

**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Élaboration de VTR par voie respiratoire pour le toluène

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Octobre 2017

Édition scientifique





# Élaboration de VTR par voie respiratoire pour le toluène

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Octobre 2017

Édition scientifique





Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 octobre 2017

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à l'élaboration de VTR par voie respiratoire pour le toluène (n° CAS 108-88-3)**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses s'est autosaisie en 2017 pour élaborer des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour le toluène, en lien avec l'autosaisine relative à la construction de valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI).

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

L'Anses élabore depuis 2004 des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) pour des polluants d'intérêt de l'air intérieur dont le toluène, fréquemment recherché dans les campagnes de mesure en France. Pour ce faire, un profil toxicologique a été réalisé et des VGAI ont été proposés. La démarche de construction des VGAI étant similaire à celle des valeurs toxicologiques de référence (VTR), l'Anses a souhaité valoriser le travail en proposant également une VTR aiguë par inhalation et réviser sa VTR chronique par inhalation (Anses, 2011).

Le toluène a fait l'objet de plusieurs travaux au sein de l'Anses, notamment l'élaboration d'une VTR reprotoxique, d'une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) et d'une VTR pour les effets chroniques ainsi que la rédaction d'un profil toxicologique dans le cadre de l'évaluation des risques pour des substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes (Afsset, 2008 ; Afsset, 2009 ; Anses, 2011 ; Anses, 2014a,b).

Une VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2016). Il existe deux types de VTR : à

seuil et sans seuil. Dans le cas présent, le toluène peut être considéré comme substance dont les effets s'expriment avec un seuil de dose.

En pratique, la construction d'une VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- Ajustements et application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (appelé ci-après CES « Substances »). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre 14 janvier 2016 et juin 2017. Ils ont été adoptés par le CES « Substances » réuni le 22 juin 2017.

Ces travaux ont également été soumis régulièrement au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » qui valide les travaux sur les VGAI.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES**

### **Sources de toluène**

Le toluène est utilisé dans les produits suivants : carburants, graisse et lubrifiants, produits antigel, biocides (désinfectants et antiparasitaires pour animaux), produits de traitement de surfaces non métalliques, du cuir et de textiles, encres, cirages et cires colorants, colles et agents d'étanchéité.

Le toluène a également été identifié comme pouvant être émis par des produits de construction et de décoration. L'utilisation de certains produits de consommation courante (colles, peintures, adhésifs, etc.) peut être une source d'émission de toluène dans l'air intérieur des bâtiments.

### **Profil toxicologique**

Le profil toxicologique a été réalisé en se basant principalement sur les rapports des travaux de l'Anses précédemment cités (Afsset, 2008 ; Afsset, 2009 ; Anses, 2011 ; Anses, 2014<sub>a, b</sub>). Une recherche bibliographique complémentaire sur la période [2011-2016]<sup>1</sup> a également été menée

<sup>1</sup> Les informations détaillées concernant cette recherche bibliographique complémentaire sont disponibles en annexe du rapport VTR accompagnant le présent avis.



afin d'identifier des données récentes pertinentes concernant les effets sur la santé du toluène par voie respiratoire qui n'auraient pas été prises en compte dans les rapports cités précédemment.

- Toxicocinétique

Chez l'Homme, le toluène est bien absorbé par inhalation. Chez l'animal, le taux d'absorption par inhalation est variable en fonction du niveau de ventilation (environ 90 %). Le toluène se distribue dans les tissus adipeux mais est également retrouvé dans de nombreux organes. Chez l'Homme, comme chez l'animal, le toluène est majoritairement éliminé dans les urines, principalement sous forme de métabolites, et pour une moindre part pour la voie pulmonaire sous forme inchangée. Environ 7 à 20 % du toluène inhalé est ainsi éliminé inchangé dans l'air expiré, tandis que 60 à 80 % est métabolisé dans le foie pour former de l'alcool benzylique, acide benzoïque suivi d'une conjugaison avec la glycine donnant l'acide hippurique. L'acide hippurique est éliminé dans les urines, 65 % dans les 4 premières heures et 80 % dans les 20 heures. Son élimination est totale en 24 heures (demi-vie d'élimination de 3 heures environ). Le métabolisme est identique à celui de l'Homme.

Un modèle PBPK<sup>2</sup> a été récemment publié pour le toluène (Marchand *et al.*, 2015). L'organisme est modélisé par cinq compartiments (tissu pulmonaire, tissus richement perfusés, tissus faiblement perfusés, tissu adipeux et tissu hépatique) pour lesquels l'accumulation en toluène est approchée par les flux sanguins (coefficient de partage).

- Toxicité aiguë

Chez l'Homme, la toxicité aiguë du toluène est relativement faible, quelle que soit la voie d'exposition. Des effets (ébrété, troubles de la conscience) par action sur le système nerveux central (SNC) et des effets irritants oculaires sont observés.

Des effets sont rapportés pour une exposition aiguë au toluène à une concentration de 100 ppm (380 mg.m<sup>-3</sup>). Il s'agit de maux de têtes, de vertiges, une sensation d'intoxication, une irritation des voies respiratoires supérieures et des yeux, de la fatigue, une somnolence, une sensation d'intoxication, une irritation de la gorge. Les tests psychométriques, mettent en évidence une diminution de la dextérité manuelle ; une diminution de la discrimination des couleurs et de la perception visuelle est également observée à une concentration de 100 ppm.

Une étude en chambre d'exposition contrôlée met en évidence des effets de l'exposition au toluène à 200 ppm (760 mg.m<sup>-3</sup>) sur la discrimination visuelle, plus particulièrement en présence d'un distracteur lié à l'orientation de l'objet étudié à partir de tests comportementaux (Kobald *et al.*, 2015).

Chez l'animal, une concentration létale CL<sub>50</sub> de 5320 ppm (2022 mg.m<sup>-3</sup>) a été rapportée chez la souris (ATSDR, 2015).

- Toxicité chronique

Lors d'une exposition chronique par voie respiratoire, des effets neurologiques ont été mis en évidence chez l'Homme comme chez le rongeur. Les effets neurologiques sont rapportés à des niveaux de dose plus faibles que les effets sur la fertilité ou le développement. En milieu de travail des effets neurotoxiques sévères caractérisés par des troubles du comportement, de l'audition et de la vision des couleurs ont été observés (Zavalic *et al.*, 1998).

### Ototoxicité

Un nombre limité d'études sur des travailleurs suggère qu'une perte d'audition peut apparaître à des concentrations supérieures à 50 ppm (Chang *et al.*, 2006). Les risques de perte d'audition dans les basses fréquences chez les travailleurs exposés au bruit et/ou au toluène sont démontrés chez les ouvriers co-exposés au bruit et au toluène comparés au groupe exposé au bruit seul. Les

---

<sup>2</sup> Modèle PBPK : Physiological based pharmacokinetic model (modèle pharmacocinétique à base physiologique)

auteurs ajoutent que ces pertes étaient comparables dans les trois sous-groupes (bruit + toluène) exposés au même niveau de bruit mais à des concentrations de 33, 107,6 et 164,6 ppm.

#### Altération de la vision des couleurs

L'atteinte de la vision des couleurs est considérée comme une des atteintes neurologiques possibles du toluène. Elle peut être dépistée en utilisant des tests de vision des couleurs comme le test Lanthony D-15 qui fournit un indice de confusion des couleurs (ICC). Plusieurs études portant sur la vision des couleurs chez des travailleurs ont montré que l'ICC était significativement augmenté chez les employés exposés au toluène à une concentration moyenne de 32 ppm (soit 123 mg.m<sup>-3</sup> (Zavalic *et al.*, 1998 ; Cavalleri *et al.*, 2000). D'autres études montrent des altérations de la vision des couleurs chez les travailleurs exposés de manière chronique à des mélanges de solvants dont le toluène, cependant l'exposition concomitante à plusieurs solvants limite l'interprétation et la conclusion quant à l'implication du toluène dans la survenue de ces effets (Campagna *et al.*, 2001).

#### Toxicité neurocomportementale

Des effets neurocomportementaux (diminution des performances psychomotrices ou de vigilance) sont observés dans des études contrôlées chez le volontaire sain pour une exposition aiguë en toluène à des concentrations supérieures à 40 ppm (Andersen *et al.*, 1983 ; Baelum *et al.*, 1985) et chez l'animal pour des expositions répétées à des concentrations supérieures à 1000 ppm (Bowen *et al.*, 2007 ; Duncan *et al.*, 2012).

Chez les travailleurs, la majorité des études relatives à une exposition chronique au toluène à une concentration inférieure à 50 ppm ne montre pas d'altération des performances aux tests neuropsychologiques ou psychomoteurs (Neubert *et al.*, 2001 ; Gericke *et al.*, 2001 ; Seeber *et al.*, 2004 et 2005). Pour des expositions de l'ordre de 70-100 ppm, la majorité des études sur le travailleur montre des altérations significatives au plan neurocomportemental et psychomoteur (Foo *et al.*, 1990 ; Kang *et al.*, 2005).

**En conclusion, les experts du CES considèrent que parmi les effets neurocomportementaux étudiés chez l'Homme et chez l'animal, les effets neurosensoriels (discrimination visuelle, vision des couleurs) associés à une exposition chronique sont les plus sensibles.**

- Toxicité sur la reproduction et le développement

Chez l'Homme, des effets sur la reproduction ont été rapportés mais à des niveaux élevés d'exposition ou dans des études présentant des biais méthodologiques qui en limitent l'interprétation (Ng *et al.*, 1992).

Chez l'animal, l'exposition par inhalation au toluène entraîne une toxicité sur la reproduction, avec des effets sur la fertilité et le développement. Il a également été montré que le toluène pouvait entraîner une diminution de la testostérone plasmatique chez les fœtus mâles (Tsukahara *et al.*, 2009).

- Génotoxicité

La plupart des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* ne montre pas d'effet génotoxique du toluène.

*In vitro*, le toluène n'induit pas de mutation génique de bactéries dans plusieurs études avec ou sans activation métabolique, d'échange de chromatides sœurs, d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains avec ou sans activation métabolique, et de micronoyaux sur lymphocytes humains avec ou sans activation métabolique.



Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'US EPA<sup>3</sup>, le NTP<sup>4</sup>, le toluène n'est ni mutagène ni génotoxique chez l'animal. Les résultats sur cellules humaines sont équivoques (NTP, 1990 ; CIRC, 1999).

Le toluène a été examiné par l'Union européenne qui ne l'a pas classé comme composé génotoxique.

**En conclusion, les experts du CES considèrent sur la base des études *in vivo* et *in vitro* que le toluène n'est pas génotoxique en l'état actuel des connaissances.**

- Cancérogénicité

Le CIRC (1999), l'US EPA (2005) et l'Union européenne (2003) n'ont pas classé le toluène comme cancérogène (ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'Homme).

Le toluène a également été classé par l'US EPA (groupe D : *not classifiable as to human carcinogenicity*) (US EPA, 2005). L'Union Européenne (UE) n'a pas classé le toluène comme cancérogène selon la classification harmonisée du règlement 1272/2008 dit règlement CLP.

**En conclusion, les experts du CES considèrent que le toluène n'est pas cancérogène en l'état actuel des connaissances.**

- Mécanismes d'action

Les altérations fonctionnelles du SNC observées suite à une exposition aiguë, ou chronique sont liées à un mécanisme d'action incluant une altération de la membrane et des canaux membranaires, des dommages directs des cellules nerveuses par stress oxydant et/ou apoptose, et une altération de la synthèse des neurotransmetteurs, de leur libération, de leur dégradation, de leur liaison aux récepteurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Le mécanisme d'action du toluène à l'origine des effets reprotoxiques n'est pas connu. Au vu de l'ensemble des données disponibles sur le métabolisme et les effets chez l'animal et chez l'Homme, les experts considèrent que les effets reprotoxiques du toluène observés chez l'animal pourraient aussi survenir chez l'Homme.

## Élaboration de VTR aigue et chronique par inhalation

### 1. VTR aigue par inhalation

#### Choix de l'effet critique

Les études chez l'Homme suggèrent que le système nerveux central (SNC) est le principal organe cible de la toxicité du toluène. Une exposition aiguë par inhalation de toluène entraîne des céphalées, des tremblements, des troubles locomoteurs, des vertiges, des nausées, des déficits des performances observés lors de tests neurocomportementaux à des concentrations entre 40 et 200 ppm, réversibles à l'arrêt de l'exposition.

Chez l'animal, les effets rapportés sont également une atteinte du SNC avec des pertes d'audition, une ataxie, des tremblements, à partir de 250 ppm ainsi que des déficits locomoteurs pour des concentrations à partir de 100 ppm.

Des études chez l'animal suggèrent également un effet sur le développement foetal, lors d'une exposition au toluène pendant la gestation. Ces effets sont observés pour des concentrations supérieures à 1000 ppm et de manière prédominante entre 1000 et 3000 ppm sous forme de

<sup>3</sup> US EPA : United States Environmental Protection Agency

<sup>4</sup> NTP : National Toxicological Agency

retards de croissance fœtale et du développement squelettique. Ces effets sont la plupart du temps associés à une toxicité maternelle.

Chez l'Homme, les effets du toluène sur le développement fœtal lors d'une exposition pendant la grossesse sont décrits chez des enfants dont la mère a intentionnellement respiré une grande quantité de toluène pendant la grossesse (comportements de toxicomanie avec des concentrations d'exposition de 4000 à 12 000 ppm).

**Ainsi, le CES a retenu comme effet critique les effets neurologiques.**

#### Analyse des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence

Une analyse des valeurs guides et des VTR par inhalation proposées par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou international a été réalisée.

En 2009, l'Anses a construit une VTR reprotoxique aigue par inhalation de  $5 \text{ mg.m}^{-3}$  fondée sur la diminution du poids de la progéniture (génération F1) mise en évidence dans l'étude de Roberts *et al.* (2003). Depuis la publication de cette VTR, d'autres éléments ont été pris en considération. L'accès aux données brutes qui n'avait pas été porté à la connaissance de l'Agence à l'époque, nous ont permis de constater quelques limites statistiques dans l'étude de Roberts *et al.* (2003). Ainsi, l'unité statistique considérée ne semble pas être la portée mais le poids individuel des petits, contrairement à ce qui est écrit dans l'article. De plus, la connaissance acquise depuis sur la substance permet de porter un nouveau jugement sur la nature de l'effet reprotoxique observé dans l'étude de Roberts *et al.* (2003). La diminution de poids des générations F1 et F2 pourrait être liée à une toxicité maternelle et non à un effet développemental direct de la substance.

**En conséquence, les experts considèrent que la VTR reprotoxique aiguë par inhalation du toluène (Anses, 2009) n'est plus jugée pertinente : elle est supprimée.**

Une valeur guide de qualité d'air intérieur suite à une exposition court terme a été élaborée par Santé Canada (Residential Indoor Air Quality Guideline, 2011) de  $4 \text{ ppm}$  ( $15 \text{ mg.m}^{-3}$ ).

Deux VTR aiguës par inhalation sont disponibles : un REL de  $37 \text{ mg.m}^{-3}$  de l'OEHHA (2003) et un MRL de  $3,8 \text{ mg.m}^{-3}$  de l'ATSDR (2000). Les différentes valeurs établies par des organismes internationaux pour une exposition aiguë reposent sur les données de l'étude d'Andersen *et al.* (1983). Les auteurs ont mis en évidence des effets sur le SNC chez 16 volontaires exposés au toluène à des concentrations nominales de 10, 40 et 100 ppm, 8 heures par jour pendant 4 jours. A 100 ppm, les sujets exposés montrent des signes de fatigue, une sensation d'intoxication, une somnolence, une irritation des yeux, du nez et de la gorge. Aucun symptôme n'est observé à 10 ppm et 40 ppm. Cette étude a été jugée de bonne qualité mais les effets sur la santé, comme l'irritation, ont été relevés par questionnaire (subjectif) ; aucune observation clinique n'a été rapportée.

Un ajustement temporel a été réalisé correspondant à l'application de la loi de Haber pour déterminer la dose applicable suite à une exposition continue, considérant les conditions d'exposition de l'étude.

**A l'issue de l'analyse des données de toxicité aiguë disponibles chez l'Homme et l'animal, les effets observés aux plus faibles doses sur le SNC sont retenus comme effet critique. Les experts du CES n'ont pas souhaité retenir les valeurs existantes et ont décidé de construire une VTR aiguë par inhalation.**

### Construction de la VTR aiguë

- Choix de l'étude clé et de la dose critique

L'actualisation de la bibliographie jusqu'en 2016 a permis d'identifier une nouvelle étude d'exposition contrôlée associant l'exposition au toluène et la survenue d'effets aigus sur le SNC: Kobald *et al.* (2015). Cette étude est de bonne qualité. Elle présente un plan expérimental rigoureux (test psychométrique) ainsi qu'une analyse statistique des données de qualité. Les résultats obtenus par les auteurs sont cohérents avec ceux publiés précédemment.

L'étude de Kobald *et al.* (2015) a été réalisée sur 33 volontaires sains répartis aléatoirement en deux groupes (l'historique des sujets n'est pas renseigné, l'âge moyen est de 25 ans). Le groupe contrôle est constitué de 16 individus dont neuf femmes et le groupe exposé au toluène de 17 individus dont dix femmes. L'exposition au toluène a été réalisée dans une chambre d'exposition à une concentration unique de 200 ppm pendant 40 minutes. Des tests comportementaux ont été effectués hors de la chambre d'exposition, il s'agit de tâches d'attention et de la discrimination visuelle. Les tests sont objectivés par mesures électro-encéphalographique et électro-oculographique. Les résultats mettent en évidence un effet du toluène sur la discrimination visuelle, plus particulièrement dans la condition « *Luminance Orientation Bilateral* » (LOB), il s'agit d'une discrimination visuelle en présence d'un distracteur lié à l'orientation de l'objet). Ceci permet d'identifier une LOAEC de 200 ppm.

**Les experts du CES retiennent l'étude de Kobald *et al.*, (2015) comme étude clé. Celle-ci met en évidence une altération de la discrimination visuelle observée à 200 ppm (LOAEC). Cette concentration a été retenue comme dose critique.**

- Ajustement temporel

Dans l'étude de Kobald *et al.* (2015), les individus ont été exposés durant 40 minutes. Pour construire une VTR aiguë avec une durée d'applicabilité sur 24 heures, un ajustement temporel pour une exposition continue sur 24 heures est réalisé par le biais d'un modèle PBPK développé par l'équipe de R. Tardif permettant d'identifier la concentration sanguine correspondant à la dose d'exposition de 200 ppm pour une durée de 24 heures (Marchand *et al.*, 2015). En considérant la valeur d'exposition de 1440 minutes (24 heures), une concentration ajustée a été estimée à 323 mg.m<sup>-3</sup> (86 ppm).

- Ajustement allométrique

L'étude étant réalisée chez l'Homme, aucun ajustement allométrique n'a été effectué.

- Choix des facteurs d'incertitude.

Le calcul de la VTR à partir de la concentration ajustée par le modèle PBPK de 323 mg.m<sup>-3</sup> (86 ppm) a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (UF) suivants :

- **Variabilité interindividuelle (UF<sub>H</sub>) : 5**

La valeur utilisée par défaut pour ce facteur est 10, divisée en deux composantes, une toxicocinétique de 3,16 (UF<sub>H TK</sub>) et une toxicodynamique (UF<sub>H TD</sub>) de 3,16.

Cette valeur peut être remplacée par les facteurs d'ajustements spécifiques à la substance (CSAF, *chemical specific adjustment factor* ou **facteurs d'ajustement substances spécifiques**) (OMS-IPCS, 2005). Ces CSAF sont basés sur des connaissances toxicocinétiques (distribution au sein de la population humaine) de la substance. Ce CSAF se calcule au moyen du ratio entre le 95ème

percentile de la valeur du paramètre toxicocinétique au sein de la population et le 50ème percentile de ce même paramètre toxicocinétique.

Afin d'affiner la composante toxicocinétique, le CES a choisi d'appliquer un  $HK_{AF}$  (*human Kinetic ajustement factor* pour la variabilité toxicocinétique chez l'Homme (OMS-IPCS, 2005).

Mörk *et al* (2014) ont calculé des **facteurs d'ajustement substances spécifiques** pour la composante humaine cinétique pour le toluène, le styrène et le chlorure de méthylène. Un facteur ( $UF_{H-TK}$  ou  $HK_{AF}$ ) de 1,7 a été déterminé pour l'ensemble de la population.

Le CES a choisi d'appliquer cette valeur pour remplacer le facteur par défaut de 3,16.

Ainsi, le facteur  $UF_H$  est égale à  $UF_H = UF_{H-TD} \times UF_{H-TK} = 3,16 \times 1,7 = 5,3$  donc **5**

**- Utilisation d'une LOAEC ( $UF_L$ ) : 3**

Selon le guide d'élaboration de VTR, un facteur de 3 ou 10 est préconisé lors de l'utilisation d'une LOAEC. Le CES propose un facteur de 3 car la LOAEC issue de l'étude de Kobald *et al.* (2015) est plus faible que celle d'autres études, compte tenu du temps d'exposition, suggérant que l'effet retenu est très sensible.

