

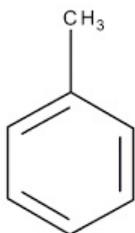
# Toluène

Fiche toxicologique n°74

## Généralités

Edition \_\_\_\_\_ Édition 2012

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C7H8	Nom	<b>Toluène</b>
	Numéro CAS	<b>108-88-3</b>
	Numéro CE	<b>203-625-9</b>
	Numéro index	<b>601-021-00-3</b>
	Synonymes	<b>Méthylbenzène</b>



## TOLUÈNE

### Danger

- H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
- H361d - Susceptible de nuire au fœtus
- H304 - Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires
- H373 - Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H336 - Peut provoquer somnolence ou vertiges

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.  
203-625-9

*Selon l'annexe VI du règlement CLP.*

**ATTENTION : pour les mentions de danger H361 et H373, se reporter à la section "Réglementation".**

## Caractéristiques

[1 à 3]

- Intermédiaire de synthèse pour la fabrication de nombreux produits : benzène et xylènes, phénol, nitrotoluène, diisocyanate de toluylène (TDI), chlorure de benzyle, benzaldéhyde, acide p-toluènesulfonique, vinyltoluène, etc.
  - Solvant pour peintures, vernis, encres d'imprimerie, colles, cires, etc. ; solvant d'extraction dans l'industrie cosmétique, l'industrie pharmaceutique.
- Par ailleurs, le toluène est utilisé, non isolé, en mélange avec le benzène et les xylènes, comme additif de carburants pour en améliorer l'indice d'octane. Il est présent dans certains produits pétroliers.

## Propriétés physiques

[1, 2, 3, 5]

Le toluène est un liquide incolore, mobile, d'odeur aromatique.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,535 g/l à 25 °C), miscible à de nombreux solvants organiques (acétone, oxyde de diéthyle, chloroforme, éthanol...), soluble dans l'acide acétique glacial.

C'est un excellent solvant pour un grand nombre de substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines).

Nom Substance	Détails	
Toluène	Formule	<b>C 7 H 8</b>
	N° CAS	<b>108-88-3</b>
	Etat Physique	<b>Liquide</b>
	Masse molaire	<b>92,14</b>
	Point de fusion	<b>- 95 °C</b>
	Point d'ébullition	<b>110,6 °C</b>
	Densité	<b>0,867</b>
	Densité gaz / vapeur	<b>3,14</b>
	Pression de vapeur	<b>3 kPa à 20 °C 3,8 kPa à 25 °C</b>
	Point d'éclair	<b>4 °C (en coupelle fermée)</b>
	Température d'auto-inflammation	<b>535 °C</b>
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	<b>Limite inférieure : 1,2% limite supérieure : 7,1%</b>
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	<b>2,65</b>

À 20 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 3,83 mg/m<sup>3</sup>

## Propriétés chimiques

[1, 2, 3]

Le toluène est un produit stable dans les conditions normales d'utilisation.

Il réagit avec de nombreux composés organiques. Les réactions peuvent être violentes avec des produits tels que l'acide nitrique concentré, le dichlorure de soufre, le trifluorure de brome, des mélanges acide nitrique/acide sulfurique. Le toluène peut former des mélanges explosifs avec le tétranitrométhane.

Il peut réagir vivement avec les oxydants forts (risque d'incendie et d'explosion).

Il ne corrode pas les métaux usuels. Par contre, certaines matières plastiques subissent des dégradations au contact du toluène : caoutchouc naturel, caoutchouc nitrile, polychloroprène, polyéthylène, PVC notamment, mais pas les polymères fluorés.

## Réipients de stockage

Le stockage du toluène s'effectue généralement dans des récipients métalliques.

Le verre est également utilisé pour de petites quantités ; les bonbonnes seront protégées par une enveloppe plus résistante, convenablement ajustée.

Les emballages en matière plastique (à l'exception des polymères fluorés) sont déconseillés.

## Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaires **contraignantes** dans l'air des locaux de travail ont été établies en France pour le toluène (article R. 4412-149 du Code du travail).

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m <sup>3</sup> )	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m <sup>3</sup> )
Toluène	France (VLEP réglementaire contraignante - 2012)	20	76,8	100	384
Toluène	Union européenne	50	192	100	384

Toluène	États-Unis (ACGIH - 2007)	20	75	-	-
Toluène	Allemagne (valeur MAK)	50	190	-	-

## Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement au travers d'un tube rempli de charbon actif ou d'un autre adsorbant (Anasorb<sup>®</sup> 747). Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone seul [26, 27, 28, 32] ou en mélange avec du N,N-diméthylformamide [31] ou du méthanol et du dichlorométhane [30].
- Prélèvement passif par diffusion sur un badge rempli de charbon actif ou d'un autre adsorbant (Anasorb<sup>®</sup> 747). Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone seul [29, 33] ou en mélange avec du N,N-diméthylformamide [28].
- Prélèvement au travers d'un tube à désorption thermique rempli d'adsorbant solide Chromosorb ou Tenax TA. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption thermique [34].
- L'utilisation d'un appareil à réponse instantanée équipé d'un tube réactif colorimétrique, par exemple DRAEGER (Toluène 5/b, 50/a) ou GASTEC (Toluène 122 et 122L), est possible en première approche, mais n'assure toutefois ni la sélectivité ni la précision nécessaire à une comparaison aux valeurs limites d'exposition professionnelle.

## Incendie - Explosion

[1, 2]

Le toluène est un liquide très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée = 4°C). Les vapeurs sont plus denses que l'air. Elles peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses spéciales.

L'eau n'est pas recommandée ; on pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour éteindre un feu important.

Refroidir à l'aide d'eau pulvérisée les fûts exposés ou ayant été exposés au feu.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[3, 6]

**Le toluène suit un métabolisme comparable chez l'homme et l'animal : il est bien absorbé par les tractus gastro-intestinal et respiratoire et, à un degré moindre, par voie cutanée ; il se distribue dans les tissus riches en lipides, en particulier le cerveau ; il est éliminé tel quel dans l'air expiré et, après transformation, dans l'urine, majoritairement sous forme d'acide hippurique.**

Chez l'animal

#### Absorption chez l'animal

Chez l'homme et l'animal, l'absorption respiratoire est rapide, le toluène apparaît dans le sang après 10 à 15 minutes d'exposition, avec une forte corrélation, pendant et après l'exposition, entre la concentration alvéolaire et la concentration sanguine. L'absorption (environ 50 % de la concentration) est fortement influencée par le taux de ventilation pulmonaire. Chez le rat, les pics sanguin et cérébral sont atteints après 53 et 58 minutes respectivement.

