1-9.
- Shaper M., Demes P., Zupanic M. and al e. (2003) - Occupational toluene exposure and auditory function: results from a follow-up study. *Ann Occup Hyg*, **47**, 493-502.
- Smith J.N., Smithies R.H. and Williams R.T. (1954) - Studies in detoxication 55. The metabolism of alkylbenzene. (a) Glucuronic acid excretion following the administration of alkylbenzenes (b) Elimination of toluene in the expired air of rabbits. *Biochem J*, **56**, 317-320.
- Smyth H.F., Jr., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C., Striegel J.A. and Nycum J.S. (1969) - Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J*, **30**, 5, 470-476.
- Stengel B., Cenee S., Limasset J.-C., Diebold F., Michard D., Druet P. and Hemon D. (1998) - Immunological and renal markers among photogravure printers exposed to toluene. *Scand J Work Environ Health*, **24**, 4, 276-284.
- STF (1991) - Toluene. Database (Soil Transport and Fate Database and Model Management System), Environmental Systems and Technologies. CD.
- Sugai S., Murata K., Kitagaki T. and Tomita I. (1990) - Studies on the eye irritation caused by chemichals in rabbits - I. A quantitative structure-activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits. *J Tox Sci*, **15**, 245-262.
- Suter G.W. and Rosen A.E. (1988) - Comparative toxicology for risk assessment of marine fishes and crustaceans. *Environ. Sci. Technol.* , **22**, 5, 548-556.
- Svensson B.G., Nise G., Englander V., Attewell R., Skerfving S. and Moller T. (1990) - Deaths and tumours among rotogravure printers exposed to toluene. *Br J Ind Med*, **47**, 6, 372-379.
- Svensson B.G., Nise G., Erfurth E.M. and Olsson H. (1992a) - Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br J Ind Med*, **49**, 6, 402-408.
- Svensson B.G., Nise G., Erfurth E.M., Nilsson A. and Skerfving S. (1992b) - Hormone status in occupational toluene exposure. *Am J Ind Med*, **22**, 1, 99-107.
- Svirbely J.L., Dunn R.C. and Von Oettingen W.F. (1943) - The acute toxicity of vapors of certain solvents containing appreciable amounts of benzene and toluene. *J Ind Hyg Toxicol*, **25**, 366-373.

TOLUÈNE

- Tanaka K., Maeda T., Kobayashi T. and al e. (2003) - A survey of urinary hippuric acid and subjective symptoms among occupational low toluene exposed workers. *Fukushima J Med Sci*, **49**, 129-139.
- Taskinen H. and Anttila A. (1989) - Spontaneous abortions and congenital malformations among wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand J Work Environ Health*, **15**, 345-352.
- Taskinen H., Kyyronen P., Hemminki K., Hoikkala M., Lajunen K. and Lindbohm M.L. (1994) - Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med*, **36**, 3, 311-319.
- Thiel R. and Chahoud I. (1997) - Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. *Arch Toxicol*, **71**, 4, 258-265.
- Thomas R.E. and Rice S.D. (1979) - The effect of exposure temperatures on oxygen consumption and opercular breathing rates of pink salmon fry exposed to toluene, naphthalene and water soluble fractions of Cook Inlet crude oil and No.2 fuel oil. *Mar. Pollut.*, **79**, 39-52.
- Tillar R., Shafer T.J. and Woodward J.J. (2002) - Toluene inhibits voltage-sensitive calcium channels expressed in pheochromocytoma cells. *Neurochem Int*, **41**, 6, 391-397.
- Tsuga H., Haga T. and Honma T. (2002) - Effects of toluene exposure on signal transduction: toluene reduced the signaling via stimulation of human muscarinic acetylcholine receptor m2 subtypes in CHO cells. *Jpn J Pharmacol*, **89**, 3, 282-289.
- Tsukahara S., Nakajima D., Kuroda Y., Hojo K., Kageyama S. and Fujimaki H. (2009) - Effects of maternal toluene exposure on testosterone levels in fetal rats. *Toxicology Letters*, **185**, 79-84.
- Turkall R.M., Skowronski G.A. and Abdel-Rahman M.S. (1991) - Differences in kinetics of pure and soil-adsorbed toluene in orally exposed male rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, **20**, 2, 155-160.
- UE (2008) - RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006. Journal Officiel de l'Union Européenne.
- Ukai H., Watanabe T., Nakatsuka H., Satoh T., Liu S.J., Qiao X., Yin H., Jin C., Li G.L. and Ikeda M. (1993) - Dose-dependent increase in subjective symptoms among toluene-exposed workers. *Environ Res*, **60**, 2, 274-289.
- Ungvary G., Tatrai E., Szeberenyi S., Rodics K., Lorincz M. and Barcza G. (1982) - Effect of toluene exposure on the liver under different experimental conditions. *Exp Mol Pathol*, **36**, 3, 347-360.
- Ungvary G. (1984) - The possible contribution of industrial chemicals (organic solvents) to the incidence of congenital defects caused by teratogenic drugs and consumer goods. An experimental study. New York, A.R. Liss Inc.