**Un facteur d'incertitude global de 15 est donc utilisé pour la construction de la VTR.**

Effet critique	Dose critique*	UF	VTR aiguë par inhalation
<b>Effets neurologiques</b> (discrimination visuelle et mesure électroencéphalographique)  <i>Kobald et al. (2015) : étude contrôlée chez l'Homme (volontaires sains)</i>	<b>LOAEC = 752 mg.m<sup>-3</sup></b> (200 ppm)  <u>Ajustement temporel (Modèle PBPK, équivalence de dose ajustée sur 24 heures) :</u> LOAEC <sub>ADJ</sub> = 323,4 mg.m <sup>-3</sup> (86 ppm)	<b>15</b>  $UF_H = 5$ $UF_L = 3$	<b>VTR = 21 mg.m<sup>-3</sup></b> (6 ppm)

Niveau de confiance :

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **Fort**
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **Fort**
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **Fort.**  
 Cette étude est de bonne qualité. Elle présente un plan expérimental rigoureux (test psychométrique) ainsi qu'une analyse statistique des données de qualité. Les résultats obtenus par les auteurs sont cohérents avec ceux publiés précédemment.
- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **Moyen.**  
 Les données disponibles pour des expositions aiguës au toluène chez l'Homme montrent une absence d'effet pour des concentrations inférieures à 100 ppm. Cette étude est cependant réalisée avec une dose unique de 200 ppm.

Ainsi, en l'état des connaissances, le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **Fort**.

## 2. VTR chronique par inhalation

Dans le cadre de la construction d'une VTR chronique par inhalation réalisée en 2011 par l'Anses et basée sur les effets neurotoxiques du toluène, les VTR existantes proposées par Santé Canada (1992) l'ATSDR (2000), du RIVM (2001), de l'OEHHA (2003) et l'US EPA (2005) n'avaient pas été retenues. Une VTR chronique de  $3 \text{ mg.m}^{-3}$  avait été construite. Cette VTR a été actualisée en parallèle de l'expertise VGAI en utilisant le modèle PBPK développé par l'équipe de R. Tardif qui permet de réaliser des extrapolations et ainsi réduire les UF (Marchand *et al.*, 2015).

### Choix de l'étude clé et de la dose critique

L'actualisation de la bibliographie jusqu'en 2016 n'a pas permis d'identifier de nouvelles études chez l'Homme associant l'exposition chronique au toluène et la survenue d'effets, remettant en cause le choix de l'étude de Zavalic *et al.* (1998) comme étude clé de l'Anses pour établir sa VTR chronique en 2011. Cette étude rapporte des concentrations atmosphériques de toluène et quantifie l'altération de la vision des couleurs chez des professionnels exposés par rapport à un groupe de témoins. Elle a mis en évidence une augmentation significative de l'indice de confusion des couleurs (ICC) à la concentration de 132 ppm ( $500 \text{ mg.m}^{-3}$ ). Ainsi, le niveau d'exposition du groupe E1 est considéré comme une NOAEC (32 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 d'autres études.

**Ainsi, les experts du CES confirment le choix de l'étude de Zavalic *et al.* (1998) comme étude clé avec une dose critique de  $123 \text{ mg.m}^{-3}$  (32 ppm).**

### Ajustement temporel

Dans l'étude de Zavalic *et al.* (1998), les travailleurs ont été exposés 8 heures par jour, 5 jours par semaine. Pour construire une VTR chronique, un ajustement temporel pour une exposition continue est réalisé par le biais du modèle PBPK développé par l'équipe de R. Tardif (Marchand *et al.*, 2015).

L'utilisation de la modélisation PBPK permet d'identifier la concentration sanguine correspondant à la dose d'exposition de  $123 \text{ mg.m}^{-3}$  (32 ppm). En considérant une durée d'exposition plus longue, la dose d'exposition correspondant à la concentration sanguine a été estimée à  $96 \text{ mg.m}^{-3}$  (25 ppm).

### Ajustement allométrique

L'étude étant réalisée chez l'Homme, aucun ajustement allométrique n'a été effectué.

### Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la concentration ajustée de  $96 \text{ mg.m}^{-3}$  (25 ppm) a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants :

#### - Variabilité interindividuelle ( $UF_H$ ) : 5

La valeur utilisée par défaut pour ce facteur est 10, divisée en deux composantes, une toxicocinétique de 3,16 ( $UF_{HTK}$ ) et une toxicodynamique ( $UF_{HTD}$ ) de 3,16.

Cette valeur peut être remplacée par les facteurs d'ajustements spécifiques à la substance (CSAF, *chemical specific adjustment factor* ou **facteurs d'ajustement substances spécifiques**) (OMS-



IPCS, 2005). Ces CSAF sont basés sur des connaissances toxicocinétiques (distribution au sein de la population humaine) de la substance. Ce CSAF se calcul au moyen du ratio entre le 95<sup>ème</sup> percentile de la valeur du paramètre toxicocinétique au sein de la population et le 50<sup>ème</sup> percentile de ce même paramètre toxicocinétique.

Afin d'affiner la composante toxicocinétique, le CES a choisi d'appliquer un  $HK_{AF}$  (human Kinetic ajustement pour la variabilité toxicocinétique chez l'Homme (OMS-IPCS, 2005).

Mörk *et al* (2014) ont calculé des **facteurs d'ajustement substances spécifiques** pour la composante humaine cinétique pour le toluène, le styrène et le chlorure de méthylène. Un facteur ( $UF_{H-TK}$  ou  $HK_{AF}$ ) de 1,7 a été déterminé pour l'ensemble de la population.

Le CES a choisi d'appliquer cette valeur pour remplacer le facteur par défaut de 3,16.

Ainsi, le facteur  $UF_H$  est égale à  $UF_H = UF_{H-TD} \times UF_{H-TK} = 3,16 \times 1,7 = 5,3$  donc 5

**Un facteur d'incertitude global de 5 est donc utilisé pour la construction de la VTR long terme.**

Effet critique	Dose critique*	UF	VTR chronique par inhalation
Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs)  Zavalic <i>et al.</i> , 1998 : étude épidémiologique chez des travailleurs	<b>NOAEC = 123 mg.m<sup>-3</sup> (32 ppm)</b>  <u>Ajustement temporel (utilisation d'un modèle PBPK ; équivalence de dose ajustée sur la vie entière) :</u> NOAEC <sub>ADJ</sub> = 96 mg.m <sup>-3</sup> (25 ppm)	<b>5</b> $UF_H = 5$	<b>19 mg.m<sup>-3</sup> (5 ppm)</b>

Niveau de confiance :

Un niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **Fort**.
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **Fort**.
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **Moyen**.

L'étude clé a été considérée comme étant de meilleure qualité par rapport aux autres études existantes. Toutefois, elle présente quelques faiblesses méthodologiques (groupes non homogènes ne permettant pas une comparaison entre eux, quantité de consommation d'alcool définie sur la base de questionnaires, mesure réalisée en position statique, ce qui est source de variabilité).

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **Fort**.

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.

En l'état actuel des connaissances, le niveau de confiance global est donc **Fort** pour la VTR chronique.



#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Substances » qui portent sur l'élaboration de VTR aiguë et chronique par inhalation pour le toluène.

Le nature de la VTR (aiguë, subchronique, chronique) est déterminée en partie par la durée d'exposition des études toxicologiques mais également des besoins en évaluation de risques sanitaires.

Pour rappel, dans le cadre des VTR et en lien avec les scénarios généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- Pour les expositions aiguës, de 1 à 14 jours ;
- Pour les expositions subchroniques, de 15 à 364 jours ;
- Pour les expositions chroniques, à partir de 365 jours.

Le toluène a fait l'objet de plusieurs travaux au sein de l'Anses, notamment l'élaboration d'une VTR reprotoxique en 2008 et d'une VTR pour les effets chroniques par inhalation en 2011. Cette expertise a permis la mise à jour de la VTR chronique de l'Anses à partir des nouvelles données identifiées concernant la toxicocinétique du toluène (modèle PBPK), et de proposer une VTR aiguë. Depuis la publication de la VTR reprotoxique, des éléments ont été pris en considération et ont conduit les experts à supprimer cette VTR reprotoxique.

Tableau 1 : VTR par voie respiratoire pour le toluène (CAS n°108-88-3)

Effet critique <i>Etude clé</i>	Dose critique	UF	VTR
Effets neurologiques Discrimination visuelle et mesure électroencéphalographique  <i>Kobald et al. (2015) : étude contrôlée chez l'Homme (volontaires sains)</i>	<b>LOAEC = 752 mg.m<sup>-3</sup></b> (200 ppm)  <u>Ajustement temporel (Modèle PBPK, équivalence de dose ajustée sur 24 heures):</u>  LOAEC <sub>ADJ</sub> = 323,4 mg.m <sup>-3</sup> (86 ppm)	<b>15</b>  UF <sub>H</sub> = 5  UF <sub>L</sub> = 3	<b>VTR aiguë = 21 mg.m<sup>-3</sup> (6 ppm)</b>  Niveau de confiance : fort
Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs)  <i>Zavalic et al. (1998) : étude épidémiologique chez des travailleurs</i>	<b>NOAEC = 123 mg.m<sup>-3</sup> (32 ppm)</b>  <u>Ajustement temporel (utilisation d'un modèle PBPK ; équivalence de dose ajustée sur la vie entière) :</u>  NOAEC <sub>ADJ</sub> = 96 mg.m <sup>-3</sup> (25 ppm)	<b>5</b>  UF <sub>H</sub> = 5	<b>VTR chronique = 19 mg.m<sup>-3</sup> (5 ppm)</b>  Niveau de confiance : fort

L'utilisation de la modélisation PBPK a permis l'ajustement de la VTR aiguë sur un pas de temps de 24 heures, il est à noter que cet ajustement temporel peut être réalisé sur des pas de temps inférieur à une journée. A titre d'exemple, la valeur de la VTR aiguë calculée sur 1 heure serait ainsi de  $40 \text{ mg.m}^{-3}$  (11 ppm).

Dr Roger GENET

**MOTS-CLÉS**

Toluène, valeur toxicologique de référence, inhalation, aiguë, chronique, neurotoxicité



---

## **Valeurs toxicologiques de référence (VTR)**

**Elaboration de VTR aigue et chronique par voie respiratoire pour le toluène (CAS n°108-88-3)**

---

**Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »  
Saisine « 2017-SA-0102 »  
Saisines liées « 2006-SA-0342 » - VTR neurotoxique et « 2016-SA-0043 » - VGAI toluène**

### **RAPPORT d'expertise collective**

**« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »**

**Juin 2017**

### **Mots clés**

---

Valeur toxicologique de référence, VTR, toluène, inhalation, aiguë, chronique, neurotoxicité.

### **Key words**

---

Toxicological Reference Value, TRV, toluene, inhalation, acute, chronic, neurotoxicity.



## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE :** Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### RAPPORTEURS

---

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

### COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

---

CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » - entre le 14 janvier 2016 et juin 2017.

#### ■ Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

#### Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

#### Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSi – Scientifique, Section des Monographies de IARC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au CEA, Centre de Cadarache. Docteur es science – Toxicologie « in vitro », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Pharmacien toxicologue, ERT, retraité de l'INRS

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

M. François POUZAUD – Chef de projets scientifiques – Anses

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chef de projets scientifiques – Anses

### **Contribution scientifique**

M. Laurent BODIN - Chef de projets scientifiques – Anses

Mme Marion KEIRSBULCK – Chef de projets scientifiques – Anses

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chef de projets scientifiques – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projets scientifiques – Anses

**Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses



## SOMMAIRE

<b>1.1</b>	<b>Contexte</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2</b>	<b>Objet de la saisine</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3</b>	<b>Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4</b>	<b>Prévention des risques de conflits d'intérêts.</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Identification de la substance</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>Propriétés physico-chimiques</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Réglementation</b> .....	<b>14</b>
2.3.1	Classification européenne.....	14
2.3.2	Règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement Reach.....	15
<b>2.4</b>	<b>Sources et utilisations</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Toxicocinétique</b> .....	<b>16</b>
<b>3.2</b>	<b>Toxicité aiguë</b> .....	<b>17</b>
3.2.1	Toxicité aiguë par voie respiratoire.....	17
3.2.2	Toxicité aiguë par voie orale.....	18
3.2.3	Toxicité aiguë par voie cutanée .....	18
<b>3.3</b>	<b>Toxicité subchronique et chronique</b> .....	<b>18</b>
3.3.1	Toxicité chronique par voie respiratoire.....	18
3.3.2	Toxicité chronique par voie orale.....	28
3.3.3	Toxicité chronique par voie cutanée .....	28
<b>3.4</b>	<b>Effets sur la reproduction et le développement</b> .....	<b>28</b>
3.4.1	Données chez l'Homme.....	28
3.4.2	Données chez l'animal.....	29
<b>3.5</b>	<b>Génotoxicité</b> .....	<b>31</b>
<b>3.6</b>	<b>Cancérogénicité</b> .....	<b>32</b>
<b>3.7</b>	<b>Mécanismes d'action</b> .....	<b>32</b>
<b>4.1</b>	<b>VTR et VG pour des expositions aiguës</b> .....	<b>33</b>
<b>4.2</b>	<b>VTR pour des expositions chroniques</b> .....	<b>35</b>
<b>4.3</b>	<b>VTR proposées par l'Anses</b> .....	<b>38</b>
4.3.1	VTR reprotoxique aiguë par inhalation (2009).....	38
4.3.2	VTR chronique par inhalation (2011).....	39
<b>4.4</b>	<b>Synthèse des VG et VTR disponibles pour une exposition par inhalation</b> .....	<b>39</b>
<b>5.1</b>	<b>Choix de l'effet critique</b> .....	<b>41</b>
<b>5.2</b>	<b>Analyse des VTR et VG existantes</b> .....	<b>41</b>
<b>5.3</b>	<b>Construction de VTR</b> .....	<b>42</b>
5.3.1	Choix de l'étude clé et de la dose critique .....	42
5.3.2	Ajustement temporel.....	43
5.3.3	Ajustement allométrique .....	43
5.3.4	Choix des facteurs d'incertitude.....	43
5.3.5	Proposition de VTR aiguë par voie respiratoire.....	44
5.3.6	Niveau de confiance .....	44
<b>6.1</b>	<b>Choix de l'effet critique</b> .....	<b>45</b>

<b>6.2</b>	<b>Analyse des VTR existantes</b> .....	<b>45</b>
<b>6.3</b>	<b>Construction de VTR</b> .....	<b>46</b>
6.3.1	Choix de l'étude clé et de la dose critique .....	46
6.3.2	Ajustement temporel .....	47
6.3.3	Ajustement allométrique .....	47
6.3.4	Choix des facteurs d'incertitude.....	47
6.3.5	Proposition de VTR chronique par voie respiratoire .....	48
6.3.6	Niveau de confiance .....	48

## Sigles et abréviations

Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATSDR	Agency for toxic substances and disease registry
CCI	Index de confusion des couleurs (Colour Confusion Index)
CES	Comité d'Experts Spécialisés
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer (IARC : International Agency for Research on Cancer)
CJA	Concentration Journalière Admissible
CL <sub>50</sub>	Concentration Létale à 50 %
DL <sub>50</sub>	Dose Létale à 50 %
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriels et des risques
LOAEC	Concentration minimale entraînant un effet néfaste observé (« Lowest Observed Adverse Effect Concentration »)
MRL	Minimal Risk Level
NOAEC	Concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé (« No Observed Adverse Effect Concentration »)
OEHHA	Office on Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
POD	Point Of Departure
REL	Reference Exposure Level
RfC	Reference Concentration
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement)
SNC	Système Nerveux Central
TCA	Tolerable Concentration in Air
VG	Valeur Guide
VTR	Valeur Toxicologique de Référence
UE	Union Européenne
UF	Facteur d'incertitude (« Uncertainty Factor »)
UF <sub>A</sub>	Facteur d'incertitude inter-espèce
UF <sub>H</sub>	Facteur d'incertitude inter-individuel
UF <sub>S</sub>	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
UF <sub>L</sub>	Facteur d'incertitude lié à l'usage d'un LOAEL
UF <sub>D</sub>	Facteur d'incertitude insuffisance de données



US EPA      United State Environmental Protection Agency (États-Unis)



## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance	13
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques	13
Tableau 3 : Classification harmonisée du toluène selon le règlement CLP, au 01/02/2017	14
Tableau 4 : Synthèse des études ayant permis de construire des VTR	21
Tableau 5 : VTR aigue élaborée par l'ATSDR	33
Tableau 6 : VTR aigue élaborée par l'OEHHA	33
Tableau 7 : Valeurs guides de Santé Canada proposées pour le toluène (Santé Canada, 2011)	34
Tableau 8 : Valeur guide de qualité d'air ambiant de l'OMS proposées pour le toluène (OMS, 2000)	34
Tableau 9 : Valeur guide aigue de la Commission Européenne proposée pour le toluène	35
Tableau 10: Résumé des études clé retenues par l'US EPA	37
Tableau 11 : Valeur guide chronique de la Commission Européenne proposée pour le toluène	38
Tableau 13 : Synthèse des VTR disponibles pour une exposition aigüe et chronique par inhalation	40
Tableau 13 : VTR aigue par voie respiratoire pour le toluène	49
Tableau 14 : VTR chronique par voie respiratoire pour le toluène	49

## List des annexes

Annexe 1 : Suivi des actualisations du rapport	56
Annexe 2 : MOTS CLE : RECHERCHE COMPLEMENTAIRE PERIODE 2010 >>> 2016	57
Annexe 3 : Modélisation PBPK du toluène pour l'étude de Kobald et al. (2015)	58
Annexe 4 : Modélisation PBPK du toluène pour l'étude de Zavalic <i>et al.</i> 1998	60

# 1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

## 1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Afsset, 2010).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

## 1.2 Objet de la saisine

Dans le cadre du programme de travail de la mission d'expertise sur les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) de l'Anses, un travail d'expertise en vue de la fixation de VGAI court et long terme a été demandé pour le toluène.

La démarche de construction d'une VGAI étant similaire à celle d'une VTR par voie respiratoire, l'Anses a souhaité valoriser le travail réalisé en proposant une VTR aiguë par inhalation et en révisant sa VTR chronique par inhalation pour le toluène.

## 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » l'instruction de cette saisine en lien avec les travaux d'expertise VGAI adoptés par le CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens ». Les travaux d'expertise des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par les rapporteurs tient compte des

observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Afin d'assurer une cohérence entre les travaux issus de différents collectifs d'experts, le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence », *via* la nomination d'experts rapporteurs, est en charge de l'élaboration de profils toxicologiques pour l'ensemble des substances chimiques traitées au sein de l'Anses en vue de dériver des valeurs de référence : VGAI, valeurs toxicologiques de référence (VTR) et valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

Le profil toxicologique du toluène aboutissant à des propositions de VTR, objet du présent rapport, a été soumis régulièrement au CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » en lien avec les travaux d'expertise VGAI.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) »

#### **1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.**

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

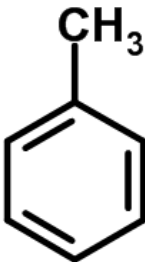
## 2 Informations générales

### 2.1 Identification de la substance

Ce chapitre est un résumé de la fiche toxicologique de l'INERIS. Des données détaillées peuvent être retrouvées dans la littérature pour un profil toxicologique complet du toluène (UE RAR, 2003 ; CIRC, 1989 ; INERIS, 2005 ; Afsset, 2010).

Le toluène est un hydrocarbure aromatique appartenant à la famille des composés organiques volatils (COV). Cette substance fait partie d'un groupe de produits chimiques appelés « composés BTEX », qui comprend aussi le benzène, l'éthylbenzène et le xylène.

**Tableau 1 : Identification de la substance**

Nom	Toluène
Numéro CAS	108-88-3
Numéro CE	203-625-9
Synonymes	Méthylbenzène, phénylmethane
Formule brute	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>
Formule développée	

### 2.2 Propriétés physico-chimiques

Le toluène est un liquide volatil, faiblement soluble dans l'eau. Il est utilisé comme intermédiaire de synthèse (fabrication du benzène, etc.), comme solvant (peinture, encre, produits pharmaceutiques et cosmétiques) ou comme additif (essence).

**Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques**

Propriétés de la substance		Sources consultées
Forme physique	Liquide	CRC, 2008
Masse molaire (g/mol)	94,14	CRC, 2008
Point d'ébullition	110,6	CRC, 2008




Point de fusion	-94,95 °C	CRC, 2008
Pression de vapeur	29 922 Pa à 20°C	CRC, 2008
Densité	0,8669 (liquide) 3,2 (vapeur)	CRC, 2008
Point d'éclair (en coupelle fermée)	4,4°C (1013hPa)	CRC, 2008
Facteurs de conversion	1 ppm = 3,76 mg/m <sup>3</sup> à 25°C	CRC, 2008
Solubilité dans l'eau	0,519 g/L at 25°C	CRC, 2008
Solubilité dans les solvants organiques	Soluble dans les solvants organiques	
LogKow	2,73	CRC, 2008
Niveau de perception olfactive	1,6 ppm (moy. géométrique)	AIHA, 1989

## 2.3 Réglementation

### 2.3.1 Classification européenne

Dans le cadre de la mise en place du Système Global Harmonisé (SGH) au sein de l'Union Européenne, le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) définit les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

Tableau 3 : Classification harmonisée du toluène selon le règlement CLP, au 01/02/2017

Numéro INDEX : 601-021-00-3				
	ATP du CLP	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogrammes
Règlement (CE) N°1272/2008	00	Inflammable - Flam Liq 2 Irritation - Skin Irrit 2 Danger par aspiration – Asp Tox 1 Toxicité spécifique pour certains organes à la suite d'une exposition unique - STOT RE 2 STOT RE 3 Reproduction Repr 2	H225 : liquide et vapeurs très inflammables H315 : Provoque une irritation cutanée H304 : Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires H336 : Peut provoquer somnolence ou vertiges H361d : Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus	  

### 2.3.2 Règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement Reach

Dans le cadre de la réglementation européenne préexistante concernant l'évaluation et le contrôle des risques présentés par les substances existantes, régie par le règlement n° 793/93, le toluène a fait l'objet d'une évaluation des risques (UE RAR, 2003).