Le toluène est absorbé complètement par le tractus gastro-intestinal de l'homme et du rat avec, chez ce dernier, une vitesse inférieure à l'absorption pulmonaire : le pic sanguin est atteint après 2 heures.

Il est absorbé lentement à travers la peau humaine (14 à 23 mg/cm<sup>2</sup> /h) avec des variations individuelles importantes. Chez l'animal, le taux de pénétration cutanée est faible pour le toluène liquide et pratiquement inexistant pour la forme vapeur (4,6 µg/cm<sup>2</sup> /h pour la souris nue exposée à 1000 ppm). Sur la peau de rat, *in vitro*, la pénétration est de 0,78 µg/cm<sup>2</sup> /min.

#### Distribution chez l'animal

Dans le sang, le toluène est réparti entre les globules rouges, où il est fixé à l'hémoglobine, et le sérum avec une partition 1 :1 chez l'homme et 1 :2 chez le rat.

Le toluène se distribue dans les tissus riches en lipides et fortement vascularisés comme le cerveau, en particulier la matière blanche, la moelle osseuse, la moelle épinière, le foie, le tissu adipeux et les reins. La concentration dans le cerveau semble plus importante que dans le sang ; le tissu adipeux joue le rôle de réservoir. Le toluène passe aisément la barrière placentaire du rat, sa concentration dans le fœtus est environ 75 % de celle du sang maternel. Il est sécrété dans le lait maternel chez l'homme et l'animal.

#### Métabolisme chez l'animal

Le toluène (80 % de la dose absorbée) est oxydé dans le foie par les monoxygénases à cytochrome P450 (CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP1A2, et CYP1A1), en alcool benzylque, benzaldéhyde puis acide benzoïque qui est conjugué avec la glycine, pour former l'acide hippurique (83 - 94 % des métabolites urinaires), ou avec l'acide glucuronique, pour former le benzylglucuronide (3 à 9 % des métabolites urinaires). Une faible partie (environ 1 %) est oxydée en ortho-, méta-, et para-crésol qui sont conjugués avec des sulfates ou l'acide glucuronique (voir figure 1). Les acides S-benzylmercapturique et S-p-toluymercapturique sont des métabolites urinaires mineurs, identifiés chez l'homme.

Le toluène, à partir de 1000 ppm chez le rat, est inducteur des enzymes hépatiques à cytochrome P450 de son propre métabolisme.

## Élimination chez l'animal

Chez l'homme, l'élimination sanguine du toluène suit une courbe triphasique avec des demi-vies d'environ 2 min, 30 min et 3,5 h. L'exposition à de fortes concentrations provoque l'apparition d'une 4<sup>ème</sup> phase, de demi-vie de 20 à 90 h, qui correspondrait à l'élimination du toluène stocké dans les tissus adipeux. Chez le rat, la courbe d'élimination sanguine est biphasique avec des demi-vies de 6 et 90 min. L'élimination du toluène stocké dans les tissus adipeux est beaucoup plus rapide que chez l'homme.

Chez l'homme comme chez l'animal, le toluène est éliminé dans l'air expiré sous forme inchangée (10 - 20 %) et dans l'urine (80 %) sous forme métabolisée (acide hippurique (60 - 70 %), benzoylglucuronide (10 - 20 %), acides mercapturiques ou crésols conjugués). Une très faible quantité (0,06 %) du toluène absorbé par inhalation est éliminée sous forme inchangée dans l'urine.

Chez le rat, exposé par inhalation, une petite quantité (< 2 %) de la dose absorbée est éliminée par la bile dans les intestins où elle est réabsorbée ; de ce fait, les fèces ne contiennent que des quantités négligeables de toluène ou de ses métabolites.

L'alcool éthylique inhibe la majorité des voies métaboliques du toluène, provoquant une diminution de l'excrétion d'acide hippurique et une augmentation de l'élimination de toluène inchangé dans l'air exhalé. Une coexposition toluène/xylène provoque, par compétition métabolique, une augmentation des concentrations sanguines et cérébrales de toluène.

## Surveillance biologique de l'exposition

Différents paramètres sont proposés pour évaluer l'exposition au toluène : dosage dans le sang du toluène ; dosage dans les urines du toluène, de l'ortho-crésol et de l'acide hippurique et dosage dans l'air expiré du toluène.

Pour confirmer l'exposition, on peut utiliser :

- le dosage du toluène sanguin en fin de semaine et début de poste, reflet de l'exposition de la semaine de travail, ainsi que le dosage du toluène urinaire en fin de poste, reflet de l'exposition du jour même ; ces deux paramètres sont spécifiques et sensibles ;
- le dosage de l'o-crésol urinaire, prélèvement réalisé en fin de poste et fin de semaine de travail, reflet de l'exposition de la semaine de travail.

Étant donné ses faibles sensibilité et spécificité, le dosage de l'acide hippurique est peu utile pour des expositions inférieures ou égales à 50 ppm.

Sont retenues comme BEI (Biological Exposure Index) de l'ACGIH : le toluène sanguin et urinaire et l'o-crésol urinaire (Voir Recommandations § Au point de vue médical).