TOLUÈNE

- US EPA (1992) - Dermal exposure assessment: principles and applications: Toluene. U.S. Environmental Protection Agency. Interim report. EPA/600/8-91/011B. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>
- US EPA (1994) ECOSAR . A computer program for estimating the ecotoxicity of industrial chemicals based on structure activity relationships. U.S. EPA, Office of Pollution Prevention and Toxics.
- US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: technical background document. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Emergency and Remedial Response. Washington. 9355.4-17A. <http://www.epa.gov/epahome/search.html1-168>
- US EPA (2005) - Toxicological review of Toluene. U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System.
- US EPA (IRIS) (2005b) - Toluene - Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD). U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. http://www.epa.gov/ncea/iris/search_keyword.htm.
- US EPA (IRIS) (2005c) - Toluene - Reference Concentration for Chronic Inhalation Exposure (RfC). U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. http://www.epa.gov/ncea/iris/search_keyword.htm.
- Veerkamp W. and W. T.B. (1994) - The Concepts of HESP. Reference Manual. Human Exposure to Soil Pollutants. The Hague, Shell International Petroleum Maatschappij. 2.10a, pp. 1-66.
- Verschueren K. (1996) - Toluène. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 3rd.
- Von Euler G. (1994a) Toluene and dopaminergic transmission. vol 3, In: *The vulnerable brain and environmental risk, toxins in air and water*, R. J. Isaacson, KF Eds, 301-321.
- Vrca A., Bozicevic D., Karacic V., Fuchs R., Prpic-Majic D. and Malinar M. (1995) - Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Arch Toxicol*, **69**, 5, 337-340.
- Waldron H.A., Cherry N. and Venables H. (1982) - Solvent exposure and liver function [letter]. *Lancet*, **2**, 8310, 1276.
- Ward G.S., Parrish P.R. and Rigby R.A. (1981) - Early life stage toxicity tests with a saltwater fish: effects of eight chemicals on survival, growth and development of sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *J Toxicol Environ Health*, **8**, 225-240.
- Win-Shwe T.T. and Fujimaki H. (2010) - Neurotoxicity of toluene. *Toxicology Letters*, **198**, 2, 93-99.
- Win-Shwe T.T., Kunugita N., Nakajima D., Yoshida Y. and Fujimaki H. (2012) - Developmental stage-specific changes in immunological biomarkers in male C3H/HeN mice after early life toluene exposure. *Toxicology Letters*, **208**, 2, 133-141.
- Withey R.J. and Hall J.W. (1975) - The joint toxic action of perchloroethylene with benzene or toluene in rats. *Toxicology*, **4**, 1, 5-15.

TOLUÈNE

- Woiwode W., Wodarz R., Drysch K. and Weichardt H. (1979) - Metabolism of toluene in man: gas-chromatographic determination of o-, m- and p-cresol in urine. *Arch Toxicol*, **43**, 2, 93-98.
- Woiwode W. and Drysch K. (1981) - Experimental exposure to toluene: further consideration of cresol formation in man. *Br J Ind Med*, **38**, 194-197.
- Wolf M.A., Rowe V.K., McCollister D.D., Hollingsworth R.L. and Oyen F. (1956) - Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Arch Ind Health*, **14**, 387-398.
- WRC (1991) - The effect of toluene on early life stages of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Water Research Centre. DoE 2943.
- Yücel M.T., M., Walterfang M. and Lubman D.I. (2008) - Toluene misuse and longterm harms: a systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, **32**, 910-926.
- Zavalic M., Mandic Z., Turk R., Bogadi-Sare A. and Plavec D. (1998a) - Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *Am J Ind Med*, **33**, 3, 297-304.
- Zavalic M., Mandic Z., Turk R., Bogadi-Sa, Gomzi M. and Skender L.J. (1998b) - Assessment of color vision impairment in male workers exposed to toluene generally above occupational exposure limits. *Occup Med*, **48**, 3, 175-180.
- Zupanic M., Demes P. and Seeber A. (2002) - psychomotor performance and subjective symptoms at low level toluene exposure. *Occup Environ Med*, **59**, 263-268.