Dans le cadre du règlement Reach, le toluène a fait l'objet de :

- nombreux dossiers d'enregistrement renseignant des bandes de tonnage compris entre 1 000 000 et 10 000 000 tonnes par an.
- une évaluation dans le plan d'action continu communautaire (CoRAP) en 2012 portée par la Finlande (Tukes - Finnish Safety and Chemicals Agency). Les propositions formulées concernent la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) du toluène à utiliser par les déclarants dans leur rapport sur la sécurité chimique. Il est aussi recommandé que le comité européen SCOEL prennent en compte les résultats d'évaluation des risques réalisés dans le cadre de la réglementation préexistante à REACH (UE RAR, 2003) et fasse une revue pour savoir s'il convient de mettre à jour la VLEP recommandée pour le toluène.
- une analyse de meilleure option de gestion de risque (Risk Management Option Analysis ou RMOA) réalisée par le Danemark (Danish EPA) et finalisée le 12/01/2017. Il a été conclu qu'aucune autre action réglementaire n'était nécessaire pour le moment
- une restriction au sens du règlement (CE) n°1907/2006, car il est inscrit à l'annexe XVII limitant son utilisation ou la mise sur le marché pour un usage précis: 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 depuis 15 juin 2007 (INERIS, 2016).

## 2.4 Sources et utilisations

Le toluène est utilisé dans les produits suivants : carburants, graisse et lubrifiants, produits antigel, biocides (désinfectants et antiparasitaires pour animaux), produits de traitement de surfaces non métalliques, du cuir et de textiles, encres et toners, cirages et cires colorants, colles et agents d'étanchéité (ECHA, 2016).

Il 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 (INERIS, 2016).

Le toluène a également été identifié comme potentiellement émis par des produits de construction et de décoration et a été inclus à la liste de l'étiquetage des produits de construction et de décoration suite au décret n°2011-321 du 23 mars 2011 et de l'arrêté du 19 avril 2011 (modifié).

## 3 Synthèse des données toxicologiques

Les données de toxicité présentées dans ce chapitre sont reprises de la version précédente du rapport hormis pour les chapitres 3.2.1. et 3.3.1 pour lesquels de nouvelles données sont présentées concernant les effets sur la santé du toluène par voie respiratoire. Une mise à jour de la bibliographie sur la période [2011-2016] a été menée afin d'identifier des données récentes pertinentes sur la toxicité générale du toluène. Le détail de cette recherche bibliographique complémentaire est présenté en Annexe 2.

### 3.1 Toxicocinétique

Chez l'Homme, le toluène est bien absorbé par inhalation. Il se distribue dans les tissus adipeux mais est également retrouvé dans de nombreux organes. Chez l'Homme, comme chez l'animal, le toluène est majoritairement éliminé dans les urines, principalement sous forme de métabolites, et pour une moindre part au niveau pulmonaire sous forme inchangée. Environ 7 à 20 % du toluène inhalé est ainsi éliminé inchangé dans l'air expiré, tandis que 60 à 80 % est métabolisé dans le foie pour former de l'alcool benzylique, acide benzoïque suivi d'une conjugaison avec la glycine donnant l'acide hippurique. L'acide hippurique est éliminé dans les urines, 65 % dans les 4 premières heures et 80 % dans les 20 heures ; son élimination est totale en 24 heures (demi-vie d'élimination de 3 heures environ) (Afsset, 2009 ; Anses, 2011 ; Anses, 2014a ; Anses, 2014b).

Chez l'animal, l'absorption du toluène est complète par voie orale. Par inhalation, le taux d'absorption est variable en fonction du niveau de ventilation (environ 90 %). Le métabolisme est identique à celui de l'Homme. Le toluène passe la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel chez l'Homme comme chez l'animal.

Le toluène gazeux est faiblement absorbé par la peau. Une étude a été conduite chez des volontaires portant une protection respiratoire et exposés au toluène sous forme de vapeurs à  $2250 \text{ mg.m}^{-3}$  pendant 3 heures (Riihimäki et Pfäffli, 1978). Les auteurs ont estimé, en mesurant le toluène exhalé inchangé, que la part de l'absorption cutanée représentait 1% de l'absorption pulmonaire théorique. Ce résultat est confirmé dans une étude plus récente portant sur des volontaires exposés au toluène au niveau du bras, sous forme de vapeurs (Kezic *et al.*, 2000). Dans cette étude, l'absorption cutanée représenterait 0,8% de l'absorption pulmonaire déterminée préalablement et la constante de perméabilité cutanée est égale à  $0,14 \text{ cm.h}^{-1}$ . Dans une étude assez récente, Kezic *et al.* (2001) déterminent que la constante d'absorption cutanée du toluène pur appliqué sur  $27 \text{ cm}^2$  de la face interne de l'avant-bras pendant 3 minutes serait égale à  $1,2 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$  ( $223 \text{ nmol.cm}^{-2}.\text{min}^{-1}$ ). La différence avec des résultats plus anciens présentant une constante plus élevée pourrait s'expliquer par l'altération de la peau par le toluène lui-même.

Il existe pour le toluène un modèle PBPK récent développé par l'équipe de R. Tardif (Marchand *et al.* (2015)). Il s'agit d'un modèle à 5 compartiments comprenant (tissu pulmonaire, tissus richement perfusés, tissu faiblement perfusé, tissus adipeux et hépatique). Chaque compartiment suit une distribution limitée par le flux sanguin et son accumulation en toluène est limitée par son coefficient de partage. Ce modèle a été évalué pour sa capacité prédictive dans plusieurs publications (Tardif *et al.*, 2002; Tardif *et al.*, 1993; Tardif *et al.*, 1991; Tardif *et al.*, 2007; Tardif *et al.*, 1992). Ce modèle existe sur la version rat et Homme.

L'intérêt de ce modèle est de réduire le facteur d'incertitude ( $UF_H$ ) pour sa composante toxicocinétique utilisé avec des données humaines ou animal.



## 3.2 Toxicité aigue

### 3.2.1 Toxicité aiguë par voie respiratoire

**Chez l'Homme**, la toxicité aiguë du toluène est relativement faible, quelle que soit la voie d'exposition. Des effets (ébrûeté, troubles de la conscience) par action sur le système nerveux central (SNC) et des effets irritants oculaires sont observés. Pour la voie respiratoire, les principaux effets consécutifs à une exposition aiguë au toluène correspondent à des effets irritants locaux et des effets neurologiques (céphalées, vertiges, nausées) réversibles à l'arrêt de l'exposition.

Les effets d'une exposition aiguë au toluène à des concentrations nominales de 10 à 100 ppm (38 à 380 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 6 heures, ont été étudiés chez 16 hommes (Andersen *et al.*, 1983). Les effets rapportés à 100 ppm sont des maux de têtes, des vertiges, une sensation d'intoxication, une irritation des voies respiratoires supérieures et des yeux. Aucune modification objectivée dans plusieurs tests psychométriques n'a été observée chez les sujets exposés au toluène comparés aux sujets non-exposés. Aucun symptôme n'a été rapporté à 10 et 40 ppm.

Dans l'étude de **Baelum *et al.* (1985)**, 20 individus professionnels (imprimeurs) et 21 individus non professionnels ont été exposés au toluène à des concentrations nominales de 100 ppm pendant 6,5 heures. 23 individus professionnels (imprimeurs) et 22 individus non-professionnels non exposés au toluène ont servi de contrôle. Dans cette étude, plusieurs tests de performance psychométrique et de perception visuelle ont été réalisés. Après une exposition de 100 ppm de toluène, les sujets exposés comparés aux sujets non-exposés ressentent un inconfort, de la fatigue, une somnolence, une sensation d'intoxication, une irritation des yeux, du nez et de la gorge. Une diminution de la dextérité manuelle, une diminution de la discrimination des couleurs et de la perception visuelle est également observée à 100 ppm pendant 6,5 heures. Il n'y a pas de différence qui soit liée à l'exposition aiguë au toluène entre les sujets professionnels et les sujets non-professionnels.

L'étude de **Kobald *et al.* (2015)** a été réalisée sur 33 volontaires sains répartis aléatoirement en 2 groupes (l'historique des sujets est non renseignée, âge moyen # 25 ans), un groupe contrôle de 16 individus dont 9 femmes et un groupe exposé de 17 individus dont 10 femmes. L'exposition au toluène est réalisée dans une chambre d'exposition à une concentration analytique unique de 200 ppm pendant 40 minutes. Des tests comportementaux ont été réalisés hors de la chambre d'exposition, il s'agit de tâches d'attention et de discrimination visuelle. Les résultats montrent un effet du toluène sur la discrimination visuelle, plus particulièrement dans la condition LOB (discrimination visuelle en présence d'un distracteur lié à l'orientation de l'objet). Ceci permet d'identifier une LOAEC de 200 ppm.

**Chez l'animal**, une concentration létale CL<sub>50</sub> de 5320 ppm (2022 mg.m<sup>-3</sup>) a été rapportée chez la souris (ATSDR, 2015).

L'étude d'**Apawu *et al.* (2015)** a été réalisée sur des souris Swiss mâle exposées au toluène corps entier à des concentrations nominales de 2000 ou 4000 ppm pendant 30 minutes. Les observations après exposition portent sur la mesure simultanée de l'activité locomotrice et l'étude de l'activité dopaminergique cérébrale après euthanasie des animaux. Les résultats montrent une libération accrue de dopamine après stimulation électrique chez les animaux exposés à 4000 ppm de toluène et des atteintes de la fonction locomotrice chez la souris adulte aux deux doses 2000 et 4000 ppm. Cette étude permet d'identifier une LOAEC de 2000 ppm avec des atteintes locomotrices chez la souris Swiss mâle.

Trois autres études réalisées chez l'animal ont été identifiées et analysées sur la base du résumé (Yoon *et al.*, 2015 ; Kodavanti *et al.*, 2015 et Gmaz *et al.*, 2014). L'étude de Yoon *et al.* a été réalisée chez le rat à forte dose unique de 7000 ppm (dose analytique) pour simuler une exposition accidentelle au toluène et observer les effets sur la neurogénèse dans l'hippocampe par des marqueurs de prolifération cellulaire en histochimie. L'étude de Kodavanti *et al.* (2015) a été

réalisée chez le rat exposé au toluène par inhalation à une concentration analytique de 1000 ppm et de marqueurs spécifiques du stress oxydant au niveau tissulaire ont été mesurés. L'étude de Gmaz *et al.* (2014) a été réalisée sur des coupes de tissus cérébraux par électrophysiologie.

Ces trois études n'ont pas été jugées suffisamment pertinentes pour une analyse plus approfondie. Ce sont des études utilisant soit des fortes doses, ou ne permettant pas de mettre en évidence un effet néfaste.

Ainsi, parmi toutes ces études, seules les études de Kobald *et al.* (2015) et d'Apawu *et al.* (2015) ont été jugées pertinentes et de qualité suffisante pour une analyse approfondie.

A noter qu'en cas d'expositions accidentelles ou de toxicomanies, des lésions hépatiques et rénales ont été décrites. Des expositions extrêmes au toluène ont été observées à la suite d'abus de solvants (renflement de colle). Des études mimant ces expositions ont été réalisées et ont montré des effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cependant, ces études ne sont pas pertinentes pour l'évaluation des situations en population générale.

### 3.2.2 Toxicité aiguë par voie orale

**Chez l'Homme**, l'ingestion de toluène provoque des effets systémiques similaires à ceux observés par inhalation : euphorie, hallucinations, ataxie, vomissements. Le déclenchement de troubles du rythme cardiaque, des modifications de la fonction respiration, des convulsions et des comas sont également évoqués.

**Chez l'animal**, la toxicité aiguë du toluène est relativement faible : les DL<sub>50</sub> sont comprises entre 5500 à 7500 mg.kg<sup>-1</sup> (ATSDR, 2015).

### 3.2.3 Toxicité aiguë par voie cutanée

Les effets observés lors d'une exposition aiguë par contact cutanée sont une irritation et érythème cutanée (ATSDR, 2015).

## 3.3 Toxicité subchronique et chronique

### 3.3.1 Toxicité chronique par voie respiratoire

#### Effet sur le système nerveux central

Lors d'une exposition chronique par voie respiratoire, des effets sur le système nerveux central ont été mis en évidence chez l'Homme comme chez le rongeur. Les effets sont rapportés pour des concentrations plus faibles que les effets sur la fertilité ou le développement. Une exposition répétée au toluène à des concentrations mesurées en milieu professionnel peut induire des effets neurotoxiques sévères caractérisés par des troubles du comportement, de l'audition et de la vision des couleurs.

#### Ototoxicité

Chang *et al.* (2006) ont mesuré la perte d'audition chez 58 ouvriers exposés au bruit et au toluène, chez 58 ouvriers exposés au bruit seul et chez 58 témoins de la même entreprise. Le groupe co-exposé au bruit et au toluène présentait des pertes auditives, dans les basses fréquences, plus importantes comparées au groupe exposé au bruit seul. Les auteurs ajoutent que ces pertes étaient comparables dans les trois sous-groupes (bruit+toluène) exposés au même niveau de bruit mais à des concentrations de 33, 107,6 et 164,6 ppm. Il paraît difficile, dans ce cas, de définir une LOAEC de 33 ppm sur la base de cette étude.

#### Toxicité neurocomportementale

Neubert *et al.* (2001) et Gericke *et al.* (2001) ont réalisé une étude multicentrique portant sur environ 1200 ouvriers exposés au toluène et environ 200 témoins (tests standards psychophysiologiques et psychomoteurs). L'exposition au long terme à des concentrations atmosphériques comprises entre 50 et 100 ppm n'a pas été associée à des effets toxiques.

Seeber *et al.* (2005) dans leur étude de suivi concluaient dans le même sens sur l'absence de preuve d'effets neurocomportementaux dus à une exposition inférieure à 50 ppm (192 exposés).

Kang *et al.* (2005) ont examiné chez 54 ouvriers les effets neurocomportementaux d'une exposition chronique au toluène. Les sujets ont été répartis en 3 groupes d'exposition : basse ( $n=21$ , < 10 ppm), moyenne ( $n=13$ , 20-30 ppm) et haute ( $n=20$ , 70-80 ppm). Le groupe le plus exposé a présenté des performances altérées dans deux tests (tapotement du doigt (finger tapping) et attention sélective (Selective Attention)). On peut noter que ces effets significatifs ont été observés avec un groupe numériquement très faible.

Lammers *et al.* (2005) ont étudié les effets de pics d'exposition dans une étude expérimentale comprenant 11 hommes (20-49 ans) qui ont été exposés par inhalation pendant 4 heures à une concentration constante de 40 ppm de toluène, ou à 3 pics de 110 ppm pendant 30 min durant la période de 4h. Aucune différence dans les résultats des tests neurocomportementaux entre les deux types d'exposition n'a été observée.

### **Altération de la vision des couleurs**

Zavalic *et al.* ont étudié la vision des couleurs chez 83 témoins (non exposés), 41 employés d'une fabrique de chaussures (collage) (groupe E1) et 32 employés d'une imprimerie par rotogravure (groupe E2) exposés respectivement à des concentrations moyennes de toluène de 0, 32 et 132 ppm (soit 0, 123 et 507 mg.m<sup>-3</sup> respectivement).

L'atteinte de la vision des couleurs est considérée comme une des atteintes neurologiques possibles du toluène. Elle peut être dépistée en utilisant des tests de vision des couleurs qui fournissent un indice (ICC, pour indice de confusion des couleurs). Par rapport aux témoins, l'ICC était significativement augmenté uniquement dans le groupe E2, tandis que l'indice de confusion des couleurs ajusté sur l'âge et la consommation d'alcool était significativement augmenté dans les deux groupes E1 et E2.

L'étude de Cavalleri *et al.* (2000) portait sur 33 ouvriers du caoutchouc et 16 ouvriers témoins. L'exposition atmosphérique (42 ppm) a été estimée par l'excrétion urinaire du toluène inchangé. La vision des couleurs a été évaluée avec le test Lanthony D-15. Les ouvriers exposés pendant 117 mois présentaient une réduction subclinique de la vision des couleurs (par rapport aux témoins) dont la progression était sans doute liée à la durée de l'exposition (augmentation de 29% de l'index de confusion des couleurs).

L'étude longitudinale de Campagna *et al.* (2001) rapporte des altérations de la vision des couleurs chez 72 imprimeurs exposés au toluène (36 ppm dans la zone de respiration du travailleur, à la date des tests, test de Lanthony D-15). Ces ouvriers avaient une ancienneté moyenne de 18 ans au cours de laquelle les expositions ont été progressivement réduites. Les résultats doivent être analysés en regard des expositions passées : le toluène contribuait pour 72% de l'exposition cumulée en hydrocarbures totaux (calculé à partir du Tableau 2 de cette publication).

Schaper *et al.* (2004) ont réalisé une étude de suivi sur 4 ans. La vision des couleurs a été évaluée avec le test Lanthony D-15. Les expositions moyennes étaient de 26 +/- 21 ppm pour les imprimeurs (groupe le plus exposé). Les durées moyennes d'exposition étaient de 23 +/- 6 ans pour les ouvriers les plus longuement exposés. Les résultats ne montrent aucun effet significatif du toluène quelles que soient l'intensité ou la durée de l'exposition.

Paramei *et al.* (2004) ont réalisé une méta-analyse comprenant 4 études (dont Cavalleri *et al.*, 2000 et Schaper *et al.*, 2004). Ces études utilisaient le test Lanthony D-15 de discrimination des couleurs. Les auteurs n'ont pas pu démontrer d'effet négatif sur la vision des couleurs du fait de la variabilité des réponses.

L'analyse des principales études par inhalation mettant en évidence des effets neurotoxiques du toluène est reprise dans le Tableau 4 : Synthèse des études ayant permis de construire des VTR.

Tableau 4 : Synthèse des études ayant permis de construire des VTR

Etude	Population	Durée d'exposition	Concentrations	Effet critique	LOAEC/NOAEC	Limites
Hillefors-Berglund et al., 1995	Rats Sprague Dawley	Exposition corps entier 6 h/j, 5 j/sem, 4 sem puis 29-40 j de réversibilité	0, 40, 80, 160, 320 ppm <u>Pureté</u> : 99%	↘ du poids du putamen caudé et surtout de l'aire limbique subcorticale	NOAEC = 40 ppm LOAEC = 80 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résultats de l'analyse des concentrations en toluène non indiqués</li> <li>- Durée de réversibilité argumentée comme étant le temps de congé annuel pour un travailleur exposé au toluène : durée probablement trop longue pour objectiver un effet sur la prolactine chez le rat</li> <li>- Exposition de 4 semaines de durée trop courte -&gt; non extrapolable à une exposition professionnelle</li> </ul>
Abbate et al., 1993,	Travailleurs (hommes)	Ancienneté : 12-14 ans	Toluène air ambiant 97 ppm Acide hippurique urinaire 2,7 g.L <sup>-1</sup>	↗ significative des latences des ondes mesurées (I, III, et V)	LOAEC = 97 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de donnée sur la variabilité de l'exposition</li> <li>- Moment peu précis où le test est réalisé</li> <li>- Pas de femme prise en compte dans l'étude</li> <li>- Peu d'informations sur le groupe témoin</li> <li>- Pas de prise en compte des expositions sonores extra professionnelles</li> <li>- Pas d'effet dose évalué</li> <li>- Possibilité d'exposition cutanée au toluène</li> <li>- Possibilité d'exposition à d'autres solvants</li> </ul>
Andersen et al., 1983	Etudiants (hommes)	4 jours consécutifs en chambre	0, 10, 40, 100 ppm <u>Pureté</u> : 99,7%, pas d'autres solvants associés	Qualité ressentie de l'air et perception olfactive sont	NOAEC = 40 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de femme</li> <li>- Exposition de courte durée (6 h à chaque concentration</li> </ul>

		d'exposition pendant 8 h (1h30 à la concentration nulle, 30 min en concentration croissante de toluène, 6 h à la concentration cible en toluène)		corrélées au niveau d'exposition ; A 100 ppm : légère irritation des yeux et du nez, maux de tête, vertiges et sensation d'intoxication, impression de travail plus fatigant		cible) - Pas d'agent masquant de l'odeur : même si le niveau d'exposition n'a pas été communiqué aux sujets, ceux-ci ont perçu les niveaux relatifs
Boey <i>et al.</i> , 1997	Travailleurs	4,9 ans (1-13 ans, SD : 3,5)	Toluène air ambiant moyenné sur la journée de travail : 91 ppm (Prélèvement individuel) Toluène sanguin : 1,25 µg.mL <sup>-1</sup> (SD : 0,37) (prélèvement à la fin de la journée de travail)	↘ significative des performances (ajustées sur le niveau d'étude) pour les tests mémoire verbale, digit span, reproduction visuelle, trail making, symbol digit, grooved peg board	LOAEC = 91 ppm	- Groupe témoin exposé à 12 ppm de toluène. - Pas de prise en compte de la consommation d'alcool - Manque d'information sur les critères d'exclusion mais cf. Foo <i>et al.</i> , 1990 - Pas d'information sur le sexe - Possibilité d'exposition cutanée au toluène et d'exposition à d'autres solvants
Cavalleri <i>et al.</i> , 2000	Travailleurs	117 mois (SD : 93,9)	Toluène urinaire : 63 µg.L <sup>-1</sup> (SD : 27,1) (prélèvement avant et après le travail de l'après midi) Calcul d'un indice d'exposition cumulée = toluène urinaire x durée d'exposition	↗ statistiquement significative de l'indice de confusion des couleurs (non corrélé au toluène urinaire mais corrélé modérément à l'indice d'exposition cumulé)	LOAEC = 42 ppm (estimation)	- Estimation de l'exposition d'après le toluène urinaire et d'après des données antérieures. - Possibilité d'exposition cutanée au toluène
Eller <i>et al.</i> , 1999	Travailleurs (hommes)	Groupe 1 : 1-12 ans	Groupe 1 : <20 ppm d'après les auteurs	Groupe 2 : ↗ significative de	NOAEC = 20 ppm	- L'exposition du groupe 2 était basée sur des expositions