## Schéma métabolique

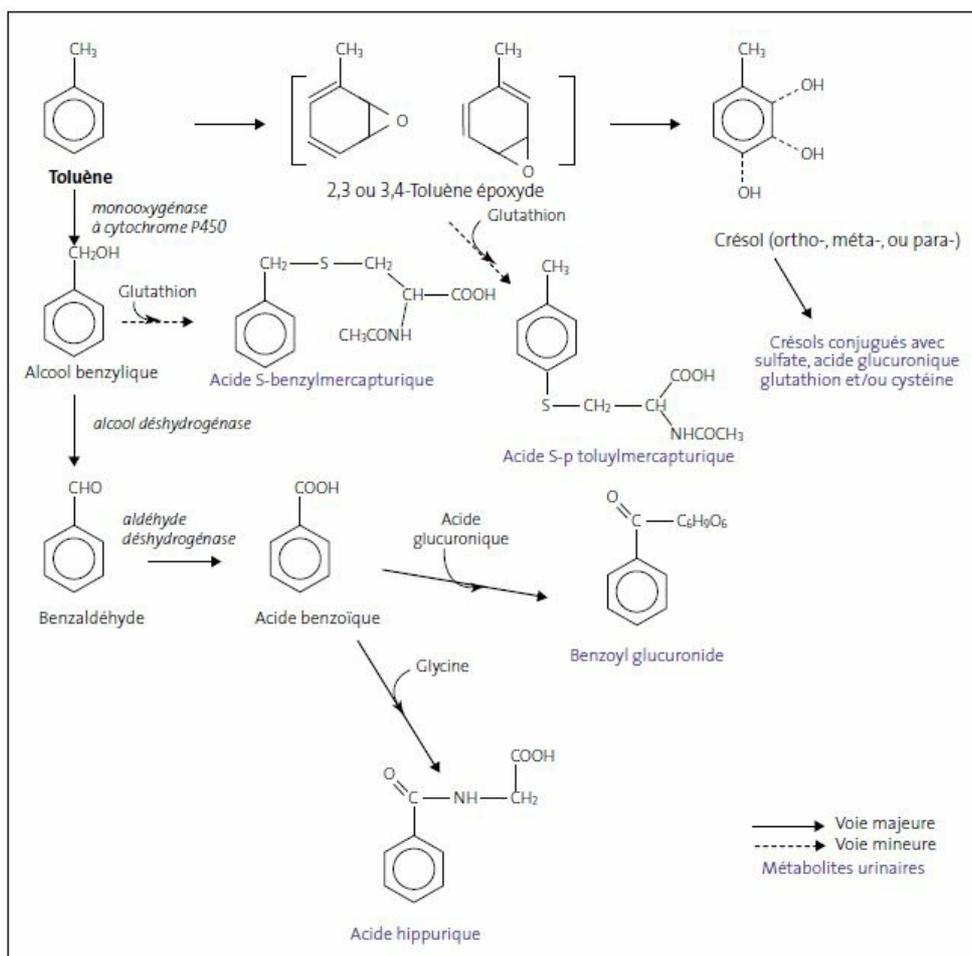


Fig. 1. Métabolisme du toluène chez l'homme et l'animal (d'après [3, 4])

## Toxicité expérimentale

## Toxicité aiguë

[3, 5 à 7]

**Le toluène a une faible toxicité aiguë ; sa cible première est le système nerveux central. Il est irritant pour la peau, les yeux et le système respiratoire.**

La CL50 chez le rat est de 28,1 mg/l/4 h (7500 ppm/4 h) ou de 4618 ppm/6 h et chez la souris de 19,9 à 27,9 mg/l/4 h (5308 - 7440 ppm/4 h) ou de 5320 ppm/7 h ; chez le rat, la DL50 orale est de 5300 à 7400 mg/kg et la DL50 cutanée, chez le lapin, est de 12 400 mg/kg.

Chez le rat et la souris, les symptômes initiaux (hyperactivité, irritation des membranes muqueuses, avec écoulement nasal et lacrymal, et des voies respiratoires supérieures, avec augmentation de la fréquence respiratoire) sont suivis de narcose, ataxie, altération de la fonction cognitive, perte d'équilibre et modifications neurochimiques ; les animaux meurent par arrêt respiratoire suite à une dépression profonde du système nerveux central. À des concentrations supérieures à 2000 ppm, une forte corrélation a été montrée entre l'intensité de cette dépression et le taux de toluène dans le cerveau.

On note aussi des modifications hématologiques (baisse du nombre de leucocytes et augmentation de l'hématocrite, du taux de glucose et de la résistance des érythrocytes à la lyse chez le rat exposé à 2500 ppm) et hépatiques (augmentation de poids du foie, augmentation des enzymes hépatiques impliqués dans le métabolisme du toluène chez le rat, la souris et le lapin exposés à 795 ppm).

Le toluène est irritant pour la peau du lapin, de la souris et du cobaye. La sévérité de l'irritation cutanée induite chez le lapin augmente avec le temps jusqu'à 72 h (érythème modéré et œdème léger) sans réversibilité à 7 jours [8a].

Il est légèrement irritant pour l'œil du lapin, rougeur de la conjonctive et chemosis apparaissent dans les 72 heures et persistent pendant 24 heures [9] ; le rinçage après 4 et 30 secondes ne modifie pas l'intensité de l'irritation [8b].

Le toluène est irritant pour le tractus respiratoire à forte concentration : chez la souris, la RD50 est de 12 650 à 19 875 mg/m<sup>3</sup> (3373 à 5300 ppm) [10, 11].

Il n'est pas sensibilisant pour le cobaye (test de maximisation).

## Toxicité subchronique, chronique

[3, 5 à 7]

**En exposition prolongée ou répétée, le toluène provoque, chez le rat et la souris, une augmentation de poids de nombreux organes, une modification du taux de neurotransmetteurs, une neurotoxicité au niveau de l'hippocampe et du cervelet et une perte auditive.**

Chez le rat, une exposition par inhalation de 15 semaines provoque, à partir de 1250 ppm, une augmentation du poids des reins et du foie et, à partir de 2500 ppm, une augmentation du poids corporel, cérébral, cardiaque, pulmonaire et testiculaire, ainsi qu'une dyspnée et une ataxie. Dans le foie, le toluène (1600 ppm, 8 h/j, 6 mois) induit une hypertrophie des zones centrolobulaires avec prolifération, en fonction de la dose, du réticulum endoplasmique dans les hépatocytes. Après une exposition pendant 2 ans, il se produit, à partir de 1500 ppm, une inflammation de la muqueuse nasale avec érosion de l'épithélium olfactif, métaplasie et dégénérescence de l'épithélium respiratoire. La NOAEL (concentration sans effet toxique observé) est de 625 ppm pour une exposition de 6,5 h/j, 5 j/sem pendant 15 semaines ou de 300 ppm pendant 2 ans.

Par voie orale, le toluène induit, chez le rat et la souris, à des concentrations supérieures à 2500 mg/kg/j, piloérection, larmoiements et salivation excessifs, prostration, hypoactivité, ataxie, augmentation du poids relatif et absolu du foie, des reins et du cœur. La NOAEL par voie orale, pour le rat et la souris, est de 625 mg/kg/j pendant 13 semaines.

