

## FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 060

# Toluène

### Formule

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>

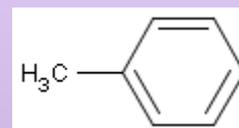
### Numéro CAS

108-88-3

### Famille chimique

Hydrocarbures aromatiques

### Formule éclatée



### Synonymes

Méthylbenzène

### Names / Synonyms

Toluene

### FT INRS

N° 74

[www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)

### Biotox

[www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox)

### Glossaire

## SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Baisse du nombre des spermatozoïdes, de leur mobilité et de la qualité du sperme uniquement à forte dose sans atteinte de la capacité de fertilité
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : non tératogène, variations mineures
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : Risque de fausse couche tardive, retard de croissance	Fœtotoxicité : baisse de poids
	Effet sur le développement post-natal : troubles neuro-comportementaux	Effet sur le développement post-natal : baisse du poids de naissance, retard de croissance, neurotoxicité (baisse des facultés cognitives)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Baisse de croissance pondérale

#### Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé (considéré comme non mutagène par l'UE, évaluation des risques, 2003).
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé (2003). IARC : groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (1999). EPA : groupe D, l'agent est non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (1994).
<b>Classification Reproduction</b>	UE : Cat. 3 : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement (phrase de risque R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (29 <sup>e</sup> ATP Avril 2004) (Cat. 2, phrase de risque H 361 CLP).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VLEP (8h) = 50 ppm (192mg/m <sup>3</sup> ) (valeur française).

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore, stable en conditions normales de température et pression.
	<b>Solubilité</b> : quasiment insoluble dans l'eau, miscible à de nombreux solvants organiques (acétone, oxyde de diéthyle, chloroforme, éthanol...).
	<b>Volatilité</b> : volatil (tension de vapeur de 3 kPa à 20 °C).
	<b>Autre</b> : odeur aromatique.
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 3,83 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : respiratoire, cutanée, digestive.
	<p><b>Métabolisme</b> : absorption principale et rapide par voie pulmonaire (50 à 70 %), plus lente mais totale par voie digestive. À l'état liquide, l'absorption par voie cutanée est lente chez l'homme, mais non négligeable.</p> <p>Il se distribue dans le cerveau, la moelle, le foie, les reins et les graisses où il s'accumule. Chez l'homme, le toluène est oxydé dans le foie par les monooxygénases à cytochrome P450 en alcool benzylique, benzaldéhyde pour former à 99 % de l'acide benzoïque. Une faible partie (1 %) est oxydée en ortho-, méta- et para-crésol. L'acide benzoïque se conjugue avec la glycine ou l'acide glucuronique pour former de l'acide hippurique (83-94 % des métabolites urinaires) ou du benzyglucuronide (3 à 9 % des métabolites urinaires).</p> <p>L'élimination se fait principalement par voie urinaire (80 %), alors qu'environ 20 % du toluène est éliminé dans l'air expiré sous forme inchangée.</p> <p>Le toluène passe facilement la barrière placentaire du rat (concentration dans le fœtus est environ 75 % de celle du sang maternel). Le toluène est sécrété dans le lait maternel chez la femme.</p>
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

<b>Principales données humaines</b>	Se référer aux conclusions de l'UE décrites ultérieurement.
-------------------------------------	---