	Groupe 1 : 30 personnes Groupe 2 : 49 personnes	Groupe 2 : 13-40 ans	Groupe 2 : environ 100 ppm avant 1983 (soit plus de 13 ans avant le début de l'étude) et <20 ppm ensuite d'après les auteurs	fréquence des difficultés de concentration ressenties ↗ significative du temps de réalisation (mais pas du nombre d'erreurs) au test Bourdon Wiersma ↘ statistiquement significative des performances au test finger tap main gauche	LOAEC = 100 ppm	historiques qui pourraient être supérieure à 100 ppm pendant plus de 27 ans. - Possibilité d'exposition cutanée au toluène et à d'autres solvants
Foo <i>et al.</i> , 1990	Travailleurs (femmes)	5,7 ans (SD : 3,2)	Toluène air ambiant moyenné sur la journée de travail : 88 ppm (SD : 3) (Prélèvement individuel par pompe portable) Toluène sang veineux : 1,25 mg.L <sup>-1</sup> (SD : 0,37)	↘ significative des performances (ajustée sur le niveau d'étude) chez les exposés au toluène pour les tests rétention visuelle Benton, reproduction visuelle, trail making, grooved peg board, digit span, digit symbol	LOAEC = 88 ppm	- Le groupe témoin a été exposé au toluène (toluène air ambiant : 13 ppm, toluène sang veineux : 0,16 mg.L <sup>-1</sup> ) - Pas de prise en compte de la consommation d'alcool - Pas de relation dose effet , pas de NOAEC - Possibilité d'exposition cutanée au toluène et à d'autres solvants
Murata <i>et al.</i> , 1993	Travailleurs (hommes)	11 ans (1-36)	Toluène air ambiant : estimé à 83 ppm Toluène sanguin : 526 µg.L <sup>-1</sup> (147-1119) (prélèvement juste avant mesures électrophysiologiques) Acide hippurique urinaire :	↘ significative du CV <sub>RR</sub> (sans variation de fréquence cardiaque) et des vitesses maximales de conduction sensorielle et motrice chez les	LOAEC = 83 ppm	- Travailleurs exposés sont appariés sur l'âge mais pas sur la consommation d'alcool - Manque de données sur les conditions de mesure de la concentration en toluène dans l'air et sur le moment de réalisation des mesures



			1,61 g.L <sup>-1</sup> (0,94-3,90) (prélèvement à 17h le lendemain)	exposés sans corrélation avec les concentrations sanguines de toluène, les concentrations urinaires d'acide hippurique et les durées d'exposition		l'électrophysiologiques - Possibilité d'exposition cutanée au toluène et d'autres solvants
Nakatsuka et al., 1992	Travailleurs Groupe 1 : 174 pers. (63 ♂, 111 ♀) Groupes 2 et 3 : exposés à d'autres solvants (xylènes, alcool isopropylique)	-	Groupe 1 : exposés majoritairement au toluène (>90%), moyenne géométrique ♂ : 44 ppm, ♀ : 47,5 ppm Groupe 2 : tétrachloroéthylène Groupe 3 : mélange tétrachloroéthylène trichloréthylène	Pas de diminution de la vision des couleurs chez les exposés	<u>Hommes</u> : NOAEC = 44 ppm <u>Femmes</u> : NOAEC = 47,5 ppm	- Manque de données sur les critères d'exclusion, sur la durée de l'exposition - Pas de prise en compte de la consommation d'alcool - Exposition à plusieurs solvants et possibilité d'exposition cutanée
Neubert et al., 2001,	Travailleurs - Groupe EXPO-1 : 315 ♂, 76 ♀ - Groupe EXPO-2 : 523 ♂, 36 ♀ - Groupe EXPO-3 : 284 ♂, 0 ♀ - Groupe EXPO-4 : 56 ♂, 0 ♀	Ancienneté dans le poste non connue, tests effectués avant et après la journée de travail pour évaluer un effet aigu	Toluène sanguin (en début et en fin de travail, répartition en 4 groupes suivant la valeur fin de travail) : Groupe EXPO-1 : 13-85 µg.L <sup>-1</sup> Groupe EXPO-2 : >85-340 µg.L <sup>-1</sup> Groupe EXPO-3 : >340- 850 µg.L <sup>-1</sup> Groupe EXPO-4 : >850 µg.L <sup>-1</sup>  Toluène air ambiant (prélèvement par pompe	↳ de la performance au test fréquence seuil de fusion après la journée de travail dans le groupe EXPO-4 par rapport aux deux groupes témoins poolés (mais le score était encore plus faible avant la journée de travail)	NOAEC = 39 ppm LOAEC = 81 ppm	- L'objectif de l'étude est d'évaluer l'effet d'une exposition courte (1jour de travail) mais les sujets ont été exposés de façon chronique ce qui pourrait masquer un éventuel effet aigu. - Manque de données sur la consommation moyenne d'alcool, sur la durée de l'exposition et sur les critères d'exclusion - Possibilité d'exposition cutanée au toluène et d'exposition à plusieurs solvants



			portable, résultat moyenné sur les 6h de travail) Groupe EXPO-1 : 24 mg.m <sup>-3</sup> (mardi), 18 mg.m <sup>-3</sup> (jeudi) Groupe EXPO-2 : 75 mg.m <sup>-3</sup> (mardi), 74 mg.m <sup>-3</sup> (jeudi) Groupe EXPO-3 : 148 mg.m <sup>-3</sup> (mardi), 138 mg.m <sup>-3</sup> (jeudi) Groupe EXPO-4 : 305 mg.m <sup>-3</sup> (mardi), 313 mg.m <sup>-3</sup> (jeudi)			
Orbaek et Nise, 1989	Travailleurs (hommes)	4-43 ans (médiane : 29)	Toluène air ambiant moyenné sur journée de travail (prélèvement par pompe portable) : - Imprimerie A : 43 mg.m <sup>-3</sup> (4-413) (soit 11 ppm), - Imprimerie B : 157 mg.m <sup>-3</sup> (23-542) (soit 41 ppm) (>300 mg.m <sup>-3</sup> avant 1980). Toluène sang veineux : <0,05 à 0,65 µmol.L <sup>-1</sup> (médiane : 0,08) (prélèvement le lundi matin avant le début du travail)	↗ t significative de fréquence des symptômes neurasthéniques ressentis (fatigue, troubles de mémoire ; difficulté de concentration, irritabilité, paresthésie) Diminution significative des scores [ajustés sur l'âge mais il existe une contradiction entre texte et titre table III] pour les tests synonymes, Benton, digit symbol.	Pas de NOAEC	Possibilité d'exposition cutanée au toluène et à d'autres solvants

Vrca <i>et al.</i> , 1995	Travailleurs	21,4 ans (SD 7,4)	Toluène air ambiant : 40-60 ppm. Toluène sanguin : 0,036 mg.L <sup>-1</sup> (SD : 0,025). Acide hippurique urinaire : 0,426 g/g créatinine avant, 0,485 g/g créatinine après Orthocrésol urinaire : 0,211 g/g créatinine avant, 0,276 g/g créatinine après	↗ significative de l'amplitude (donc excitabilité) des ondes N75, P100 et N145 chez les exposés, et de la durée du pic de l'onde P100	LOAEC = 40-60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manque de données sur les conditions de mesure de la concentration en toluène dans l'air</li> <li>- Possibilité d'exposition cutanée au toluène</li> </ul>
Zavalic <i>et al.</i> , 1998	Travailleurs Groupe E1 : fabrique de chaussures (collage) n=41 (> 90% ♀) Groupe E2 : imprimerie rotogravure n=32 (> 90% ♂)	16 ans (SD 6,1) E1, 18 ans (SD : 6,0) E2	Toluène air ambiant (prélèvement par pompe portable sur chaque poste de travail sur un jour) : E1 : 32 ppm (11-49) ; E2 132 ppm (66-250) Toluène sang veineux (prélèvement avant le début du travail) : E1 0,01 µg/mg (0,0009-0,0079), E2 0,0042 µg/mg (0,0021-0,9422) Orthocrésol urinaire (prélèvement après la journée de travail) : E2 0,97 mg/g créatinine (0,26-4,01) E2 Acide hippurique urinaire : E2 1,87 g/g créatinine (0,322-2,875)	↗ significative de l'indice de confusion des couleurs dans le groupe E2. Indice ajusté sur l'âge et la consommation d'alcool est significativement augmentée dans les groupes E1 et E2. Corrélation entre l'indice ajusté et le toluène ambiant, le toluène sanguin, acide hippurique urinaire et orthocrésol urinaire, dans le groupe E2 (pas E1).	NOAEC = 32 ppm LOAEC = 132 ppm (sur la base de l'indice non ajusté)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manque de données sur l'intensité de l'exposition au toluène dans le passé</li> <li>- Si le groupe E2 de cette étude est à rapprocher du groupe exposé de l'étude Zavalic 1998b (même activité d'imprimerie, moyenne d'âge semblable, mêmes examens), il y a eu entre les deux études, la mise en place d'équipements de protection qui peut expliquer l'existence de contradictions entre les deux études, en particulier sur les effectifs retenus.</li> <li>- Répartition hommes/femmes ne permet pas d'isoler le facteur sexe</li> <li>- Possibilité d'exposition cutanée au toluène</li> <li>- Possibilité d'exposition à plusieurs solvants</li> <li>- Pas de mesure de l'acide hippurique ni de l'orthocrésol urinaires chez les témoins</li> </ul>

						(marqueurs non spécifiques)
--	--	--	--	--	--	-----------------------------



**Concernant les études récentes pour une exposition long terme**, 9 études chez l'Homme et 27 études animales ont été identifiées dans la littérature sur la période 2011- 2016.

Parmi les 9 études chez l'Homme, aucune n'a été jugée suffisamment pertinente ou robuste (voie d'administration inadéquate, absence d'effet observé, durée aiguë ou subchronique, études ne répondant pas à la question posée) pour remettre en cause le choix de l'étude de Zavalic *et al.* (1998) utilisée comme étude clé par l'Anses pour établir une VTR chronique en 2011(Anses, 2011).

Parmi les 27 études chez l'animal, 5 études de neurotoxicité ont été jugées pertinentes et ont été analysées de manière approfondie (Le détail de cette recherche bibliographique complémentaire est présenté en Annexe 1).

Duncan *et al.* (2012) décrivent une exposition intermittente chronique (3000 ppm, 1h par jour, 3 fois par semaine, pendant 8 semaines) en toluène sur les animaux juvéniles. Cette étude ne montre pas d'effet neurotoxique significatif suite à une exposition chronique au toluène.

Sakamoto *et al.* (2012) montrent des effets neurovasculaires du toluène chez le rat (n=5/doses) dès 30 ppm pendant 10 min d'exposition qui induisent des conséquences vasculaires sur les voies respiratoires. Le mécanisme n'est pas expliqué par les auteurs.

Huertas-Rivas *et al.* (2012) montrent qu'une exposition unique à 1000 ppm chez le rat induit des troubles de l'apprentissage et de modifications de la nociception lors de stimulations électriques.

Riviera-garcia *et al.* (2015) est une étude mécanistique sur les effets du toluène au niveau de la vision (concentration à partir de 4000 ppm) (mécanisme passant par les récepteurs à la sérotonine et la dopamine).

Boyes *et al.* (2016) décrivent les effets du toluène sur les cellules de la rétine de rats exposés à 10, 100 ou 1000 ppm pendant 13 semaines (6h par jour et 5 jours par semaine). Une altération persistante de la fonction visuelle est observée lors d'une exposition répétée au toluène à 1000 ppm.

### 3.3.2 Toxicité chronique par voie orale

Pour la voie orale et chez l'animal, le toluène induit des effets systémiques similaires à la voie inhalée : des atteintes du SNC, des altérations du poids du foie, des reins et du cerveau, ainsi que des altérations histopathologiques hépatiques et rénales.

### 3.3.3 Toxicité chronique par voie cutanée

L'exposition chronique au toluène par voie cutanée provoque des irritations cutanées et des dermatites de contact.

## 3.4 Effets sur la reproduction et le développement

### 3.4.1 Données chez l'Homme

Des effets sur la reproduction ont été rapportés mais à des niveaux élevés d'exposition ou dans des études présentant des biais méthodologiques qui en limitent l'interprétation. Le toluène est classé reprotoxique de catégorie 2 par l'union européenne (30<sup>ème</sup> ATP « adaptation to technical progress »), en raison d'effets nocifs pendant la grossesse.

L'étude de Ng *et al.* (1992) laisse supposer que l'exposition au toluène peut entraîner des avortements spontanés tardifs à partir de 330 mg.m<sup>-3</sup>. Des biais sur l'estimation des expositions sont relevés : exposition à d'autres polluants, niveaux d'exposition mal renseignés, faible nombre

d'individus impliqués dans l'étude : 55 employées fortement exposées, 31 faiblement exposées versus 190 employées non exposées au toluène.

Deux études épidémiologiques (réalisées sur 20 employés de sexe masculin d'une entreprise de rotogravure versus 44 employés non exposés) ont mis en évidence une diminution des niveaux de LH (luteinizing hormone), FSH (follicle-stimulating hormone) et testostérone sanguines pour des niveaux d'exposition faibles (autour de  $100 \text{ mg.m}^{-3}$ ), sans trouble de la fertilité ni altération des organes de la reproduction (Svensson *et al.*, 1992a,b). Cependant, il est important de souligner que, même si cette diminution est significative par rapport au groupe non exposé, les taux hormonaux de FSH, LH et testostérone restaient dans l'intervalle des valeurs biologiques dites normales.

D'autre part, ces effets sur la variation de la concentration sanguine en LH et testostérone n'ont pas été identifiés dans une précédente étude réalisée au Danemark, où 262 employés hommes d'une entreprise de photographie avait été exposés à des concentrations de toluène de l'ordre de 375 et  $750 \text{ mg.m}^{-3}$  au moment de l'étude (Mørck *et al.*, 1988). Les auteurs ont établi des scores d'expositions à partir de questionnaires. L'absence de groupe non exposé au toluène dans cette étude limite les conclusions.

Enfin, une étude réalisée chez des volontaires sains (5 hommes et 11 femmes) exposés pendant 3 heures à  $188 \text{ mg.m}^{-3}$  de toluène (Luderer *et al.* 1999) n'a pas mis en évidence de variation des concentrations en FSH ou LH par rapport au groupe non exposé (5 hommes et 10 femmes). Selon Luderer *et al.* les concentrations sanguines en toluène après 3 heures d'exposition étaient du même ordre de grandeur que celles mesurées dans les études de Svensson *et al.* 1992a,b. Cependant, il faut souligner que le résultat de cette étude ne peut être extrapolé à une exposition chronique ou sub-chronique.

### 3.4.2 Données chez l'animal

L'étude de Bowen *et al.* (2013) montre qu'une exposition de deux fois 30 min par jours chez des rats pendant la gestation (GD8 -GD20) à des concentrations de 8000 et 12 000 ppm induit des effets sur le développement (retard de croissance et malformations fœtales).

Callan *et al.*, (2015), exposent des rates au toluène pendant la gestation à des doses fortes (8000 et 12000 ppm). Un effet sur la descendance est observé en présence d'une toxicité maternelle.

Une étude sur le développement prénatal (Roberts *et al.*, 2007) réalisée chez des rates Sprague-Dawley exposées pendant la gestation du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour, 6 heures par jour, à 0 – 938 – 2812 – 5625 et  $11250 \text{ mg.m}^{-3}$  montre une absence d'effet significatif sur la progéniture à  $2812 \text{ mg.m}^{-3}$ . Une NOAEC a été proposée à  $2812 \text{ mg.m}^{-3}$  sur la base de l'observation d'une diminution du poids des fœtus et des retards d'ossification à  $5625 \text{ mg.m}^{-3}$ . Les effets sur les mères sont observés pour des doses de 5625 et  $11250 \text{ mg.m}^{-3}$  (diminution du gain de poids corporel pour la dose la plus élevée, ataxie).

L'étude de Thiel et Chahoud, (1997) a été réalisée chez des rates Wistar qui ont été exposées du 9<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour de la gestation, 6 heures par jour à 0 – 1130 – 2300 – 3800 et  $4560 \text{ mg.m}^{-3}$ . A partir de  $3800 \text{ mg.m}^{-3}$ , une diminution du poids corporel à la naissance et un retard d'ouverture vaginale d'au moins 5 jours ont été rapportés. On note également une augmentation de la mortalité post-natale avant le sevrage à  $4560 \text{ mg.m}^{-3}$ . Une NOAEC a été proposée à  $2300 \text{ mg.m}^{-3}$ . Une diminution du poids corporel maternel est également rapportée à 3800 et  $4560 \text{ mg.m}^{-3}$  mais de façon non statistiquement significative.

L'étude de Saillenfait *et al.* (2007) a été réalisée sur des lots de 20-22 rats femelles gestantes Sprague-Dawley exposées à 0, 500 et 1500 ppm (0 – 1875 –  $5625 \text{ mg.m}^{-3}$ ) de toluène, 6h/j pendant la gestation du 6<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> jour. Des signes évidents de toxicité maternelle (diminution du poids et de la consommation de nourriture) et une réduction du poids fœtal (4 % par rapport aux témoins) ont été observés à 1500 ppm mais pas d'effet tératogène, ni d'augmentation de la mortalité embryo/fœtale après administration par inhalation jusqu'à des concentrations provoquant

clairement une toxicité maternelle. Le toluène à 1875 mg.m<sup>-3</sup> (500 ppm) n'a pas provoqué d'effet toxique maternel ou de toxicité embryo/foétale.

Une étude sur la fertilité (Ono *et al.*, 1996) a mis en évidence des effets sur la fertilité chez le rat mâle exposé au toluène à 2250 et 7500 mg.m<sup>-3</sup> : des rats Sprague-Dawley ont été exposés 60 jours (mâles) et 14 jours (femelles) avant l'accouplement puis jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour de gestation pour les femelles. Des diminutions des poids relatifs et absolus des épидидymes ainsi qu'une diminution du nombre de spermatozoïdes de 20 à 25 % ont été mises en évidence à 7500 mg.m<sup>-3</sup> niveau des épидидymes, sans altération histopathologique ni modification du nombre des cellules spermatogéniques. Une NOAEC a été identifiée à 2250 mg.m<sup>-3</sup>.

Plusieurs études sur plusieurs générations ont été analysées :

Dans l'étude de Roberts *et al.* (2003), des rats Sprague Dawley Crl:CD[SD]BR ont été exposés à 0 – 375 – 1875 et 7500 mg.m<sup>-3</sup> par inhalation. Les mâles et les femelles de la première génération (parent, F0) ont été exposés 80 jours avant l'accouplement puis 15 jours pendant la période de l'accouplement, 6 heures par jour et 7 jours par semaine. Les femelles F0 gestantes ont ensuite été exposées de GD1 à GD20 puis la progéniture de LD<sup>1</sup>5 à LD21. La génération F1 sélectionnée pour être mise à la reproduction a été exposée sur le même schéma. Un autre schéma expérimental a consisté à exposer soit les mâles, soit les femelles à 0 et 7500 mg.m<sup>-3</sup> et à les accoupler avec des animaux non exposés. Les résultats montrent que le poids moyen de la génération F1, chez les mâles comme les femelles, est significativement diminué à 7500 mg.m<sup>-3</sup> chez les rats issus de deux parents exposés ( $p < 0,01$ ) ou issus d'une mère exposée ( $p < 0,05$ ), mais pas lorsque seul le mâle était exposé. La fertilité et les performances reproductives n'ont pas été affectées. Le poids a été mesuré pendant la période de lactation à LD1, LD4, LD14 et LD21. Dès le premier jour (LD1), et pour la plus forte dose (7500 mg.m<sup>-3</sup>) le poids des rats est diminué (5,7 ou 5,9 versus 6,5 g pour les mâles, 5,3 ou 5,5 versus 6 g pour les femelles par rapport aux non exposés). L'effet retenu est la diminution du poids des petits pour les générations F1 et F2. Une NOAEC a été identifiée à 1875 mg.m<sup>-3</sup> en l'absence de toxicité maternelle.