Dans le cerveau du rat, il provoque des modifications neurologiques (nécrose neuronale dans l'hippocampe et le cervelet à des concentrations inhalatoires supérieures ou égales à 1500 ppm, ou orales supérieures ou égales à 1250 mg/kg/j) et neurochimiques (modification des taux de noradrénaline, dopamine et 5-hydroxytryptamine dans diverses régions cérébrales à des concentrations supérieures ou égales à 500 ppm).

Le toluène occasionne, chez le rat, par voie inhalatoire, orale ou sous-cutanée, une perte auditive irréversible mise en évidence par une diminution de la réponse au bruit, des modifications électrophysiologiques et des lésions morphologiques des cellules ciliées externes de la cochlée. Les effets morphologiques et fonctionnels sont effectifs après une exposition de 5 jours à 1400 ppm et s'intensifient avec le temps [12a].

### Mode d'action :

Les effets neurologiques, comme la dépression du système nerveux central et la narcose, découlent, au moins en partie, d'interactions réversibles entre le toluène (lui-même et non ses métabolites) et les composants membranaires (lipides et protéines) des cellules nerveuses cérébrales ; le prétraitement des rats par le phénobarbital augmente le métabolisme du toluène et raccourcit la durée de la narcose. Cette interaction, si elle est répétée, pourrait modifier l'activité de certains enzymes impliqués dans la synthèse et/ou la dégradation des neurotransmetteurs ; le taux de ces derniers à certains endroits du cerveau est responsable des effets neurologiques produits. La perte auditive est, elle aussi, liée à l'action du toluène lui-même : un prétraitement par le phénobarbital prévient cet effet alors qu'une co-exposition avec l'éthanol, qui inhibe le métabolisme du toluène, l'augmente [12b].

## Effets génotoxiques

**Les tests de génotoxicité effectués avec le toluène donnent des résultats variables in vitro et négatifs in vivo .**

*In vitro*, les résultats sont négatifs pour le test d'Ames sur *S. typhimurium*, pour les tests de réparation de l'ADN dans les bactéries, de conversion génique chez *S. cerevisiae*, ou d'effets génotoxiques chez la drosophile. Dans les cellules en culture, il induit des cassures simple brin de l'ADN (hépatocytes de rat) mais pas de lésion ou de réparation de l'ADN (fibroblastes humains), il augmente le taux de mutation (cellules de lymphome de souris) mais pas le taux de transformation morphologique (embryon de hamster Syrien) ; en absence d'activateur métabolique, il ne provoque pas d'échanges entre chromatides sœurs ou d'aberrations chromosomiques (cellules ovariennes de hamster chinois ou lymphocytes humains).

*In vivo*, le toluène n'induit pas de modification significative dans les tests pour lesquels l'absence de contamination par le benzène a été mesurée (dommage cytogénétique de la moelle osseuse des rongeurs ou lésion de l'ADN dans les cellules sanguines, médullaires ou hépatiques de la souris). De plus, il n'est pas mutagène pour le sperme de souris (mesure d'anomalie induite dans la tête spermatique ou test de létalité dominante).

Administré simultanément au benzène, chez le rat et la souris par voie orale, intrapéritonéale ou sous-cutanée, il réduit le nombre d'échanges entre chromatides sœurs et la fréquence des micronoyaux induits par ce dernier.

## Effets cancérogènes

[3, 6, 13 à 15]

**Le toluène n'est cancérigène ni chez le rat par inhalation, ni chez la souris par inhalation et par voie cutanée.**

Le toluène n'est pas cancérigène chez le rat et la souris exposés par inhalation jusqu'à 1200 ppm, 6,5 h/j, 5 j/sem, pendant 2 ans. Il provoque des lésions non néoplasiques de la cavité nasale ainsi qu'une néphropathie chez le rat et une hyperplasie de l'épithélium bronchique et des adénomes de l'hypophyse chez la souris. Par voie orale, chez le rat (gavage, 500 mg/kg/j, 4 - 5 j/sem, 2 ans), il induit une augmentation de néoplasmes lymphoréticulaires. Les résultats par voie cutanée chez la souris sont en général négatifs.

Le toluène est peu ou pas promoteur chez la souris après initiation par le 7,12-diméthylbenzanthracène ; il inhibe la cancérogenèse cutanée chez la souris, après initiation par le benzo[a]pyrène ou le 7,12-diméthylbenzanthracène et promotion par le phorbol-12-myristate-13-acétate.

## Effets sur la reproduction

[3, 6, 14]

**Le toluène n'altère pas la fertilité du rat ou de la souris. Une étude montre qu'il est toxique pour le développement à des concentrations non toxiques pour les mères mais qu'il n'est pas tératogène in vivo ou dans les tests pratiqués in vitro .**

Le toluène donne des résultats négatifs dans trois tests de tératogenèse *in vitro* (attachement cellulaire des cellules tumorales d'ovaire de souris, inhibition de la croissance cellulaire des cellules embryonnaires de mésenchyme palatal, inhibition de la synthèse de protéoglycans dans les cellules murines de bourgeon embryonnaire de membre).

Il n'affecte pas la fertilité de la souris dans un test de létalité dominante, ni celle du rat dans une étude sur 2 générations (jusqu'à 2000 ppm, 6 h/j, 7 j/sem, 80 jours avant accouplement, 15 jours d'accouplement, du 1<sup>er</sup> au 20<sup>ème</sup> jour de gestation et du 5<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour de lactation). Il n'a pas d'effet sur la morphologie spermatique ou la cytologie vaginale du rat (1250 ppm, 6,5 h/j, 5 j/sem, 15 semaines) ou de ses petits exposés in utero (1200 ppm, 6 h/j, du 7<sup>ème</sup> jour de gestation au 18<sup>ème</sup> jour après la naissance [16]). Chez le rat mâle (2000 ppm), le poids relatif et absolu de l'épididyme est diminué sans modification histologique et le comptage spermatique est réduit de 20 % sans affecter la mobilité. À plus forte concentration (6000 ppm), le comptage, la mobilité et la qualité spermatique dans l'épididyme sont réduits sans modification de poids des testicules ou de la spermatogenèse testiculaire. Il n'y a pas de modification du taux des hormones après un mois d'exposition à cette concentration [17]. La NOAEL pour la fertilité est de 600 ppm.

Le toluène traverse la barrière placentaire et a été mesuré dans divers tissus fœtaux, avec une distribution qui est fonction de l'âge gestationnel. Administré par inhalation (100 à 2000 ppm, 6 à 24 h/j), il produit des effets semblables chez le rat et la souris : toxicité pour le développement en absence de toxicité maternelle, baisse du poids fœtal et du poids à la naissance, retard de développement postnatal et neurotoxicité mise en évidence par des effets sur le comportement (augmentation de l'activité spontanée et affaiblissement des fonctions cognitives), mais pas de malformation. Le toluène n'est pas toxique lors de l'exposition par le lait maternel. La NOAEL pour le développement est de 600 ppm (2 250 mg/m<sup>3</sup>) pour le rat et de 400 ppm (1500 mg/m<sup>3</sup>) pour la souris [18].

Une toxicité maternelle (ataxie, hyperactivité, baisse de poids) est observée chez des rates gestantes exposées à 1 500 et 3 000 ppm (6 h/j, du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation) ; une diminution du poids moyen des fœtus est rapportée pour ces mêmes concentrations [22]. Des diminutions des poids maternel et fœtal ont aussi été rapportées chez des rates exposées à 1 500 ppm (6 h/j, du 6<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> jour de gestation) [23].

## Toxicité sur l'Homme

**L'exposition aiguë est responsable d'une dépression du système nerveux central, de troubles digestifs et d'une pneumopathie (en cas d'ingestion). Une irritation de la peau et des yeux réversible peut être notée. L'exposition répétée peut être à l'origine de signes neurologiques centraux (psychosyndrome organique, altération de l'audition et de la vision des couleurs). Des atteintes hépatiques et rénales ont également été rapportées. Une dermatose chronique peut être observée en cas de contact répété. Les tests de génotoxicité sont généralement négatifs et il n'y a pas de donnée suffisante sur un effet cancérigène du toluène chez l'Homme. Une augmentation du nombre de fausses-couches et une foetotoxicité ont été décrites.**

[13, 19, 20]

## Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du toluène est commune à celle des hydrocarbures pétroliers liquides distillant en dessous de 300°C.

L'ingestion de toluène entraîne :

- des troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées puis vomissements suivis de diarrhées ;
- une dépression du système nerveux central : syndrome ébrieux puis troubles de conscience ;
- une pneumopathie d'inhalation dont les premiers signes sont radiologiques : dans les 8 heures suivant l'ingestion, apparaissent des opacités floconneuses avec bronchogramme aérien, le plus souvent localisées aux lobes moyen et inférieur droits ; les signes cliniques sont plus tardifs : toux, dyspnée, fièvre régressant en 2 ou 3 jours en l'absence de surinfection. Des arrêts respiratoires ont été décrits.

Les connaissances relatives à l'intoxication par voie pulmonaire résultent principalement des observations rapportées après des intoxications aiguës et des études menées chez le volontaire sain.

Les effets essentiels du toluène s'exercent sur le système neurologique central. En principe, ils sont réversibles. Une exposition accidentelle à plus de 10 000 ppm pendant quelques minutes est responsable initialement d'euphorie et d'hallucination, puis de troubles de la conscience et de coma.

Chez des sujets volontaires jeunes, l'inhalation de 100 ppm pendant une période de 8 heures entraîne des troubles modérés à type de fatigue parfois accompagnés de céphalées, de vertiges et d'un endormissement.

Il s'y ajoute à 200 ppm une faiblesse musculaire, des paresthésies et quelques altérations des fonctions cognitives ; à 300 ppm, une insomnie dans la nuit qui succède à l'exposition ; à 400 ppm, une confusion mentale et des troubles de coordination.

À 500 ppm, apparaissent des nausées ; à 600 ppm, on observe une sensation de vertige, une démarche chancelante.

D'après certains auteurs, une exposition à 40 ppm pendant 5 à 6 heures n'entraînerait aucun signe d'intoxication.

L'altération des fonctions psychomotrices dépend de la concentration et de la durée d'exposition. Lors d'une exposition à 100 ppm pendant 20 minutes, le temps de réaction simple n'est pas modifié ; il est augmenté pour une exposition à 300 ppm pendant la même durée et s'élève davantage lors d'une exposition pendant 3 à 7 heures à des concentrations supérieures ou égales à 200 ppm. Ces chiffres résultent d'études sur des groupes d'individus jeunes et en bonne santé. Les signes se majorent en cas d'exercice physique et il n'y a pas d'accoutumance à l'exposition au toluène vis-à-vis d'une intoxication aiguë en cas d'exposition chronique. Les conséquences de ces expositions aiguës au toluène sur l'activité électroencéphalographique sont diversement appréciées selon les études ; quand des altérations existent, elles sont toujours mineures. Des troubles de la mémoire et des changements de la personnalité peuvent être observés.

Une irritation oculaire et des voies aériennes supérieures apparaît pour des expositions à des concentrations de 100 à 400 ppm pendant 6 à 7 heures, accompagnée d'une hypersécrétion lacrymale.

Des modifications cardiovasculaires ont été rapportées après une exposition à 200 ppm pendant 7 heures : diminution de la fréquence cardiaque et de la pression diastolique. Dans certains cas, une augmentation de la fréquence cardiaque et une arythmie peuvent être constatées.

La toxicité hépato-rénale est décrite principalement chez les toxicomanes « sniffeurs » avec acidose métabolique et atteinte tubulaire rénale.

Le toluène est un solvant des lipides cutanés et les projections peuvent entraîner des dermatoses d'irritation. Aucune manifestation d'origine immuno-allergique n'a été signalée.

La projection oculaire de toluène liquide est responsable d'irritation conjonctivale voire d'atteinte cornéenne, réversibles en 48 heures.

## Toxicité chronique

La voie respiratoire est la voie usuelle d'intoxication professionnelle. De façon générale, la toxicité à terme est modérée. La morbidité chez les personnes exposées pendant 10 à 20 ans à des concentrations de l'ordre de 20 à 200 ppm n'est pas corrélée à l'exposition. Le toluène n'entraîne en général pas d'effet spécifique qui le distingue des autres solvants.