Dans l'étude de Bowen *et al.* (2009), des rattes gestantes Sprague Dawley ont été exposées durant 30 minutes, 2 fois par jour, du jour de gestation GD8 à GD20, aux concentrations de 0, 30 000, 45 000 et 60 000 mg.m<sup>-3</sup>. Des malformations squelettiques et des tissus mous ainsi qu'une diminution significative du poids des fœtus ont été observées à partir de la première concentration testée. Aucune toxicité maternelle n'a été reportée dans cette étude. Des cas de cryptorchidies sont observés chez 0/33, 1/36, 5/33, 5/36 fœtus aux concentrations de 0, 30 000, 45 000 et 60 000 mg.m<sup>-3</sup> respectivement. Il n'est cependant pas fait mention de la répartition des cas de cryptorchidie parmi les portées examinées.

Dans l'étude de Gotohda *et al.* (2005), des rats mâles Wistars (âge non précisé), ont été exposés à 5625 mg.m<sup>-3</sup> de toluène 4 heures par jours pendant 7 jours. Les auteurs rapportent une hypertrophie des glandes corticosurrénales et suspectent une action du toluène sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui serait à l'origine de cet hypertrophie (du fait de l'augmentation en hormone corticotrope ou ACTH).

Dans l'étude de Yilmaz *et al.*, (2001) des rats mâles adultes Wistars (10 animaux/groupe) ont été exposés 2 heures par jour durant 15 et 30 jours respectivement, à un mélange de solvant contenant du toluène en concentration majoritaire (66%). La concentration de toluène administrée correspondait à 3000 ppm (11 280 mg.m<sup>-3</sup>) (Yilmaz *et al.*, 2001). Des diminutions de la LH et de la testostérone sériques ont été observées après 15 jours de traitement (diminution de  $0,77 \pm 0,07$  ng.mL<sup>-1</sup>). Cependant, après 30 jours d'exposition, seule la diminution de LH sérique restait significative.

---

<sup>1</sup> LD, jour de lactation,



Tsukahara *et al.* 2009<sup>2</sup> ont montré en exposant à partir d'une concentration de 3,4 mg.m<sup>-3</sup> des rats Long Evans (n = 4 par groupe de doses) pendant la gestation (du GD 14,5 au GD 18,5, exposés 90 minutes par jour à 0, 0,34, 3,4 et 34 mg.m<sup>-3</sup>), une diminution dose-dépendante de la synthèse de testostérone, ce qui aboutit à une diminution de testostérone plasmatique chez les foetus mâles (4 portées pour chaque groupe de doses avec 3 à 5 foetus au sein de chaque portée). Les auteurs ont mesuré une diminution de la synthèse d'ARNm des enzymes impliqués dans la synthèse de la testostérone (3-β-hydroxystéroïde déshydrogénase, 3β-HSD). Une NOAEC qui pourrait être identifiée serait de 0,34 mg.m<sup>-3</sup>. Cependant, on ne connaît pas la signification biologique de cette diminution de testostérone plasmatique.

- la testostérone plasmatique chez les foetus mâles diminue naturellement après le 18,5<sup>ème</sup> jour de gestation (Ward *et al.*, 2003). Si les autopsies des animaux traités et témoins n'ont pas été réalisées à la même phase, cela pourrait expliquer en partie cette différence de testostérone plasmatique entre foetus traités et non traités.
- selon les recommandations de l'OCDE (OCDE, 2007), l'unité statistique pour les essais de toxicité pour le développement devrait être la portée et non les foetus.

Chez l'animal, l'exposition par inhalation au toluène entraîne une toxicité sur la reproduction, avec des effets sur la fertilité et le développement. Il a également été montré que le toluène pouvait entraîner une diminution de testostérone plasmatique chez les foetus mâles à des concentrations aussi basses que 3,4 mg.m<sup>-3</sup>. Ces résultats montrent qu'une action du toluène au niveau hormonal est possible. Cependant, on ne connaît pas la signification biologique de cette diminution de testostérone plasmatique.

Les études animales ont montré qu'il existait un risque sur la fertilité et la reproduction. Les effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et le statut hormonal (diminution de testostérone plasmatique) nécessitent d'être confirmés par d'autres études.

### 3.5 Génotoxicité

La plupart des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* ne montrent pas d'effet génotoxique du toluène.

***In vitro***, le toluène n'induit pas de mutation génique sur bactéries dans plusieurs études avec ou sans activation métabolique, d'échange de chromatides sœurs, ou d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains avec ou sans activation métabolique, de micronoyaux sur lymphocytes humains avec ou sans activation métabolique. Une étude montre des dommages à l'ADN de manière significative sur cellules HL60 exposées au toluène sans activation métabolique (augmentation dose-réponse du moment de la queue dans le test comet) (Sarma *et al.* 2011).

***In vivo***, le toluène n'induit pas de dommage à l'ADN sur cellules sanguines, de moelles osseuses, ou hépatiques de souris exposées à 500 ppm pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 8 semaines. Le toluène n'induit pas de formation de micronoyau dans des cellules de moelle osseuse ou des érythrocytes de souris exposées à 100 ppm, 6 heures par jour pendant 8 jours (Bird *et al.* 2010 ; Wetmore *et al.* 2008). Le toluène n'induit pas de mutation létale dominante sur cellules spermatiques de souris exposées à 400 ppm pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 8 semaines.

---

<sup>2</sup> Etudes identifiées lors de la recherche Pubmed effectué en février 2010 avec les mots clés : Toluene-endocrine disruptor-hormonal status- androgene-receptor-fertility-hypothalamus-pituary-adrenal gland

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'US EPA, le NTP, le toluène n'est ni mutagène ni génotoxique chez l'animal ; les résultats sur cellules humaines sont équivoques (NTP, 1990 ; CIRC, 1999).

Le toluène a été examiné par l'Union européenne qui ne l'a pas classé comme composé génotoxique.

### 3.6 Cancérogénicité

Le CIRC (1999) a classé le toluène dans le Groupe 3 (ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'Homme) du fait :

- d'indications de cancérogénicité insuffisantes chez l'Homme (les études réalisées ne sont pas d'une qualité, d'une concordance ou d'une puissance statistique suffisantes pour permettre de conclure à l'existence ou non d'une relation de cause à effet) ;
- et d'indications d'une absence de cancérogénicité chez l'animal.

La cancérogénicité du toluène a été évaluée par inhalation dans une étude chez la souris et une seconde étude chez le rat. Aucune augmentation significative de l'incidence de tumeurs n'a été observée. L'application répétée de toluène sur la peau de souris n'a pas abouti à une incidence accrue de tumeurs cutanées.

Lehman et Hein (2006) ont réalisé une étude afin d'actualiser des données d'une étude de mortalité portant sur des ouvriers d'une manufacture de chaussures exposés à des atmosphères contenant du toluène (toluène inférieur à 119 ppm/8h ; plus hexane, acétone et méthyl éthyl cétone mais pas de benzène). Un total de 7828 ouvriers a été sollicité pour l'actualisation de cette étude. Les auteurs concluent à une possible association entre la mortalité par cancer pulmonaire et l'exposition chronique à de faibles concentrations de solvants organiques. Cette conclusion est tempérée par les auteurs du fait d'un manque de données sur la consommation de tabac et une absence de donnée quantitative d'exposition avant 1974.

Le toluène a également été classé par l'US EPA (groupe D : not classifiable as to human carcinogenicity) (US EPA, 2005). L'Union Européenne (UE) ne l'a pas classé (UE RAR, 2003).

### 3.7 Mécanismes d'action

Les altérations fonctionnelles du SNC possiblement observées suite à une exposition aiguë, ou chronique sont liées à un mécanisme d'action incluant une altération de la membrane et des canaux membranaires, des dommages directs des cellules nerveuses par stress oxydant et/ou apoptose, altération de la synthèse des neurotransmetteurs, de leur libération, de leur dégradation, et de leur liaison aux récepteurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ATSDR, 2015).

Le mécanisme d'action du toluène à l'origine des effets reprotoxiques n'est pas connu. Au vu de l'ensemble des données disponibles sur le métabolisme et les effets chez l'animal et chez l'Homme, il est prudent de considérer que les effets reprotoxiques du toluène observés chez l'animal puissent aussi survenir chez l'Homme (Afsset, 2010).



## 4 Recueil de valeurs guides et de valeurs toxicologiques de référence

### 4.1 VTR et VG pour des expositions aiguës

- **ATSDR (2000)**

La VTR de l'ATSDR a été dérivée sur la même étude que celle utilisée par l'OEHHA (Andersen *et al.*, 1983). La NOAEC de 40 ppm a été ajustée sur le temps pour extrapoler la durée de l'exposition de l'étude pour une exposition continue (40 ppm x 8 h/24 h x 5 j/7 j), et divisée par un facteur d'incertitude interindividuel ( $UF_H$ ) de 10 aboutissant à un MRL de  $3,5 \text{ mg.m}^{-3}$  (1 ppm).

Tableau 5 : VTR aigue élaborée par l'ATSDR

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	VTR
ATSDR (2000)	diminution du temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication, irritation nasale Andersen <i>et al.</i> , 1983 : étude sur volontaires sains	NOAEC = 40 ppm  <u>Ajustement temporel</u> NOAEC <sub>ADJ</sub> = 40 x (8h/24h x 5j/7j) = 9,4 ppm	10  $UF_H = 10$	<b>REL aiguë = 1 ppm</b> <b>(3,5 mg.m<sup>-3</sup>)</b>

- **OEHHA (2003)**

La VTR de l'OEHHA a été dérivée pour des effets neurologiques (diminution du temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication, irritation nasale) observés chez l'Homme à 100 ppm (OEHHA, 2003). Une NOAEC de 40 ppm ( $150 \text{ mg.m}^{-3}$ ) a été identifiée par les auteurs. La NOAEC a été ajustée sur le temps pour extrapoler la durée de l'exposition de l'étude pour une exposition d'une heure (98 ppm ( $40^2 \text{ ppm} \times 6\text{h} = C^2 \times 1\text{h}$ )) et divisée par un facteur d'incertitude interindividuel ( $UF_H$ ) de 10 (par défaut) aboutissant à un MRL de  $37 \text{ mg.m}^{-3}$  (9,8 ppm).

Tableau 6 : VTR aigue élaborée par l'OEHHA

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	VTR
OEHHA (2003)	diminution du temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication, irritation nasale  Andersen <i>et al.</i> , 1983 : étude sur volontaires sains	NOAEC = 40 ppm LOAEC = 100 ppm  <u>Ajustement temporel</u> NOAEC <sub>ADJ</sub> = 98 ppm	10  $UF_H = 10$	<b>REL aiguë = 9,8 ppm</b> <b>(37 mg.m<sup>-3</sup>)</b>

- **Santé Canada (2011)**

Santé Canada a proposé une valeur guide de l'air intérieur pour une exposition aiguë à 4 ppm dans un rapport publié en 2011.

**Tableau 7 : Valeurs guides de Santé Canada proposées pour le toluène (Santé Canada, 2011)**

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	Valeur guide	Durée
Santé Canada 2011	Symptômes neurologiques (fatigue, intoxication, maux de tête)  Andersen <i>et al.</i> , 1983 : étude sur volontaires sains	NOAEC = 151 mg.m <sup>-3</sup>	10 UF <sub>H</sub> = 10	15 mg.m <sup>-3</sup> (4 ppm)	moyenne sur 8 h
	Résultats de test neurocomportemental (altération de la capacité de concentration, mémoire, et fonction psychomotrice)  Seeber <i>et al.</i> 2004 et 2005 : études épidémiologiques	NOAEC = 98 mg.m <sup>-3</sup> <u>Ajustement temporelle</u> (8/24h x 5/7j)	10 UF <sub>H</sub> = 10	2,3 mg.m <sup>-3</sup> (0,6 ppm)	moyenne sur 24 h

- **Valeurs guides**

L'OMS n'a pas proposé de valeur guide pour une exposition aiguë au toluène dans le cadre de ses travaux dédiés à l'air intérieur publiés en décembre 2010.

Des valeurs guides de qualité d'air ambiant ont été proposées par l'OMS (OMS, 2000). L'effet associé à ces valeurs guides est la détection de l'odeur dans le cas de pics d'exposition au toluène sur 30 minutes.

**Tableau 8 : Valeur guide de qualité d'air ambiant de l'OMS proposées pour le toluène (OMS, 2000)**

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	Valeur guide	Durée
OMS 2000	seuil olfactif	Détection des odeurs	/	1 mg.m <sup>-3</sup>	moyenne sur 30 minutes

\* : facteur additionnel pour prendre en compte la nature de l'effet sur le SNC.

La **commission européenne** propose une valeur limites d'exposition dans le rapport du projet INDEX (2005) de 15 mg.m<sup>-3</sup> pour une exposition de courte durée basée sur les données chez l'Homme sur la diminution du temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication et l'irritation du nez.

Tableau 9 : Valeur guide aigue de la Commission Européenne proposée pour le toluène

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	Valeur guide
Projet INDEX (CE, 2005)	diminution du temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication, irritation nasale  Andersen <i>et al.</i> , 1983 : étude sur volontaires sains	NOAEC = 150 mg.m <sup>-3</sup> <u>Pas d'ajustement temporel</u>	10  UF <sub>H</sub> = 10	<b>15 mg.m<sup>-3</sup></b>

## 4.2 VTR pour des expositions chroniques

### • Santé Canada (1992)

La VTR de Santé Canada, appelée CJA ou Concentration Journalière Admissible, de 3,75 mg.m<sup>-3</sup>, soit 1 ppm a été dérivée pour des effets neurocomportementaux (Santé Canada, 1992). La NOAEC de l'étude expérimentale chez l'Homme de Andersen *et al.* (1983) (40 ppm, soit 150 mg.m<sup>-3</sup>) a été ajustée sur le temps pour extrapoler la durée de l'exposition mentionnée dans l'étude vers une exposition continue (x 6h/24h) et divisé par un facteur d'incertitude interindividuel (UF<sub>H</sub>) de 10.

### • ATSDR (2000)

L'ATSDR a basé sa VTR chronique sur des effets neurologiques (dysfonctionnements de vision de la couleur). La LOAEC de 35 ppm issu de l'étude chez l'Homme exposé / non exposé de Zavalic *et al.* (1998) a été ajusté sur le temps pour extrapoler de la durée de travail dans l'étude vers une exposition continue (x 8h/24h x 5j/7j), et divisée par un facteur de sécurité UF<sub>L</sub> (utilisation d'une LOAEC) de 10 et un facteur interindividuel (UF<sub>H</sub>) de 10 aboutissant à un MRL chronique de 0,3 mg.m<sup>-3</sup>, soit 0,08 ppm.

La concentration de 35 ppm est présentée par l'ATSDR comme une LOAEC. Il n'est pas clairement explicité pourquoi la concentration de 35 ppm est retenue et non pas celle de 32 ppm qui est la concentration moyenne présentée par les auteurs. Cette concentration de 32 ppm est de plus considérée comme une NOAEC par l'US EPA. L'ATSDR retient comme effet mesuré l'indice de confusion des couleurs ajusté sur l'âge et la consommation d'alcool. L'indice ajusté est significativement augmenté à 32-35 ppm, l'indice non ajusté n'est augmenté que pour 132-156 ppm. Les valeurs considérées par l'ATSDR sont 35 ppm et 156 ppm, et non 32 ppm et 132 ppm (valeurs originales de la publication).

### • RIVM (2001)

En 2001, le RIVM n'a pas construit en tant que tel sa VTR ou TCA (Tolerable Concentration in Air) mais a fait un choix parmi les VTR existantes (RIVM, 2001). Ainsi, le RIVM considère les VTR construites sur la base d'effets neurologiques :

- La VTR de l'ATSDR basée sur l'étude d'Orbaek et Nise (1,5 mg.m<sup>-3</sup>). En 2000, une nouvelle VTR de 0,3 mg.m<sup>-3</sup> basée sur l'étude de Zavalic *et al.* (1998) a été publiée ;
- La VTR de l'OMS basée sur l'étude de Foo *et al.* (0,26 mg.m<sup>-3</sup>) ;
- La VTR de l'US EPA basée sur l'étude de Foo *et al.*, (1990) construite en 1990 (0,4 mg.m<sup>-3</sup>). Cette VTR a été révisée en 2005.

Le RIVM indique que l'incertitude au niveau des concentrations d'exposition doit être prise en compte. Des fluctuations des concentrations de toluène pendant la période d'exposition sont observées dans les études retenues par les autres organismes. Dans l'étude d'Orbaek et Nise, les concentrations d'exposition sont entre 4 et 413 mg.m<sup>-3</sup> chez un imprimeur ou entre 23 et 542 mg.m<sup>-3</sup> pour un autre imprimeur. Dans l'étude de Foo *et al.*, l'intervalle de concentrations n'est pas reporté. D'après les données issues d'autres études suivant d'autres effets « endpoints » sur la même cohorte, le RIVM considère que de fortes fluctuations de concentrations sont présentes.

Les VTR construites par l'US EPA et l'OMS étaient construites à partir de la même étude, Foo *et al.* (1990), et du même LOAEC (88 ppm) pour une diminution des performances à des tests neurocomportementaux. La différence se trouve au niveau de l'ajustement de la dose critique. Le RIVM a choisi la VTR de l'US EPA (1990) pour laquelle la LOAEC a été ajustée sur le temps pour extrapoler la durée de travail dans l'étude vers une exposition continue ( $x 10m^3/20m^3 \times 5j/7j$ ), et divisée par un facteur d'incertitude  $UF_L$  (utilisation d'une LOAEC) de 10, un facteur interindividuel ( $UF_H$ ) de 10, et un facteur supplémentaire de 3 en raison de données insuffisantes ( $UF_D$ ) aboutissant à une TCA de 0,4 mg.m<sup>-3</sup>, soit 0,1 ppm.

### • OEHHA (2003)

L'OEHHA a basé sa VTR chronique ou REL (Risk Exposure Level) sur des effets neurologiques. Plusieurs études animales et épidémiologiques mettant en évidence des effets neurologiques ont été identifiées et ont servi au calcul des REL correspondant. De manière générale, l'OEHHA privilégie les études épidémiologiques pour construire une REL. Cependant, l'étude d'Hillefors-Berglund *et al.* (1995), chez le rat, a permis de réaliser des mesures spécifiques et sensibles de la neurotoxicité du toluène que des études épidémiologiques ne permettent pas d'atteindre (les tests psychométriques utilisés dans les études épidémiologiques sont souvent moins sensibles et présentent des incertitudes de mesures importantes). Enfin, l'exposition est mieux caractérisée dans l'étude d'Hillefors-Berglund *et al.* (1995) que dans les études épidémiologiques disponibles. Ces éléments ont fait que l'OEHHA a retenu l'étude expérimentale d'Hillefors-Berglund *et al.* (1995). Ainsi, une NOAEC pour la diminution du poids de l'aire limbique sous corticale du cerveau et l'altération des récepteurs à la dopamine (non statistiquement significative) a été mise en évidence. Ces effets ont été observés chez le rat dans une partie du cerveau structurellement et fonctionnellement similaire au cerveau humain chez des personnes abusant du toluène. La NOAEC de 40 ppm a fait l'objet d'un ajustement temporel pour extrapoler la durée de l'exposition utilisée dans l'étude à une exposition continue ( $x6 h/ 24 h \times 5 j/ 7 j$ ), et divisée par un facteur de sécurité subchronique  $UF_S$  de 10 (exposition de 4 semaines dans l'étude) et interindividuel  $UF_H$  de 10. L'OEHHA n'a pas appliqué d' $UF_A$  car l'incertitude due à l'extrapolation inter-espèces est réduite vue la disponibilité de données épidémiologiques présentant des niveaux d'effet cohérents après ajustement sur la durée d'application. La REL de 0,3 mg.m<sup>-3</sup>, soit 0,07 ppm, est protectrice car inférieure à celle de 0,1 ppm calculée à partir d'une LOAEC de 88 ppm de l'étude de Foo *et al.* (1990) ajusté sur le temps ( $x10 m^3/ 20 m^3 \times 5j/j$ ) puis divisé par un facteur d'incertitude global de 300 ( $UF_L = 10$ ,  $UF_S = 3$ ,  $UF_H = 10$ ).

### • US EPA (IRIS) (2005)

La VTR de l'US EPA est basée sur 10 études épidémiologiques (type exposé / non exposé, en milieu professionnel) mettant en évidence des effets neurologiques (troubles de la vision, altérations de l'audition, etc.). Parmi l'ensemble des études ayant mis en évidence des effets neurologiques, seules 10 d'entre elles ont été sélectionnées en se basant sur différents critères : l'utilisation de tests reconnus pour la caractérisation des effets neurologiques, une durée d'exposition chronique, l'inclusion de mesures d'exposition, la comparaison à un groupe témoin et l'absence de co-exposition connue à d'autres solvants. Ainsi, ne sont pas retenues les études avec une co-exposition connue à d'autres solvants (Antti-Poika *et al.*, 1985 ; Yin *et al.*, 1987 ;

Campagna *et al.*, 2001 citées dans US EPA, 2005), celles manquant d'information sur l'exposition (Antti-Poika *et al.*, 1985 ; Murata *et al.*, 1993 citées dans US EPA, 2005), celles sans groupe témoin (Muttray *et al.*, 1995 ; Morata *et al.*, 1997 ; Schaper *et al.*, 2003 ; Tanaka *et al.*, 2003 citées dans US EPA, 2005), et celles où l'exposition et la toxicité sont évaluées grâce à un questionnaire (Lee *et al.*, 1988 ; Zupanic *et al.*, 2002 ; Seeber *et al.*, 2004 citées dans US EPA, 2005). La publication d'Orbaek et Nise (1989) n'a pas été retenue à cause du faible nombre de travailleurs testés et de l'incertitude des niveaux d'exposition. Au final, seules les 4 des 10 études considérées ont été retenues car permettant d'identifier une NOAEC (les études non retenues n'identifiant qu'une LOAEC).