Le syndrome psycho-organique est l'effet toxique chronique majeur du toluène ; les stades les plus avancés sont irréversibles. Il associe des troubles de la mémoire, de la concentration, de la personnalité, une insomnie, une diminution des performances intellectuelles sans troubles objectifs ni altération de l'électroencéphalogramme. Il a été décrit lors de l'exposition au toluène associé à d'autres solvants ; il l'a été également chez des typographes et des imprimeurs essentiellement exposés au toluène (300 à 450 ppm) pendant de nombreuses années : la fréquence serait alors de 20 à 40 %. Cependant, ces troubles ont été aussi rapportés pour des expositions plus faibles (100 à 200 ppm). Leur incidence augmente avec le niveau d'exposition, mais il n'existe pas d'évaluation statistique permettant d'établir une relation dose-réponse ; de même, la concentration sans effet n'a pas été déterminée.

Une toxicité neurosensorielle a également été observée. Chang et al. (2006) ont recherché le risque de perte d'audition chez 58 ouvriers exposés au bruit et au toluène (concentration d'exposition comprise entre 33 et 160 ppm) et 58 ouvriers exposés au bruit seul. Ils avaient aussi un groupe de 58 témoins de la même entreprise. Le groupe exposé au bruit et au toluène (quel que soit le niveau d'exposition) présentait des pertes auditives, dans les basses fréquences, plus importantes comparées au groupe exposé au bruit seul [24].

Paramei et al. (2004) ont réalisé une méta-analyse reprenant diverses études qui avaient évalué la discrimination des couleurs grâce à l'utilisation du test Lanthony D-15. Les auteurs ont confirmé l'augmentation de l'indice de confusion des couleurs retrouvé dans la majorité des études analysées. Toutefois, compte tenu de la grande dispersion des résultats, en partie due aux facteurs de confusion, il n'a pas été possible d'affirmer le rôle du solvant dans ces anomalies. Dans ces études, les expositions moyennes étaient généralement comprises entre 20 et 40 ppm, la durée d'exposition entre 6 et 18 ans [25].

Il n'existe pas d'étude épidémiologique établissant une neurotoxicité périphérique du toluène employé seul.

Les dépressions médullaires et leucémies rapportées lors d'expositions au toluène avant 1970 étaient dues en réalité à la présence de benzène à titre d'impureté. Depuis, de nombreuses études ont démontré que le toluène n'était pas responsable de ces effets. Les seules anomalies hématologiques observées ont été des modifications morphologiques leucocytaires de signification inconnue et des variations des concentrations d'enzymes leucocytaires et lymphocytaires pour des expositions professionnelles supérieures à 50 ppm.

La fréquence accrue d'hépatomégalies, constatée dans une étude chez des travailleurs exposés au toluène, n'a pas été confirmée par les travaux ultérieurs. Par ailleurs, certains auteurs rapportent une augmentation de fréquence des élévations des transaminases et des  $\gamma$ -GT parmi des groupes de sujets travaillant dans l'industrie du caoutchouc et dans l'imprimerie ; cependant, la responsabilité unique du toluène est discutable en raison de l'exposition concomitante à divers produits chimiques. Par contre, d'autres études récentes portant sur la surveillance de groupes de salariés exposés au toluène seul (parfois comparés à des sujets non exposés) n'ont pas montré d'élévation anormale des transaminases et des  $\gamma$ -GT, même lorsqu'il existait des troubles cliniques attribuables à l'exposition au toluène. Une autre étude prenant en compte les autres facteurs de risque hépatique ne montre pas d'action hépatotoxique du toluène, il n'augmente pas l'hépatotoxicité de l'éthanol.

Une atteinte tubulaire peut être constatée avec une acidose.

Le toluène est responsable de dermatoses d'irritation par action dégraissante et desséchante sur la peau en contact. Il n'entraîne pas de sensibilisation immuno-allergique.

## Effets génotoxiques

Les tests de mutagénicité réalisés sur des travailleurs exposés sont généralement négatifs. Plusieurs études ne montrent pas de différence significative de la fréquence des échanges de chromatides sœurs ou des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulant entre les travailleurs exposés et des sujets non exposés. Seules deux études révèlent une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs et des cassures chromosomiques chez des sujets exposés au toluène depuis plusieurs années à des concentrations de l'ordre de 200 à 300 ppm. Il semblerait que les effets synergiques du tabagisme n'aient pas été pris en considération dans l'interprétation des résultats.

## Effets cancérogènes

Les preuves de cancérogénicité chez l'homme sont insuffisantes. Le toluène a été classé dans le groupe 3 par le CIRC [13].

## Effets sur la reproduction

Le toluène a été classé comme produit pouvant avoir un risque possible sur la fonction de reproduction. Des anomalies de taux hormonaux sont constatées mais des biais méthodologiques existent et toutes les études ne concluent pas de façon identique. Il n'y a pas d'études adéquates sur une baisse significative du taux de spermatozoïdes.

Dans une étude, le toluène entraînerait par contre un risque de fausse couche tardive pour des niveaux d'exposition inférieurs à 100 ppm en cas d'exposition précoce au cours de la grossesse. Une co-exposition à d'autres solvants n'est cependant pas exclue.

En cas d'exposition chronique maternelle, il peut être constaté un retard de croissance intra-utérine. Un syndrome ressemblant à celui décrit dans le cas de l'alcoolisme fœtal avec présence de malformations (oreilles, cœur, face, reins et membres) plus ou moins marquées, un retard de croissance et des troubles neuro-comportementaux (déficit de l'attention, hyperactivité, acquisition retardée de la parole) est également observé, chez des enfants de mères toxicomanes. Des anomalies rénales spontanément résolutive sont également notées dans le même contexte.

Dans ces cas, néanmoins, la seule responsabilité du toluène ne peut être affirmée.

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2<sup>ème</sup> trimestre 2012

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

## Sécurité et santé au travail

### Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

### Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

### Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Décret 96-1010 modifié du 19 novembre 1996 (JO du 24 novembre 1996) relatif aux appareils destinés à être utilisés en atmosphère explosible.

### Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012.

### Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 2006/15/CE de la Commission du 7 février 2006 (JOCE du 9 février 2006).

### Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

### Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 4 bis et 84.

### Surveillance médicale renforcée

- Article R. 4624-18 du Code du travail (modifié par les décrets n° 2012-135 du 30 janvier 2012 et n° 2014-798 du 11 juillet 2014).

### Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

### Classification et étiquetage

#### a) **substance** toluène :

Le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008), dit « Règlement CLP », introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du toluène, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
  - Liquides inflammables, catégorie 2 ; H 225
  - Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H 361d (\*\*\*)
  - Danger par aspiration, catégorie 1 ; H 304
  - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 2 (\*) ; H 373 (\*\*)
  - Irritation cutanée, catégorie 2 ; H 315
  - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Effets narcotiques ; H 336.