Tableau 10: Résumé des études clé retenues par l'US EPA

Etudes	NOAEC (ppm)	LOAEC (ppm)
Abbate <i>et al.</i> , 1993	-	97
Boey <i>et al.</i> , 1997	-	91
Cavalleri <i>et al.</i> , 2000	-	42
Eller <i>et al.</i> , 1999	20	100
Foo <i>et al.</i> , 1990	-	88
Murata <i>et al.</i> , 1993	-	83
Nakatsuka <i>et al.</i> , 1992	Hommes : 44 (retenu dans le calcul), Femmes : 48 (non retenu dans le calcul)	-
Neubert <i>et al.</i> , 2001	39	81
Vrca <i>et al.</i> , 1995	-	40-60
Zavalic <i>et al.</i> , 1998a	32	132
	<b>Moyenne : 33,75 (arrondie à 34 ppm = 128 mg.m<sup>-3</sup>)</b>	

Les études retenues incluent aussi bien des effets critiques objectifs (tests neuropsychologiques, tests de vision des couleurs) que subjectifs (symptômes ressentis). L'US EPA a alors effectué une moyenne des NOAEC constituant la dose critique (US EPA, 2005). L'utilisation d'une moyenne de NOAEC entraîne des incertitudes (différents « endpoints », différents niveaux de réponse pour le choix du POD, etc.). Cette incertitude attendue est considérée par l'US EPA comme moindre par rapport à celle associée au choix d'une seule étude pour dériver la VTR car des limites sont associées à ces études. De plus, l'ensemble des études représente un cluster de NOAEC pour les effets neurologiques, NOAEC qui sont généralement inférieures aux LOAEC reportées pour tous les autres « endpoints ».

La moyenne de ces NOAEC a fait l'objet d'un ajustement temporel pour extrapoler de la durée de travail à une exposition continue ( $\times 10\text{m}^3/20\text{m}^3 \times 5\text{j}/7\text{j}$  ; où  $10\text{m}^3$  est le volume d'air inhalé au cours de 8h de travail et  $20\text{m}^3$  pendant 24h). S'agissant d'études sur l'Homme, le facteur d'incertitude inter-espèce ( $UF_A$ ) n'a pas été appliqué. Seul un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour tenir compte des différences interindividuelles ( $UF_H$ ) afin de proposer une RfC de  $5\text{mg.m}^{-3}$ , soit 1,2 ppm.

### • Valeurs guides

La **commission européenne** propose une valeur limites d'exposition dans le rapport du projet INDEX (2005) de  $0,3\text{mg.m}^{-3}$  pour une exposition long terme basée sur les données chez l'Homme sur les effets d'altération de la vision des couleurs.

Tableau 11 : Valeur guide chronique de la Commission Européenne proposée pour le toluène

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	Valeur guide
Projet INDEX (CE, 2005)	Altération de la vision des couleurs  Zavalic <i>et al.</i> , 1998 : étude chez le travailleur	LOAEC = 132 mg.m <sup>-3</sup> <u>Ajustement temporel</u> LOAEC <sub>ADJ</sub> = 30 mg.m <sup>-3</sup>	100  UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10	<b>0,3 mg.m<sup>-3</sup></b>

### 4.3 VTR proposées par l'Anses

Dans le cadre de la construction de VTR pour les substances reprotoxiques, une VTR respiratoire spécifique aux effets sur le développement, pour une exposition aiguë par inhalation a été dérivée pour le toluène en tenant compte de l'absence de connaissance sur le mécanisme d'action et la période critique de sensibilité (Afsset, 2009).

Il est généralement admis qu'une unique exposition peut suffire pour induire la survenue d'effets sur le développement si l'exposition survient lors d'une phase critique du développement embryofœtal. Par conséquent, une VTR reprotoxique s'applique pour des durées d'exposition d'une journée dans le cas d'effets sur le développement (Anses, 2015).

En 2011, une VTR chronique par inhalation pour les effets neurotoxiques du toluène a été réalisée par l'Anses à la suite de la construction de cette VTR reprotoxique (Anses, 2011).

#### 4.3.1 VTR reprotoxique aiguë par inhalation (2009)

Le toluène est une substance qui a fait l'objet de plusieurs études de toxicité notamment concernant ses effets sur le développement, même à l'issue d'une période courte d'exposition. Il est d'ailleurs classé reprotoxique de catégorie 2, phrase de risque R63. Les effets observés chez le rat sont retenus par défaut pour l'homme car les mécanismes d'action ne sont pas connus. Il existe quelques études humaines qui viennent conforter ces conclusions.

Dans l'étude de Roberts *et al.* (2003), des rats Sprague Dawley Crl:CD[SD]BR ont été exposés à des concentrations nominales de 0 – 375 mg.m<sup>-3</sup> (102 ± 1,5ppm) – 1875 mg.m<sup>-3</sup> (497 ± 6.9ppm) et 7500 mg.m<sup>-3</sup> (2022 ± 22.7 ppm) par inhalation. Les résultats montrent que le poids moyen de la génération F1, chez les mâles comme les femelles, est significativement diminué à 7500 mg.m<sup>-3</sup> chez les rats issus de deux parents exposés (p<0,01) ou issus d'une mère exposée (p<0,05), mais pas lorsque le mâle seul était exposé. La fertilité et les performances reproductives n'ont pas été affectées. L'effet retenu est la diminution du poids des petits pour les générations F1 et F2 avec un NOAEL identifié à 1875 mg.m<sup>-3</sup> en l'absence de toxicité maternelle.

La méthode de construction repose sur un ajustement temporel correspondant à l'application de la loi de Haber pour déterminer la dose applicable pour une exposition continue considérant les conditions d'exposition de l'étude expérimentale.

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Espèce	Dose critique	UF	VTR
-------------------	--------------------------------	--------	---------------	----	-----



Anses (2009)	Diminution du poids de la progéniture (génération F1)  Etude sur deux générations  Roberts <i>et al.</i> , (2003)	Rat	LOAEL = 7500 mg.m <sup>-3</sup> (2000 ppm)	100	VTR = 5 mg.m <sup>-3</sup> (1,3 ppm)
			NOAEL = 1875 mg.m <sup>-3</sup> (500 ppm)		
			NOAEL <sub>ADJ</sub> = 1875 x 6/24 = 468,75 mg.m <sup>-3</sup>	UF <sub>A</sub> 10 UF <sub>H</sub> 10	Niveau de confiance  Recueil de données : moyen (peu d'études sur la fertilité)  Etude : fort  Dose critique : fort  VTR : moyen
			Absence de BMDL		

Il était précisé que cette VTR protège aussi des effets sur la fertilité mais il est à noter 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.

**D'autres éléments apparus depuis la publication de la VTR de 2009 sont également à prendre en considération. L'accès aux données brutes qui n'avait pas été porté à la connaissance de l'Agence à l'époque, a permis de constater quelques limites statistiques dans l'étude de Roberts *et al.* (2003). Ainsi, l'unité statistique considérée ne semble pas être la portée mais le poids individuel des petits, contrairement à ce qui est écrit dans l'article. De plus, la connaissance acquise depuis sur la substance permet de porter un nouveau jugement sur la nature de l'effet reprotoxique observé dans l'étude de Roberts *et al.* (2003). La diminution de poids des générations F1 et F2 pourrait être liée à une toxicité maternelle et non à un effet développemental direct de la substance. En conséquence, les experts considèrent que la VTR reprotoxique du toluène n'est plus pertinente et sera supprimée.**

#### 4.3.2 VTR chronique par inhalation (2011)

En 2011, l'Anses a proposé une VTR chronique de 3 mg.m<sup>-3</sup> basée sur des effets neurotoxiques mis en évidence dans l'étude de Zavalic *et al.* (1998). Le présent rapport présente une révision de cette VTR (cf. chapitre 6).

## 4.4 Synthèse des VG et VTR disponibles pour une exposition par inhalation

Le tableau ci-dessous décrit les VTR par inhalation établies pour le toluène par différents organismes internationaux aussi bien pour une exposition aiguë que chronique.

Tableau 12 : Synthèse des VTR disponibles pour une exposition aiguë et chronique par inhalation

Organisme	OEHHA	ATSDR	US EPA	RIVM	Santé Canada	OEHHA	ATSDR
Type de VTR	REL	MRL	RfC	TCA	CJA	REL	MRL
Valeur numérique	37 mg.m <sup>-3</sup> 9,8 ppm	3,8 mg.m <sup>-3</sup> 1 ppm	5 mg.m <sup>-3</sup> 1,3 ppm	0,4 mg.m <sup>-3</sup> 0,1 ppm	3,75 mg.m <sup>-3</sup> (1 ppm)	0,3 mg.m <sup>-3</sup> 0,07 ppm	0,3 mg.m <sup>-3</sup> 0,08 ppm
Durée de validité	Aiguë (1h)	Aiguë (1 à 14j)	Chronique	Chronique	Chronique	Chronique	Chronique
Année construction	2003	2000	2005	2001	1992	2003	2000
Effet critique	↘ temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication et petit yeux, irritation nasale	↘ temps de réaction, maux de tête, vertiges, sensation d'intoxication, irritation oculaire et nasale	effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs, altération de l'audition, ↘ des performances à des tests neuro-psychologiques, sensations de difficultés de concentration, maux de tête, étourdissement)	↘ des performances à des tests neuropsychologiques	Symptômes neurologiques (fatigue, intoxication, maux de tête)	effets neurologiques (↘ du poids de la zone limbique sous corticale du cerveau et altération des récepteurs à la dopamine)	effets neurologiques (dysfonctionnements de vision de la couleur)
Dose critique	NOAEC 40 ppm LOAEC 100 ppm	NOAEC 40 ppm LOAEC 100 ppm	NOAEC moyen 128 mg.m <sup>-3</sup> (34 ppm)	LOAEC 332 mg.m <sup>-3</sup> (88 ppm)	NOAEC 151 mg.m <sup>-3</sup>	NOAEC 150 mg.m <sup>-3</sup> (40 ppm) LOAEC 306,4 mg.m <sup>-3</sup> (80 ppm)	LOAEC 134 mg.m <sup>-3</sup> (35 ppm)
Ajustement temporel	98 ppm (40 <sup>2</sup> ppm x 6h = C <sup>2</sup> x 1h)	9,5 ppm = 40 ppm x 5j/7j x 8h/24h	46 mg.m <sup>-3</sup> = 128 mg.m <sup>-3</sup> x 10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> x 5j/7j	119 mg.m <sup>-3</sup> = 332 mg.m <sup>-3</sup> x 10m <sup>3</sup> /20m <sup>3</sup> x 5j/7j	38 mg.m <sup>-3</sup> = 150 mg.m <sup>-3</sup> x 6h/24h	26,8 mg.m <sup>-3</sup> = 150 mg.m <sup>-3</sup> x 6h/24h x 5j/7j	31,9 mg.m <sup>-3</sup> = 134 mg.m <sup>-3</sup> x 5j/7j x 8h/24h
UF	10 UF <sub>H</sub> 10	10 UF <sub>H</sub> 10	10 UF <sub>H</sub> 10	300 UF <sub>L</sub> 10 UF <sub>H</sub> 10 UF <sub>D</sub> 3	10 UF <sub>H</sub> 10	100 UF <sub>A</sub> 10 UF <sub>H</sub> 10	100 UF <sub>H</sub> 10 UF <sub>L</sub> 10
Espèces	Homme	Homme	Homme	Homme	Homme	Rat/Homme	Homme
Etudes clés	Andersen <i>et al.</i> , 1983	Andersen <i>et al.</i> , 1983	Abbate <i>et al.</i> , 1993, Boey <i>et al.</i> , 1997, Cavalleri <i>et al.</i> , 2000, Eller <i>et al.</i> , 1999, Foo <i>et al.</i> , 1990, Murata <i>et al.</i> , 1993, Nakatsuka <i>et al.</i> , 1992, Neubert <i>et al.</i> , 2001, Vrca <i>et al.</i> , 1995, Zavalic <i>et al.</i> , 1998a	Foo <i>et al.</i> , 1990	Andersen <i>et al.</i> , 1983	Hillefors-Berglund <i>et al.</i> , 1995 ; supporté par Foo <i>et al.</i> , 1990, Orbaek et Nise 1989	Zavalic <i>et al.</i> , 1998a
Confiance			Élevé	Élevé			



## 5 Proposition de VTR aigue par voie respiratoire

### 5.1 Choix de l'effet critique

A l'issue de l'analyse des données de toxicité aiguë disponibles chez l'Homme et l'animal, les effets observés pour les plus faibles doses semblent porter sur le SNC.

- Les études chez l'Homme suggèrent que le **système nerveux central** est le principal organe cible des effets toxiques du toluène. Une exposition aiguë par inhalation de toluène entraîne des céphalées, des tremblements, des troubles locomoteurs, des vertiges, nausées, des déficits des performances à des tests neurocomportementaux à des concentrations entre 40 et 200 ppm, qui sont réversibles à l'arrêt de l'exposition. On note également des effets sur les voies respiratoires supérieures (irritation du nez et de la gorge) à partir de 50 ppm.
- Chez l'animal, les effets rapportés sont également une atteinte du système nerveux central avec des pertes d'audition, une ataxie, et des tremblements, à partir de 250 ppm, ainsi que des déficits locomoteurs pour des concentrations à partir de 100ppm.

Le mécanisme d'action sur le SNC inclut des altérations structurales du tissu cérébral par une augmentation du stress oxydant et/ou apoptose, des altérations électrophysiologiques au niveau des canaux ioniques membranaires des neurones, et une altération des synthèses, libération et dégradation de neurotransmetteurs, et ses conséquences sur leurs liaisons aux récepteurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ATSDR, 2015).

Des études chez l'animal suggèrent également un effet sur le **développement fœtal**, lors d'une exposition au toluène pendant la gestation. Ces effets sont observés pour des concentrations supérieures à 1000 ppm et de manière prédominante entre 1000 et 3000 ppm sous forme de retard de croissance fœtale et du développement squelettique. Ces effets sont la plupart du temps associés à une toxicité maternelle. Des effets sur le développement (malformations fœtales et retards de croissance) sont observés expérimentalement lors d'exposition mimant des comportements de toxicomanie (sniffing) pour des concentrations de 8000 à 16 000 ppm. Le mécanisme d'action du toluène à l'origine ces effets reprotoxiques n'est pas connu.

Chez l'Homme, les effets du toluène sur le développement fœtal sont décrits chez des enfants dont la mère a intentionnellement respiré une grande quantité de toluène pendant la grossesse (comportements de toxicomanie avec des concentrations d'exposition de 4000 à 12 000 ppm).

**En conclusion, les experts du CES retiennent les effets neurologiques observés chez l'Homme comme effet critique.**

### 5.2 Analyse des VTR et VG existantes

Dans le cadre particulier et méthodologique de l'élaboration de VTR reprotoxiques, la valeur de l'Anses proposée en 2009 pour une exposition court terme a été dérivée sur la base d'effet sur le développement (diminution du poids de naissance des petits de la génération F1) observés chez des rats exposés à 0 – 375 – 1875 et 7500 mg.m<sup>-3</sup> par inhalation. Les résultats montrent que le poids moyen de la génération F1, chez les mâles comme les femelles, est significativement diminué à 7500 mg.m<sup>-3</sup> chez les ratons issus de deux parents exposés (p<0,01) ou issus d'une mère exposée (p<0,05), mais pas lorsque seul le mâle était exposé. La fertilité et les performances

reproductives n'ont pas été affectées. L'effet retenu est la diminution du poids des petits pour les générations F1 et F2. Il était précisé que cette VTR protège aussi des effets sur la fertilité mais il est à noter 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.

Une valeur guide pour une exposition court terme a été élaborée par Santé Canada (Residential Indoor Air Quality Guideline) sur la base d'une NOAEC de 151 mg.m<sup>-3</sup> identifiée dans l'étude d'Andersen *et al.* (1983). Cette valeur guide est de 4 ppm (15 mg.m<sup>-3</sup>) sur la base d'effets neurologiques.

Deux VTR aiguës par inhalation sont disponibles : un REL de 37 mg.m<sup>-3</sup> de l'OEHHA (2003) et un MRL de 3,8 mg.m<sup>-3</sup> de l'ATSDR (2000). Les différentes valeurs établies par des organismes internationaux pour une exposition aiguë reposent sur les données de l'étude d'Andersen *et al.* (1983). Les auteurs ont mis en évidence des effets sur le SNC chez 16 volontaires exposés au toluène à des concentrations nominales de 10, 40 et 100 ppm, 8 heures par jours pendant 4 jours. A 100 ppm, les sujets exposés montrent des signes de fatigue, une sensation d'intoxication, une somnolence, une irritation des yeux, du nez et de la gorge. Aucun symptôme n'est observé à 10 ppm et 40 ppm. Cette étude a été jugée de bonne qualité mais les effets sur la santé, comme l'irritation, ont été relevés par questionnaire (subjectif), aucune observation clinique n'a été réalisée.

L'ajustement temporel réalisé correspondant à l'application de la loi de Haber pour déterminer la dose applicable pour une exposition continue considérant les conditions d'exposition de l'étude. L'OEHHA considère un facteur 2 sur la concentration pour montrer que l'effet est plus dépendant de la concentration que du temps.

**Ainsi, les experts du CES n'ont pas souhaité retenir les valeurs existantes et s'orientent donc vers une construction d'une VTR aiguë par inhalation pour le toluène.**

## 5.3 Construction de VTR

### 5.3.1 Choix de l'étude clé et de la dose critique

L'actualisation de la bibliographie jusqu'en 2016 a permis d'identifier une nouvelle étude d'exposition contrôlée associant l'exposition au toluène et la survenue d'effets aigus sur le SNC: Kobald *et al.* (2015). Cette étude est de bonne qualité. Elle présente un plan expérimental rigoureux (test psychométrique) ainsi qu'une analyse statistique des données de qualité. Les résultats obtenus par les auteurs sont cohérents avec ceux publiés précédemment.

L'étude de Kobald *et al.* (2015) a été réalisée sur 33 volontaires sains répartis aléatoirement en 2 groupes (l'historique des sujets n'est pas renseigné, l'âge moyen est de 25 ans). Le groupe contrôle est constitué de 16 individus dont 9 femmes et le groupe exposé au toluène de 17 individus dont 10 femmes. L'exposition au toluène a été réalisée dans une chambre d'exposition à une concentration unique de 200 ppm pendant 40 minutes. Des tests comportementaux ont été effectués hors de la chambre d'exposition, il s'agit de tâches d'attention et de la discrimination visuelle. Les tests sont objectivés par mesures électro-encéphalographique et électro-oculographique. Les résultats mettent en évidence un effet du toluène sur la discrimination visuelle, plus particulièrement dans la condition « Luminance Orientation Bilateral » (LOB), il s'agit d'une discrimination visuelle en présence d'un distracteur lié à l'orientation de l'objet). Ceci permet d'identifier une LOAEC de 200 ppm.

**Les experts du CES retiennent l'étude de Kobald *et al.*, (2015) comme étude clé. Celle-ci met en évidence une altération de la discrimination visuelle observée à 200 ppm (LOAEC). Cette concentration a été retenue comme dose critique.**

### 5.3.2 Ajustement temporel

Dans l'étude de Kobald *et al.* (2015), les individus ont été exposés durant 40 minutes. Pour construire une VTR aigue avec une durée d'applicabilité sur 24 heures, un ajustement temporel pour une exposition continue sur 24 heures est réalisé par le biais d'un modèle PBPK par l'équipe de R. Tardif permettant d'identifier la concentration sanguine correspondant à la dose d'exposition de 200 ppm pour une durée de 24 heures (Marchand *et al.*, 2015). En considérant la valeur d'exposition de 1440 minutes (24 heures), une concentration ajustée a été estimée à 323 mg.m<sup>-3</sup> (86 ppm).

$$LOAEC_{ADJ} = 323 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (86 ppm)}$$

### 5.3.3 Ajustement allométrique

L'étude étant réalisée chez l'Homme, aucun ajustement allométrique n'a été effectué.

### 5.3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de concentration ajustée par le modèle PBPK de 323 mg.m<sup>-3</sup> (86 ppm) a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015) :

- **Variabilité interindividuelle (UF<sub>H</sub>) : 3**

La valeur utilisée par défaut pour ce facteur est 10, divisée en deux composantes, une toxicocinétique de 3,16 (UF H TK) et une toxicodynamique (UF H TD) de 3,16.

Cette valeur peut être remplacée par les facteurs d'ajustements spécifiques à la substance (CSAF, chemical specific ajustement factor ou Facteurs d'ajustement substances spécifiques) (OMS-IPCS, 2005). Ces CSAF sont basés sur des connaissances toxicocinétiques (distribution au sein de la population humaine) de la substance. Ce CSAF se calcul au moyen du ratio entre le 95ème percentile de la valeur du paramètre toxicocinétique au sein de la population et le 50 percentile de ce même paramètre toxicocinétique.

Afin d'affiner la composante toxicocinétique, le CES a choisi d'appliquer un HKAF (human Kinetic ajustement factor pour la variabilité toxicocinétique chez l'Homme (OMS-IPCS, 2005).

Mörk *et al.* (2014) ont calculé des facteurs d'ajustement substances spécifiques pour la composante humaine cinétique pour le toluène, le styrène et le chlorure de méthylène. Un facteur (UFH-TK ou HKAF) de 1,7 a été déterminé pour l'ensemble de la population.