(\*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

(\*\*\*) La classification de ces substances fait état d'effets sur la fertilité ("F" ou "F") ou sur le développement ("D" ou "d"). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité ou sur le développement non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus.

- selon la directive 67/548/CEE
  - Facilement inflammable ; R 11

- o Toxique pour la reproduction (développement), catégorie 3 ; R 63
- o Nocif ; R 48/20 - R 65
- o Irritant ; R 38
- o R 67.

b) **mélanges** (préparations) contenant du toluène :

- Règlement (CE) n° 1272/2008

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

### Interdiction / Limitations d'emploi

- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses ; Point 48 toluène : ne peut être mis sur le marché, ni utilisé en tant que substance ou dans des mélanges à une concentration égale ou supérieure à 0,1 % en poids dans les adhésifs et dans les peintures par pulvérisation destinés à la vente au public.

### Protection de la population

- Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :
  - o étiquetage (cf. § Classif. & étiquetage).

### Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE. Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification ( [www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html](http://www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html) ). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

### Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur au 1er janvier 2011 ( [www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html](http://www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html) ). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

### Au point de vue technique

#### Stockage

- Stocker le toluène dans des locaux spéciaux, frais et bien ventilés, à l'abri des rayonnements solaires et de toute source de chaleur ou d'ignition (flammes, étincelles...) et à l'écart des produits oxydants. Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide ne puisse se répandre au-dehors.
- Interdire de fumer.
- Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- Mettre le matériel notamment le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

#### Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le toluène. En outre :

- Instruire le personnel des dangers présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Éviter l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée ; leur choix dépend des conditions de travail. Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en toluène.
- Éviter le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants imperméables (par exemple en polyalcool vinylique(PVL), Viton ® , Viton ® /caoutchouc butyle, Barrier ® , Silver Shield/4H ® , Trelchem ® HPS ou VPS, Tychem ® CPF 3, F, BR/LV, Responder ou TK ; certaines matières telles que le caoutchouc naturel, les caoutchoucs butyle, néoprène ou nitrile, le polyéthylène et Tychem ® SL (Saranex) sont déconseillées [36] ) et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du toluène sans prendre les précautions d'usage [37] .
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le toluène.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, terre). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, supprimer toute source potentielle d'ignition, aérer la zone, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.

- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération contrôlée, par exemple).

## Au point de vue médical

- À l'embauchage et aux examens périodiques, l'examen clinique comportera, entre autres, un examen cutanéomuqueux et une recherche de signes évoquant un syndrome psycho-organique débutant. Pour cela, des examens adaptés peuvent être pratiqués (tests psychotechniques, potentiels évoqués). On avertira les femmes désirant procréer du risque éventuel. Les femmes enceintes doivent être protégées du risque d'exposition au toluène [35].

### Surveillance biologique

Le dosage du toluène urinaire en fin de poste est le paramètre le plus sensible, bien corrélé aux concentrations atmosphériques même à de faibles expositions (< 5 ppm). Le dosage du toluène sanguin en fin de semaine et début de poste est bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la semaine de travail. Pour ces deux paramètres, il faut se méfier d'une contamination du prélèvement.

Le dosage urinaire de l'o-crésol en fin de semaine et fin de poste de travail reflète l'exposition de la semaine de travail. Ce paramètre est le moins sensible dans la mesure où les corrélations avec les concentrations atmosphériques inférieures à 10 ppm ne sont pas très bonnes.

LACGIH a établi des valeurs de référence pour la population professionnellement exposée (BEI) pour l'o-crésol urinaire en fin de poste à 0,3 mg/g créatinine, pour le toluène sanguin avant le dernier poste de la semaine à 0,02 mg/L, et pour le toluène urinaire en fin de poste à 0,03 mg/L.

Il existe des valeurs guides françaises pour ces paramètres : o-crésol et acide hippurique urinaires et toluène sanguin et urinaire, mais ces valeurs n'ont pas été revues depuis 1997. Des propositions de valeurs limites biologiques ont été publiées par l'ANSES [21].

### Conduite à tenir en cas d'exposition aiguë

- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional ou de services de secours médicalisés d'urgence.
- En cas de contact cutané, retirer les vêtements souillés et laver la peau à grande eau pendant quinze minutes. Les vêtements ne seront réutilisés qu'après décontamination. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une consultation médicale s'imposera.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau, les paupières bien écartées, pendant 10 à 15 minutes. Une consultation ophtalmologique sera indispensable s'il apparaît une douleur, une rougeur oculaire ou une gêne visuelle.
- En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires.
- En cas d'ingestion, ne pas provoquer de vomissements et ne pas faire ingérer de lait ou de matières grasses ; on pourra faire absorber du charbon médical activé si le sujet est parfaitement conscient.
- Dans les deux derniers cas, si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité ; en cas d'arrêt respiratoire, commencer les manœuvres de respiration assistée ; même si l'état initial est satisfaisant, transférer, si nécessaire par ambulance médicalisée, en milieu hospitalier, où pourra être effectuée une radiographie du thorax. Une surveillance de l'état de conscience, des fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et hépato-rénales, ainsi qu'un traitement symptomatique en milieu de soins intensifs, peuvent s'avérer nécessaires.