**Le CES a choisi d'appliquer cette valeur pour remplacer le facteur par défaut de 3,16.**

**Ainsi, le facteur UFH est égale à  $UFH = UFH-TD \times UFH-TK = 3,16 \times 1,7 = 5,3$  donc 5**

- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL/C ou d'un NOAEL/C (UF<sub>B/L</sub>) : 3

Selon la méthodologie de construction des VTR, un facteur de 3 ou 10 est préconisé lors de l'utilisation d'une LOAEC. Le CES propose un facteur de 3 car la LOAEC issue de l'étude de Kobald *et al.* (2015) est plus faible compte tenu du temps d'exposition que ceux d'autres études, suggérant que l'effet retenu est très sensible.

**Un facteur d'incertitude global de 15 est donc utilisé pour la construction de la VTR.**

### 5.3.5 Proposition de VTR aigue par voie respiratoire

$$\text{VTR} = 21 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (6 ppm)}$$

### 5.3.6 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **Fort**
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **Fort**
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **Fort.**  
Cette étude est de bonne qualité. Elle présente un plan expérimental rigoureux (test psychométrique) ainsi qu'une analyse statistique des données de qualité. Les résultats obtenus par les auteurs sont cohérents avec ceux publiés précédemment.
- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **Moyen.**  
Les données disponibles pour des expositions aiguës au toluène chez l'Homme montrent une absence d'effet pour des concentrations inférieures à 100 ppm. Cette étude est cependant réalisée avec une dose unique de 200 ppm.

Ainsi, en l'état des connaissances, le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **Fort**

## 6 Proposition de VTR chronique par voie respiratoire

### 6.1 Choix de l'effet critique

Les études réalisées en milieu professionnel indiquent qu'une exposition chronique à des concentrations comprises entre 30 et 130 ppm (115 et 500 mg.m<sup>-3</sup>) induit entre autres des atteintes neurologiques. En cas d'expositions accidentelles ou de toxicomanies, des lésions hépatiques et rénales peuvent être décrites. Des expositions extrêmes au toluène ont été observées à la suite d'abus de solvants (reniflement de colle). Des études mimant ces expositions ont été réalisées et ont montré des effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cependant, ces études ne sont pas pertinentes pour l'évaluation des situations en population générale. Chez l'Homme, des effets sur la reproduction ont été rapportés mais à des niveaux élevés d'exposition ou dans des études présentant des biais méthodologiques qui en limitent l'interprétation.

Il semble que les effets les plus sensibles suite à une exposition chronique au toluène soient neurologiques. **Ainsi, le CES retient les effets neurologiques comme effet critique.**

### 6.2 Analyse des VTR existantes

Les VTR suivantes ne peuvent être retenues :

- la VTR de l'OEHHA construite à partir d'une étude animale ; alors qu'il existe des données humaines de suffisamment bonne qualité qui pourraient être utilisées,
- la VTR chronique de Santé Canada dérivée à partir d'une étude expérimentale aiguë (6h) et ce sans application de facteur de sécurité.

Le **RIVM** et l'**OMS** se fondent sur l'étude de Foo *et al.* (1990) qui a mis en évidence un LOAEC mais pas de NOAEC. Le LOAEC est retenu comme dose critique à laquelle ces deux organismes ont appliqué différents facteurs d'incertitudes : un facteur UF<sub>H</sub> pour la variation interindividuelle, un facteur UF<sub>L</sub> pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEC ainsi qu'un facteur supplémentaire. Le facteur d'incertitude supplémentaire retenu par l'OMS avait pour objectif de prendre en compte des effets sur le développement du SNC tandis que celui du RIVM prenait en considération l'insuffisance des données, dont le manque de données sur la neurotoxicité et l'irritation respiratoire chez l'animal. La raison avancée par le RIVM semble peu justifiée aux vues de la quantité d'études disponibles. Ainsi, les VTR du RIVM et de l'OMS construites à partir d'un LOAEC ne sont pas retenues.

Les VTR chroniques de l'**ATSDR** et de l'**US EPA** ont été construites à partir d'études chez l'Homme, exposé de façon chronique au toluène. La RfC de l'US EPA et la MRL de l'ATSDR diffèrent d'un facteur 10.

L'ATSDR a dérivé sa MRL chronique à partir de l'étude Zavalic *et al.*, étude prise en compte dans le pool d'études retenues par l'US EPA. Zavalic *et al.* ont étudié la vision des couleurs chez 83 témoins, 41 employés d'une fabrique de chaussures (collage) (groupe E1) et 32 employés d'une imprimerie par rotogravure (groupe E2) exposés respectivement à des concentrations moyennes

de toluène de 0, 32 et 132 ppm. L'indice de confusion des couleurs non ajusté était significativement augmenté dans le groupe E2 par rapport aux témoins, tandis que l'indice de confusion des couleurs ajusté sur l'âge et la consommation d'alcool était significativement augmenté dans les groupes E1 et E2 comparé aux témoins. L'ATSDR considère l'augmentation significative de l'indice de confusion des couleurs ajusté dans le groupe E1 comme effet critique associé à un LOAEC de 32 ppm. Au contraire, l'US EPA, qui inclut l'étude Zavalic *et al.* dans le calcul de sa VTR, considère l'augmentation significative par rapport aux témoins de l'indice de confusion des couleurs non ajusté comme effet critique qui peut être associé à un LOAEC de 132 ppm. L'US EPA considère donc le niveau d'exposition du groupe E1 comme un NOAEC. Cette différence dans le choix de l'effet critique et de la dose critique conduit l'ATSDR à appliquer un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 pour l'utilisation d'un LOAEC ce qui explique la différence d'un ordre de grandeur entre les VTR de l'ATSDR et de l'US EPA. Le groupe de travail sur la base de l'analyse critique de la publication de Zavalic *et al.* (1998) estime que la concentration de 32 ppm doit être considérée comme un NOAEL. De plus, dans son calcul de MRL, l'ATSDR utilise une valeur de 35 ppm comme dose critique et non 32 ppm (concentration moyenne d'exposition) sans justifier clairement ce changement de valeur. Au regard de cet élément de confusion et sur la base de l'analyse de la publication, le groupe de travail propose de ne pas retenir la VTR de l'ATSDR accordant une confiance faible à cette VTR.

Pour construire sa RfC, l'US EPA s'est basé sur un ensemble d'études épidémiologiques dans lesquelles des NOAEC ont été mis en évidence. Seules les études mettant en évidence un NOAEC ont été retenues dans la construction. Cependant, ces études présentent des incertitudes ne permettant pas selon l'US EPA d'en retenir une par rapport aux autres. L'utilisation d'une moyenne de NOAEC issues de ces études entraîne également des incertitudes (différents « endpoints », différents niveaux de réponse pour le choix du POD, etc.). Bien que cette incertitude attendue soit considérée comme moindre par l'US EPA par rapport à celle associée au choix d'une seule étude pour dériver la VTR, le groupe de travail considère cette construction de VTR non justifiée. Le calcul d'une moyenne de NOAEC à partir de NOAEC issues d'études différentes mettant en évidence des effets différents et n'étudiant pas la même chose n'est pas justifié. De plus, faire la moyenne d'études de mauvaise qualité ne permet pas d'obtenir une valeur finale de meilleure qualité. Ainsi, le groupe de travail considère qu'il n'est pas possible de retenir la VTR de l'US EPA.

**En 2011, l'Anses avait considéré qu'aucune VTR n'était de qualité suffisante et une VTR chronique à 3 mg.m<sup>-3</sup> avait été construite pour le toluène. Cette VTR a été actualisée en parallèle de l'expertise VGAI afin d'utiliser le modèle PBPK développé par l'équipe de R. Tardif (Marchand *et al.* (2015)) qui permet de réaliser des extrapolations et ainsi réduire les facteurs d'incertitudes (Anses, 2016).**

## 6.3 Construction de VTR

### 6.3.1 Choix de l'étude clé et de la dose critique

L'étude de Zavalic *et al.* (1998) rapporte des concentrations atmosphériques de toluène et quantifie l'effet chez des professionnels exposés par rapport à un groupe de témoins. L'étude de Zavalic *et al.* (1998) a permis à l'ATSDR et l'US EPA de construire leurs VTR. L'effet critique qui peut être associé est l'augmentation significative par rapport aux témoins de l'indice de confusion des couleurs (CCI) à la concentration de 132 ppm (500 mg.m<sup>-3</sup>). L'étude de Zavalic a été retenue comme étude clé car considérée comme étant de meilleure qualité par rapport aux autres études existantes. Toutefois, l'effet critique retenu est l'index de perception des couleurs (ICC) non ajusté sur l'âge, en raison des faiblesses méthodologiques de l'étude :

- les groupes sont différents : le groupe E1 est composé essentiellement de femmes ; le groupe E2 est composé en majorité d'hommes, et le groupe témoin (non exposé) est mixte.



La comparaison entre ces groupes est gênante car la perception des couleurs peut être différente selon le sexe.

- l'évaluation de la quantité de consommation d'alcool a été définie sur la base de questionnaires, ce qui est tout à fait discutable.
- la mesure des expositions constitue également un autre biais, car la mesure a été réalisée en position statique ce qui est source de variabilité.

Ainsi, le niveau d'exposition du groupe E1 est considéré comme une NOAEC (32 ppm, 123 mg.m<sup>-3</sup>).

*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 (cf. Tableau 4).*

L'actualisation de la bibliographie sur la période jusqu'en 2016 n'a pas permis d'identifier de nouvelle étude chez l'Homme associant l'exposition au toluène et la survenue d'effets chroniques, remettant en cause le choix de l'étude de Zavalic *et al.* (1998) comme étude clé de l'Anses pour établir sa VTR chronique en 2011.

**Ainsi, les experts du CES retiennent l'étude de Zavalic *et al.* (1998) comme étude clé avec une dose critique de 123 mg.m<sup>-3</sup> (32 ppm).**

### 6.3.2 Ajustement temporel

Dans l'étude de Zavalic *et al.* (1998), les travailleurs ont été exposés 8 heures par jour, 5 jours par semaine. Pour construire une VTR chronique, un ajustement temporel pour une exposition continue est réalisé par le biais du modèle PBPK développé par l'équipe de R. Tardif (Marchand *et al.*, 2015).

L'utilisation de la modélisation PBPK permet d'identifier la concentration sanguine correspondant à la dose d'exposition de 123 mg.m<sup>-3</sup> (32 ppm). En considérant une durée d'exposition plus longue, la dose d'exposition correspondant à la concentration sanguine a été estimée à 96 mg.m<sup>-3</sup> (25 ppm).

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 96 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (25 ppm)}$$

### 6.3.3 Ajustement allométrique

L'étude étant réalisée chez l'Homme, aucun ajustement allométrique n'a été effectué.

### 6.3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de concentration ajustée de 96 mg.m<sup>-3</sup> (25 ppm) a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015) :

- Variabilité interindividuelle (UF<sub>H</sub>) : 5

La valeur utilisée par défaut pour ce facteur est 10, divisée en deux composantes, une toxicocinétique de 3,16 (UF<sub>H TK</sub>) et une toxicodynamique (UF<sub>H TD</sub>) de 3,16.

Cette valeur peut être remplacée par les facteurs d'ajustements spécifiques à la substance (CSAF, chemical specific ajustement factor ou **Facteurs d'ajustement substances spécifiques**) (OMS-IPCS, 2005). Ces CSAF sont basés sur des connaissances toxicocinétiques (distribution au sein de la population humaine) de la substance. Ce CSAF se calcul au moyen du ratio entre le 95<sup>ème</sup> percentile de la valeur du paramètre toxicocinétique au sein de la population et le 50<sup>ème</sup> percentile de ce même paramètre toxicocinétique.



Afin d'affiner la composante toxicocinétique, le CES a choisi d'appliquer un  $HK_{AF}$  (human Kinetic ajustement pour la variabilité toxicocinétique chez l'Homme (OMS-IPCS, 2005).

Mörk *et al* (2014) ont calculé des **facteurs d'ajustement substances spécifiques** pour la composante humaine cinétique pour le toluène, le styrène et le chlorure de méthylène. Un facteur ( $UF_{H-TK}$  ou  $HK_{AF}$ ) de 1,7 a été déterminé pour l'ensemble de la population.

Le CES a choisi d'appliquer cette valeur pour remplacer le facteur par défaut de 3,16.

Ainsi, le facteur  $UF_H$  est égale à  $UF_H = UF_{H-TD} \times UF_{H-TK} = 3,16 \times 1,7 = 5,3$  donc **5**

**Un facteur d'incertitude global de 5 est donc utilisé pour la construction de la VTR long terme.**

### 6.3.5 Proposition de VTR chronique par voie respiratoire

$$VTR = 19 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (5 ppm)}$$

### 6.3.6 Niveau de confiance

Un niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **Fort**.
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **Fort**.
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **Moyen**.

L'étude clé a été considérée comme étant de meilleure qualité par rapport aux autres études existantes. Toutefois, elle présente quelques faiblesses méthodologiques (groupes non homogènes ne permettant pas une comparaison entre eux, quantité de consommation d'alcool définie sur la base de questionnaires, mesure réalisée en position statique, ce qui est source de variabilité).

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **Fort**.

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.

En l'état actuel des connaissances, le niveau de confiance global est donc **Fort** pour la VTR chronique.

## 7 Conclusions du CES

Des VTR aiguë et chronique par voie respiratoire est proposée pour le toluène (Tableau 13 et Tableau 13). Un niveau de confiance fort a été attribué à ces VTR aiguë et chronique.

Tableau 13 : VTR aiguë par voie respiratoire pour le toluène

Effet critique	Dose critique*	UF	VTR aiguë par inhalation
<b>Effets neurologiques</b> (discrimination visuelle et mesure électroencéphalographique)  <i>Kobald et al. (2015) : étude contrôlée chez l'Homme (volontaires sains)</i>	<b>LOAEC = 752 mg.m<sup>-3</sup></b> (200 ppm)  <u>Ajustement temporel (Modèle PBPK, équivalence de dose ajustée sur 24 heures) :</u> <b>LOAEC<sub>ADJ</sub> = 323,4 mg.m<sup>-3</sup></b> (86 ppm)	<b>15</b>  UF <sub>H</sub> = 5 UF <sub>L</sub> = 3	<b>VTR = 21 mg.m<sup>-3</sup></b> (6 ppm)

Tableau 14 : VTR chronique par voie respiratoire pour le toluène

Effet critique	Dose critique*	UF	VTR chronique par inhalation
Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs)  <i>Zavalic et al., 1998 : étude épidémiologique chez des travailleurs</i>	<b>NOAEC = 123 mg.m<sup>-3</sup></b> (32 ppm)  <u>Ajustement temporel (utilisation d'un modèle PBPK ; équivalence de dose ajustée sur la vie entière) :</u> <b>NOAEC<sub>ADJ</sub> = 96 mg.m<sup>-3</sup></b> (25 ppm)	<b>5</b> UF <sub>H</sub> = 5	<b>19 mg.m<sup>-3</sup></b> (5 ppm)

En 2009, l'Anses a construit une VTR reprotoxique aiguë par inhalation de 5 mg.m<sup>-3</sup> fondée sur la diminution du poids de la progéniture (génération F1) mise en évidence dans l'étude de Roberts *et al.* (2003). Depuis la publication de cette VTR, d'autres éléments ont été pris en considération. L'accès aux données brutes qui n'avait pas été porté à la connaissance de l'Agence à l'époque, nous ont permis de constater quelques limites statistiques dans l'étude de Roberts *et al.* (2003). Ainsi, l'unité statistique considérée ne semble pas être la portée mais le poids individuel des petits, contrairement à ce qui est écrit dans l'article. De plus, la connaissance acquise depuis sur la substance permet de porter un nouveau jugement sur la nature de l'effet reprotoxique observé dans l'étude de Roberts *et al.* (2003). La diminution de poids des générations F1 et F2 pourrait être liée à une toxicité maternelle et non à un effet développemental direct de la substance.

En conséquence, les experts considèrent que la VTR reprotoxique du toluène n'est plus jugée pertinente et est supprimée.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 22/06/2017.

**Signature :**

Maisons-Alfort, le ,

Au nom des experts du CES  
« Caractérisation des dangers des substances et  
valeurs toxicologiques de référence »,

**M Guerbet**  
**Président du CES**

## 8 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : décembre 2016

Abbate C, Giorgianni C, Munaò F, Brecciaroli R. (1993) Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An electrophysiologic study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1993;64(6):389-92.

Afsset (2007) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances reprotoxiques. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement. Avril 2007. Maisons-Alfort. 72 p.

Afsset (2010) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) fondées sur les effets reprotoxiques. Elaboration de VTR reprotoxiques pour le linuron, le di-n-butylphtalate, le benzylbutylphtalate, les nonylphénols, le toluène et l'éther éthylique de l'éthylène glycol. Novembre 2009. Maisons-Alfort. 138 p.

Anses (2011). Valeur toxicologique de référence par inhalation du toluène. VTR par inhalation pour les effets neurotoxiques du toluène (CAS 108-88-3).

Anses (2014a) Profil toxicologique du Toluène (n°CAS 108-88-3). Mai 2014. Maisons-Alfort.

Anses (2014b) Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation-Toluène-(n° CAS 108-88-3). Mai 2014. Maisons-Alfort.

Anses (2015) Valeur toxicologique de référence. Guide d'élaboration de VTR. Rapport d'expertise collective. Seconde édition. Mise à jour septembre 2015

Andersen I, Lundqvist GR, Mølhave L, Pedersen OF, Proctor DF, Vaeth M, Wyon DP. (1983) Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*. 1983 Oct;9(5):405-18.

ATSDR (2000) Toxicological profile for toluene. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Public Health Service. September 2000. Atlanta, Georgie. 357p.

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.

Boey KW, Foo SC, Jeyaratnam J. (1997) Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1997 Mar;26(2):184-7.

Cavalleri A, Gobba F, Nicali E, Fiocchi V. (2000) Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Archives of Environmental Health*. 2000 Nov-Dec;55(6):399-404.

D. Campagna et al., "Color Vision and Occupational Toluene Exposure," *Neurotoxicol Teratol* 23 (2001): 473–80.

CIRC (1989) Toluene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxid Monographie 71-36. Lyon. 1797 p.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/index.php>

- Eller N, Netterstrøm B, Laursen P. (1999) Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occupational of Medicine (London)*. 1999 Aug;49(6):389-95.
- Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D. (1990) Chronic neurobehavioural effects of toluene. *British Journal of Industrial Medicine*. 1990 Jul;47(7):480-4.
- Gotohda T1, Tokunaga I, Kubo S. (2005). Toluene inhalation-induced adrenocortical hypertrophy and endocrinological changes in rat. *Life Sci*. 2005 Mar 11;76(17):1929-37. Epub 2005 Jan 27.
- Hillefors-Berglund M, Liu Y, von Euler G. (1995) Persistent, specific and dose-dependent effects of toluene exposure on dopamine D2 agonist binding in the rat caudate-putamen. *Toxicology*. 1995 Jun 26;100(1-3):185-94.
- Hsieh GC, Sharma RP, Parker RD, Coulombe RA Jr. (1990) Evaluation of toluene exposure via drinking water on levels of regional brain biogenic monoamines and their metabolites in CD-1 mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1990 Oct;20(2):175-84.
- INERIS (2005) Toluène. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimique. Novembre 2005. Verneuil en Halatte. 50 p.
- IPCS (2005). Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. (IPCS harmonization project document no. 2).
- Kobald SO, Wascher E, Blaszkewicz M, Golka K and van Thriel C (2015) Neurobehavioral and neurophysiological effects after acute exposure to a single peak of 200 ppm toluene in healthy volunteers. *Neurotoxicology* 48:50-59.
- Marchand A, Aranda-Rodriguez R, Tardif R, Nong A, Haddad S. Human inhalation exposures to toluene, ethylbenzene, and m-xylene and physiologically based pharmacokinetic modeling of exposure biomarkers in exhaled air, blood, and urine. *Toxicol Sci*. 2015 Apr;144(2):414-24.
- Mörk AK, Jonsson F, Johanson G. Adjustment factors for toluene, styrene and methyl chloride by population modeling of toxicokinetic variability. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2014 Jun ; 69(1):78-90.
- Murata K, Araki S, Yokoyama K, Tanigawa T, Yamashita K, Okajima F, Sakai T, Matsunaga C, Suwa K. (1993) Cardiac autonomic dysfunction in rotogravure printers exposed to toluene in relation to peripheral nerve conduction. *Industrial Health*. 1993;31(3):79-90.
- Nakatsuka H, Watanabe T, Takeuchi Y, Hisanaga N, Shibata E, Suzuki H, Huang MY, Chen Z, Qu QS, Ikeda M. (1992) Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *International archives of occupational and environmental health*, 1992;64(2):113-7.
- Neubert D, Gericke C, Hanke B, Beckmann G, Baltes MM, Kühl KP, Bochert G, Hartmann J. (2001) Toluene Field Study Group. Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Toxicology*. 2001 Nov 15;168(2):159-83.
- OEHHA (2000) Toluene. Chronic toxicity summary. Technical support document for the derivation of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels. Air Toxics Hot Spots. Risk Assessment Guidelines. Appendix D.3 Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). June 2008. Oakland, Californie. p560-573 (April 2000) ([http://www.oehha.org/air/hot\\_spots/2008/AppendixD3\\_final.pdf#page=560](http://www.oehha.org/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=560))
- OEHHA (2008) Toluene. Chronic toxicity summary. Technical support document for the derivation of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels. Air Toxics Hot Spots. Risk Assessment Guidelines. Appendix D.2 Acute RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). June 2008. Oakland, Californie. p285-295 (June 2008) ([http://www.oehha.org/air/hot\\_spots/2008/AppendixD2\\_final.pdf#page=285](http://www.oehha.org/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=285))