## Bibliographie

- 1 | Toluene - European Union Risk Assessment Report. Vol 30. European Chemical Bureau, 2003 ([esis.jrc.ec.europa.eu/orats](http://esis.jrc.ec.europa.eu/orats)).
  - 2 | Kirk Othmer - Encyclopedia of chemical technology. 5<sup>th</sup> edition. Vol. 25. New York : John Wiley and Sons ; 2007 : 350-389.
  - 3 | Toxicological Profile for Toluene - tp56. ATSDR, 2000 ([www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp)).
  - 4 | Chemical summary for toluene prepared by Office of Pollution Prevention and Toxics. US : Environmental Protection Agency (EPA) ; 1994. ([www.epa.gov/opptintr/chemfact](http://www.epa.gov/opptintr/chemfact)<sup>1</sup>).
  - 5 | NIOSH criteria documents. Criteria for a recommended standard : occupational exposure to toluene. DHHS (NIOSH), Publication n° 73-11023 ; 1973. ([www.cdc.gov/niosh/73-11023.html](http://www.cdc.gov/niosh/73-11023.html)).
  - 6 | Toxicity summary for toluene. Toxicity profiles, Risk Assessment Information System ; 1994. ([risk.lsd.ornl.gov/tox/rap\\_toxp.shtml](http://risk.lsd.ornl.gov/tox/rap_toxp.shtml)<sup>2</sup>).
  - 7 | IRIS summary for toluene. EPA, 2001. ([www.epa.gov/iris/subst/0118.htm](http://www.epa.gov/iris/subst/0118.htm)).
  - 8 | Guillot J-Pet al. - a. - Evaluation of the cutaneous-irritation potential of 56 compounds. *Food and Chemical Toxicology* , 1982 ; 20 : 563-572.  
b.- Evaluation of the ocular-irritation potential of 56 compounds. *Food and Chemical Toxicology* . 1982 ; 20 : 573-582.
  - 9 | Sugai S, Murata K, Kitagaki T, Tomita I - Studies on eye irritation caused by chemicals in rabbits. - 1. A quantitative structure-activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits. *Journal of Toxicological Sciences* . 1990 ; 15 : 245-262.
  - 10 | De Ceaurriz J, Micillino J, Bonnet P, Guenier JP - Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicology Letters* . 1981 ; 9 : 137-143.
  - 11 | Nielsen GD, Alarie Y - Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes : prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicology and Applied Pharmacology* . 1982 ; 65 : 459-477.
  - 12 | Campo P et al. - a. - Toluene-induced hearing loss : A mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicology and Teratology* . 1997 ; 19 : 129-40.  
b.- Combined effects of simultaneous exposure to toluene and ethanol on auditory function in rats. *Neurotoxicology and Teratology* . 1998 ; 20 : 321-332.
  - 13 | Toluene. In : IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon : IARC. 1999 ; 71 : 829-864 (monographs.iarc.fr).
  - 14 | Toluene. In : Environmental Health Criteria 52. Genève ; World Health Organization (OMS) ; 1985 : 146 p.
- <sup>1</sup><http://www.epa.gov/opptintr/chemfact>  
<sup>2</sup>[http://risk.lsd.ornl.gov/tox/%20rap\\_toxp.shtml](http://risk.lsd.ornl.gov/tox/%20rap_toxp.shtml)
- 15 | Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (Cas n° 108-88-3) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Toxicity Review TR-371, NTP ; 1990. ([ntp-server.niehs.nih.gov/hdocs/LT-studies/tr371.html](http://ntp-server.niehs.nih.gov/hdocs/LT-studies/tr371.html)).
  - 16 | Dalgaard M et al. - Developmental toxicity of toluene in male rats : effects on semen quality, testis morphology, and apoptotic neurodegeneration. *Archives of Toxicology* . 2001 ; 75 (2) : 103-109.

- 17 | Ono Aet al. - Toluene inhalation induced epididymal sperm dysfunction in rats. *Toxicology* . 1999 ; 139 (3) : 193-205.
- 18 | Wilkins-Haug L - Teratogen update : toluene. *Teratology*. 1997 ; 55 : 145-151.
- 19 | Lauwerys RR - Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 4<sup>e</sup> éd. Paris : Masson ; 1999.
- 20 | Toluène. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2010 ( [www.inrs.fr/bio-tox](http://www.inrs.fr/bio-tox) <sup>3</sup> ).
- 21 | Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène et fixation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence. Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective, mai 2011 ( [www.anses.fr](http://www.anses.fr) ).
- 22 | Roberts LG et al. - Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat II. *Developmental toxicity. Reprod. Toxicol.* . 2007 ; 23 (4) : 521-531.
- 23 | Saillenfait AM et al. - Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *Journal of Applied Toxicology*. 2007 ; 27 : 32-42.
- 24 | Chang SJ, Chen CJ, Lien CH, Sung FC - Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environ Health Perspect* . 2006, 114(8) : 1283-1286.
- 25 | Paramei GV, Meyer-Baron M, Seeber A - Impairments of colour vision induced by organic solvents : a meta-analysis study. *Neurotoxicology* . 2004 ; 25(5) : 803-816.
- 26 | Qualité de l'air. Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme NF X 43-267. La Plaine Saint-Denis : AFNOR ; 2011 : 49 p.
- 27 | Hydrocarbures aromatiques. Fiche 012. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2009 ( [www.inrs.fr/metropol/](http://www.inrs.fr/metropol/) ).
- 28 | Mélange de vapeurs d'hydrocarbures en C6 à C12. Fiche 055. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2009 ( [www.inrs.fr/metropol/](http://www.inrs.fr/metropol/) ).
- 29 | Prélèvement passif sur badge Gabie<sup>®</sup> . Fiche C. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2007 ( [www.inrs.fr/metropol/](http://www.inrs.fr/metropol/) ).
- 30 | BIA 7732-Kohlenwasserstoffe, aromatisch. BIA-Arbeitsmappe, Messung von Gefahrstoffen, Erich Schmidt Verlag (2005).
- 31 | Toluene. Method 111. In : Sampling and Analytical Methods. OSHA, 1988 ( [www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html](http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html) ).
- 32 | Hydrocarbons, aromatic. Method 1501. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4<sup>th</sup> edition. NIOSH, 2003 ( [www.cdc.gov/niosh/nmam](http://www.cdc.gov/niosh/nmam) ).
- 33 | Toluene (diffusive sampler). Method 4000. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4<sup>th</sup> edition. NIOSH, 1994 ( [www.cdc.gov/niosh/nmam](http://www.cdc.gov/niosh/nmam) ).
- 34 | Benzène, Toluène Xylène sur tubes à désorption thermique. Fiche 101 à paraître. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, ( [www.inrs.fr/metropol/](http://www.inrs.fr/metropol/) ).
- 35 | Toluène. DEM 60. In : DEMETER. Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction. INRS, 2010.
- 36 | Forsberg K, Mansdorf SZ - Quick selection guide to chemical protective clothing. 5<sup>th</sup> edition. Hoboken : John Wiley and Sons ; 2001 : 1223 p.
- 37 | Cuves et réservoirs - Recommandations CNAMTS R 435 ; 2008.
- <sup>3</sup><http://www.inrs.fr/bio-tox>

## Auteurs

N. Bonnard, M.-T. Brondeau, M. Falcy, D. Jargot, D. Lafon, B. La Rocca, O. Schneider