- OMS (2000) Toluene. WHO air quality guidelines for Europe. 2nd edition. 2000 ([http://www.euro.who.int/document/aqi/5\\_14toluene.pdf](http://www.euro.who.int/document/aqi/5_14toluene.pdf))
- Orbaek P, Nise G. (1989) Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. *American Journal of Industrial Medicine*. 1989;16(1):67-77.
- Paramei GV, Meyer-Baron M, Seeber A. Impairments of colour vision induced by organic solvents: a meta-analysis study. *Neurotoxicology*. 2004 Sep;25(5):803-16.
- RIVM (2001) Re-Evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025. March 2001. Bilthoven, Pays-Bas. 297 p.
- SCOEL (2001), Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Toluene. SCOEL/SUM/18. European Commission, 2001.
- Santé Canada (1992) Toluène. Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation n 4. Ottawa. 34 p.
- Tardif R, Droz PO, Charest-Tardif G, Pierrehumbert G and Truchon G (2002) Impact of human variability on the biological monitoring of exposure to toluene: I. Physiologically based toxicokinetic modelling. *ToxicolLett* 134:155-163.
- Tardif R, Lapare S, Krishnan K and Brodeur J (1993) Physiological Based Modeling of the Toxicokinetic Interaction Between Toluene and m-Xylene in the Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 120:266-273.
- Tardif R, Lapare S, Plaa GL and Brodeur J (1991) Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *IntArchOccupEnviron Health* 63:279-284.
- Tardif R, Nadeau V, Truchon G and Brochu M (2007) Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure to various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: II. n-Hexane. *J Occup Environ Hyg* 4:502-508.
- Tardif R, Plaa GL and Brodeur J (1992) Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on the biological monitoring of exposure to these solvents in rats. *CanJPhysiol Pharmacol* 70:385-393.
- Tsukahara S, Nakajima D, Kuroda Y, Hojo R, Kageyama S, Fujimaki H. Effects of maternal toluene exposure on testosterone levels in fetal rats *Toxicol Lett*. 2009 Mar 10;185(2):79-84.
- UE (2003) Toluene. European Union Risk Assessment Report, 2003, vol 30. Luxembourg. 320 p.
- US EPA (1998) Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment. April 1998. EPA/630/R-95/001F. Washington, DC. 89 p.
- US EPA (2005) Toxicological review of toluene (CAS No. 108-88-3). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). September 2005. EPA/635/R-05/004. Washington, DC. 179 p.
- Vrca A, Bozicević D, Karacić V, Fuchs R, Prpić-Majić D, Malinar M. (1995) Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Archives of Toxicology*. 1995;69(5):337-40.
- Zavalić M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D. (1998a) Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *American journal of industrial medicine*. 1998 Mar;33(3):297-304.
- Zavalić M, Mandić Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D, Gomzi M, Skender LJ. (1998b) Assessment of color vision impairment in male workers exposed to toluene generally above occupational exposure limits. *Occupational Medicine (London)*. 1998 Apr;48(3):175-80.





---

## ANNEXES

---

**Annexe 1 : Suivi des actualisations du rapport**

<b>Date</b>	<b>Version</b>	<b>Page</b>	<b>Description de la modification</b>
Décembre 2010	01	/	Rapport relatif à l'élaboration d'une VTR chronique par inhalation fondée sur des effets neurotoxiques
Juin 2017	02	/	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ajout du chapitre 5 relatif à la proposition d'une VTR aigue par inhalation</li><li>- Révision de la VTR chronique par inhalation (chapitre 6)</li><li>- Mise à jour des chapitres 3 relatif aux données toxicologiques</li></ul>

## Annexe 2 : MOTS CLE : RECHERCHE COMPLEMENTAIRE PERIODE 2010 >>> 2016

### toluene

**Exposure** / Inhal\* / Stud\* / Long-term / Acute / Chronic / Subchronic

**Effect\*** / sensitivity / health / mortality / susceptibility / toxic\*

#### Etudes chez l'Homme

Man / Human / Occupation\* / Workers

#### Etudes chez l'animal

Mice / mouse / rat / guinea pig / rabbit

#### **Requête SCOPUS**

TITLE-ABS-KEY (toluene)

AND

( TITLE-ABS-KEY ( exposure ) OR TITLE-ABS-KEY ( inhal\* ) OR TITLE-ABS-KEY ( stud\* ) OR TITLE-ABS-KEY ( long-term ) OR TITLE-ABS-KEY ( acute ) OR TITLE-ABS-KEY ( chronic ) OR TITLE-ABS-KEY ( subchronic ) OR TITLE-ABS-KEY ( effect\* ) OR TITLE-ABS-KEY ( sensitivity ) OR TITLE-ABS-KEY ( health ) OR TITLE-ABS-KEY ( mortality ) OR TITLE-ABS-KEY ( susceptibility ) OR TITLE-ABS-KEY ( toxic\* ) )

AND

( TITLE-ABS-KEY ( man ) OR TITLE-ABS-KEY ( human ) OR TITLE-ABS-KEY ( occupation\* ) OR TITLE-ABS-KEY ( workers ) OR TITLE-ABS-KEY ( animal ) OR TITLE-ABS-KEY ( mice ) OR TITLE-ABS-KEY ( rat ) OR TITLE-ABS-KEY ( guinea pig ) OR TITLE-ABS-KEY ( rabbit ) )

AND

( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2016 ) OR ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2015 ) OR ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2014 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2013 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2012 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2011 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2010 ) )

AND

( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) )

#### **Requête PUBMED**

Toluene and inhalation and toxicity

### Annexe 3 : Modélisation PBPK du toluène pour l'étude de Kobald et al. (2015)

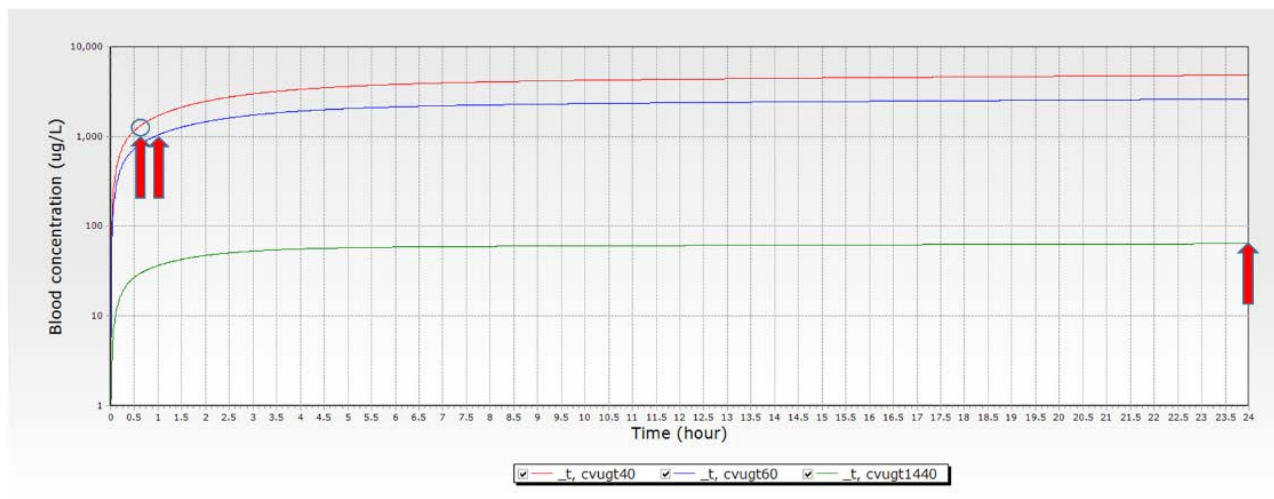
Le modèle PBPK retenue est celui de l'équipe de Marchand *et al* (2015). Il s'agit d'un modèle à 5 compartiments comprenant (tissu pulmonaire, tissus richement perfusés, tissu faiblement perfusé, tissu adipeux et tissu hépatique). Chaque compartiment suit une distribution limitée par le flux sanguin et son accumulation en toluène est limitée par son coefficient de partage. Ce modèle a été évalué pour sa capacité prédictive dans plusieurs publications (Tardif *et al.*, 2002; Tardif *et al.*, 1993; Tardif *et al.*, 1991; Tardif *et al.*, 2007; Tardif *et al.*, 1992). Ce modèle existe sur la version rat et Homme.

L'objectif de cette modélisation est de réduire le facteur d'incertitude ( $UF_H$ ) pour sa composante toxicocinétique utilisé avec les données de Kobald *et al.* (2015).

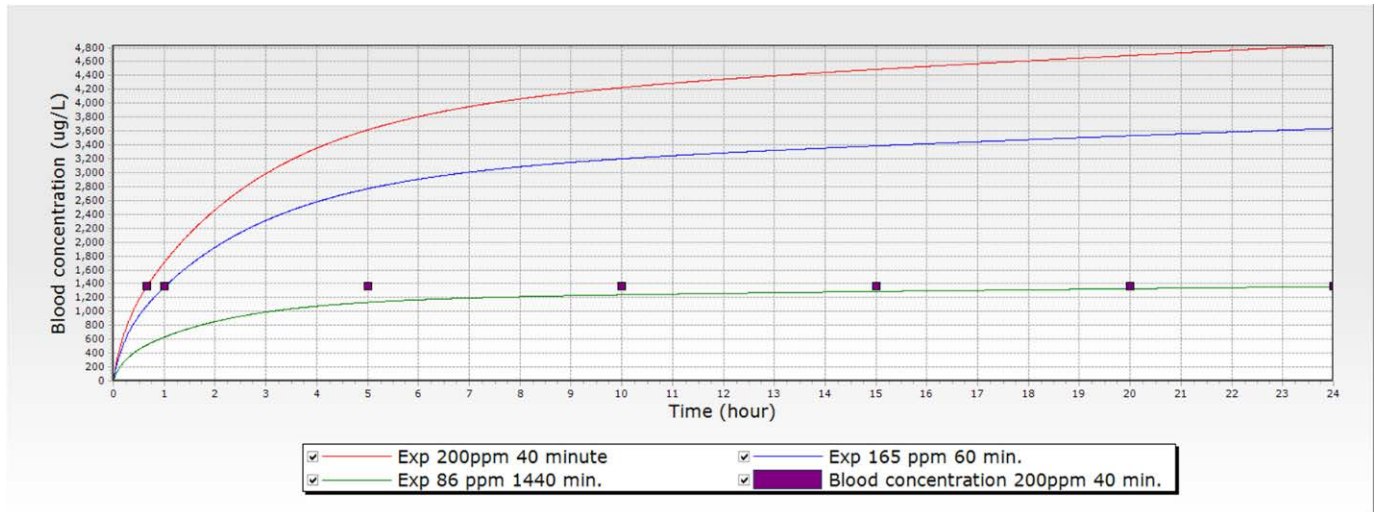
Les facteurs d'ajustement temporel calculés ont été comparées aux données de la simulation afin d'estimer une VTR modélisée et ainsi permettre de réduire l'incertitude relié à la pharmacocinétique. En prenant le LOAEL de  $752 \text{ mg.m}^{-3}$  (200 ppm) identifié dans l'étude de Kobald *et al* (2015), et par un ajustement temporel, les doses d'expositions ajustées sur le temps ont été calculées :  $752 \text{ mg.m}^{-3}$ ,  $501 \text{ mg.m}^{-3}$  et  $21 \text{ mg.m}^{-3}$  pour 40, 60 et 1440 minutes respectivement (Kobald *et al.*, 2015). En appliquant le modèle PBPK pour une exposition de 40 minutes à 200 ppm par inhalation, nous obtenons une concentration sanguine équivalente à  $1360 \text{ }\mu\text{g/L}$  de sang. L'objectif de l'ajustement temporel est d'obtenir les doses d'exposition afin de maintenir une concentration sanguine identique à des temps différents. En modélisant avec le modèle PBPK Homme à la dose d'exposition calculée, cela permet d'obtenir les concentrations sanguines de 1360, 1049 et  $64 \text{ }\mu\text{g/L}$  pour les différents temps (Tableau ci-dessous).

Temps	$\text{mg/m}^3$	ppm	Théorique ( $\mu\text{g/L}$ )	Conc sanguine simulée ( $\mu\text{g/L}$ )
40 minute (0.665h)	752	200	1360	1360
60 minutes (1h)	501	133	1360	1049
1440 minutes (24h)	21	5.56	1360	64

Les simulations montrent qu'en prenant les concentrations d'exposition calculées, les concentrations obtenues ne sont pas semblables, ce qui suggère que l'ajustement théorique ne suit pas une droite, car affecté par une saturation du métabolisme du toluène non considéré dans l'ajustement temporel.



En utilisant le modèle PBPK, nous avons recherché la dose d'exposition correspondant à la concentration sanguine de 200 ppm mais pour des temps plus longs. Ainsi, des concentrations d'exposition de 752, 620 et 323  $\text{mg.m}^{-3}$  ont été obtenues pour les temps respectivement de 40, 60 et 1440 minutes. Le graphique ci-dessous montre la Cmax recherchée pour les différents temps de simulation.



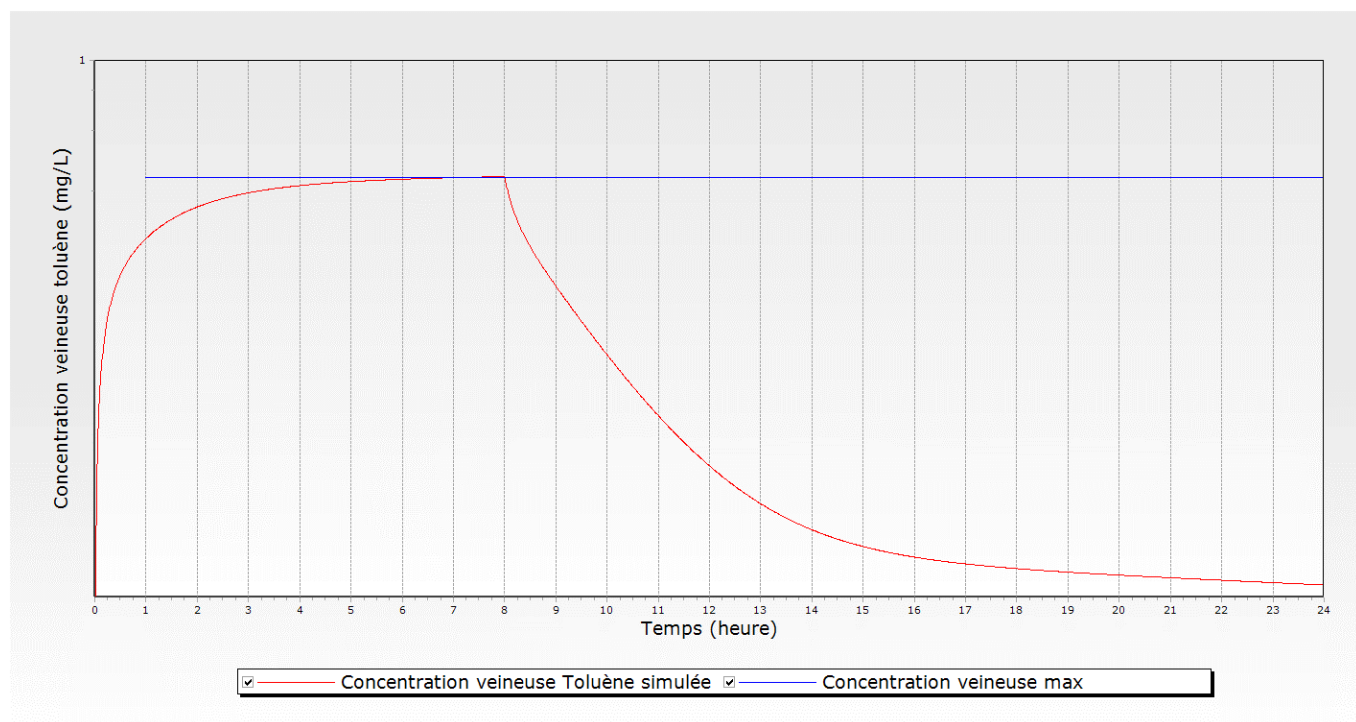
En considérant la valeur d'exposition de 1440 minutes (24 heures), une dose équivalente a été estimée à à 323  $\text{mg.m}^{-3}$  (86 ppm).

### Annexe 4 : Modélisation PBPK du toluène pour l'étude de Zavalic *et al.* 1998

Établissement d'une VTR suivant une approche mathématique et de modélisation.

Effet critique	Dose critique*	UF	VTR chronique par inhalation
Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs)	<b>NOAEC = 123 mg.m<sup>-3</sup></b> (32 ppm)	<b>10</b>	<b>VTR = 3 mg.m<sup>-3</sup></b> (≅0,8 ppm)
Zavalic <i>et al.</i> , 1998a Étude épidémiologique	<u>Ajustement temporel</u> NOAEC <sub>ADJ</sub> = 123 mg.m <sup>-3</sup> x x 8h/24h X 5j/7j = 29,3 mg/m <sup>3</sup>	UF <sub>H</sub> 10	

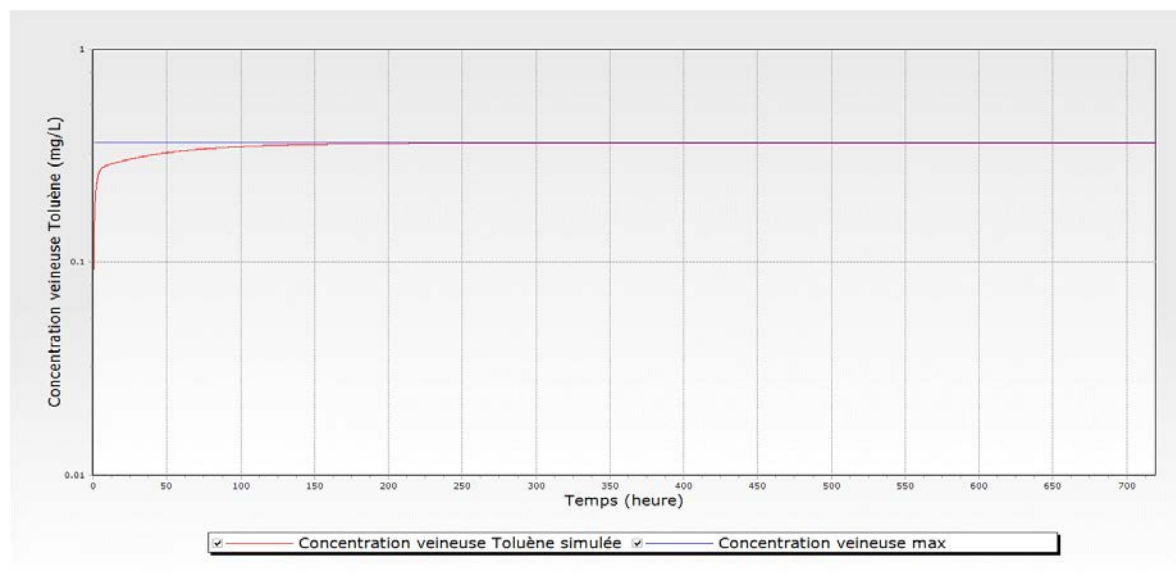
Simulation de la concentration veineuse correspondant au NOAEL de 123 mg.m<sup>3</sup> (32 ppm). La ligne bleue correspond à la concentration veineuse maximale pour 8 heures exposition soit 0.365 mg de toluène/L de sang.



Ajustement temporel suivant la méthode mathématique ou par modélisation

Temps	mg/m <sup>3</sup>	ppm	Conc sanguine simulée (mg/L)
8 heures	123 (observée) NOAEC	32	0,365 (simulée)
Chronique	29,3 (calculée)	7,62	0.084 (simulée)
Chronique continue	96 (simulée)	25	0,365 (simulée)

Simulation de l'exposition chronique du toluène par inhalation chronique continue pendant 720 heures à 96 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm). La concentration veineuse simulée est exprimée en mg/L de sang.



Comparaison des VTR obtenus suivant les deux approches.

Temps (min.)	Approche calculée		Approche modélisation	
	Calculées mg/m <sup>3</sup> (ppm)	VTR <sub>Calculée</sub>	Simulées mg/m <sup>3</sup> (ppm)	VTR <sub>Simulé</sub>
Chronique, 8h/j, 5j/semaine	29,3 mg.m <sup>-3</sup> (7,62 ppm)	UF <sub>H</sub> =10 29,3 mg/m <sup>3</sup> /10 = VTR = 3 mg/m <sup>3</sup> (0,8 ppm)	96 mg/m <sup>3</sup> (25 ppm)	UF <sub>H</sub> =3 96 mg/m <sup>3</sup> /3 = 32 (8.3ppm)

### Conclusion

En utilisant la modélisation on estime la VTR chronique pour une concentration chronique continue soit ≅ 8ppm en considérant l'étude de Zavalic *et al.* 1998 pour lequel a été déterminé un NOAEC de 123 mg.m<sup>-3</sup> pour un effet critique neurologique (troubles de la vision des couleurs). De plus, le toluène est le produit mère causant la toxicité signifiant de moindre importance le type de métabolite produit à simuler.



## Notes

---







Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) / [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)