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Toluene. EUR 20539 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2003 : 320 p.</p>	<p><b>Conclusions</b></p> <p>Le toluène n'entraîne pas d'effet évident sur la fertilité chez le rat. Cependant, une baisse de la numération des spermatozoïdes a été observée à 2 000 ppm (90 jours, 6 heures/jour). La DSENO relative à cet effet est de 600 ppm (Ono A, Sekita K, Ogawa Y, Hirose A et al. - Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. <i>J Environ Pathol Toxicol Oncol.</i> 1996 ; 15 (1) : 9-20). Chez l'homme, aucune étude de qualité suffisante n'a été trouvée.</p> <p>Des études présentant des cas de fortes expositions au toluène chez des femmes enceintes (toxicomanes) ont pu mettre en évidence des effets sur le développement (anomalies physiques et neurologiques) (Bukowski JA - Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. <i>Regul Toxicol Pharmacol.</i> 2001 ; 33 (2) : 147-56).</p> <p>En milieu professionnel, deux études suggèrent une association entre l'augmentation du risque d'avortement spontané et l'exposition au toluène. L'une des études n'indique pas de donnée sur les niveaux d'exposition, alors que dans la seconde étude les niveaux d'exposition étaient voisins de 88 ppm (entre 50 et 150 ppm) (Ng TP, Foo SC, Yoong T - Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. <i>Br J Ind Med.</i> 1992 ; 49 (11) : 804-08). L'étude de Ng et al. (1992) ne permet pas d'établir une relation causale entre les fausses couches tardives et l'exposition au toluène. Pour établir une relation bien définie, seule une étude prospective réalisée sur des femmes enceintes exposées à des doses similaires de toluène (88 ppm en moyenne, entre 50 et 150 ppm), équipées de systèmes de mesures individuelles d'exposition au toluène, et présentant des pertes fœtales serait nécessaire. Toutefois, à partir des données actuelles suggérant une augmentation du risque d'avortement tardif, l'exposition des femmes enceintes à ces niveaux d'exposition soulèverait un sérieux problème d'éthique. Par conséquent, les résultats de l'étude de Ng constituent l'élément de base dans la caractérisation du risque de la toxicité sur le développement chez l'homme.</p> <p>Il n'existe aucune indication sur le fait que le toluène puisse entraîner des malformations chez le rat, la souris ou le lapin.</p> <p>Les études par inhalation chez le rat ont fourni des preuves évidentes de toxicité sur le développement (faible poids à la naissance et développement d'une neurotoxicité à long terme) en absence de toxicité maternelle. Les niveaux de doses efficaces sont voisins ou supérieurs à 1 000 ppm. La DSENO faisant référence à la baisse du poids de naissance et au retard du développement post-natal est de 600 ppm (Thiel R, Chahoud I - Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure. <i>Arch Toxicol.</i> 1997 ; 71 (4) : 258-65). Aucune DSENO relative à la neurotoxicité sur le développement n'a pu être déterminée à partir des études existantes. Pour cet effet, la DMENO est de 1 200 ppm (Hass et al., 1999).</p> <p>La toxicité du toluène sur le développement a principalement été étudiée chez le rat. Néanmoins, les données bien que limitées chez la souris montrent que le toluène induit des effets similaires chez le rat et la souris, tels qu'un faible poids à la naissance, un retard du développement post-natal et des effets comportementaux. Les valeurs de DSENO et DMENO chez la souris sont du même ordre de grandeur que chez le rat. Cependant, étant donné le peu de données disponibles chez la souris, il est très difficile de déterminer l'existence d'une différence de sensibilité entre les deux espèces. Les données chez le lapin sont insuffisantes pour estimer la sensibilité de cette espèce par comparaison au rat ou à la souris.</p> <p>Les résultats observés sur les femmes enceintes toxicomanes exposées au toluène restent d'interprétation difficile dans le cadre de la caractérisation du risque, en raison d'une part des fortes doses d'expositions et d'autres limitations. Cependant, les effets du toluène sur le faible poids de naissance et les dysfonctionnements neurologiques, observés au cours du développement aussi bien chez l'homme que l'animal, attestent que le toluène est directement la cause de ces effets chez l'homme.</p> <p>En conclusion, les données limitées chez l'homme indiquent qu'il existe un risque accru d'avortement tardif à des niveaux de doses voisins de 88 ppm. Les données humaines, de même que les études</p>

	<p>réalisées chez le rat, ou encore les données plus partielles chez la souris, mettent en évidence des effets similaires sur le développement, à savoir, faible poids de naissance, retard du développement post-natal et neurotoxicité. Seules de très fortes doses d'exposition ont été examinées chez l'homme.</p> <p>La caractérisation du risque devra tenir compte des valeurs de DMENO de 88 ppm (330 mg/m<sup>3</sup>) chez l'homme et de DSENO de 600 ppm (2 250 mg/m<sup>3</sup>) chez le rat.</p>	
	<b>Études non incluses dans l'évaluation des risques de l'Union Européenne</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA - Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. <i>Reprod Toxicol.</i> 2003 ; 17 (6) : 649-58.	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle, mâle</p> <p><i>Substance</i> : toluène</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 100, 500 et 2 000 ppm (soit 0, 375, 1 875 et 7 500 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j ; 7 j/sem. ; 80 jours avant et pendant l'accouplement (générations F0 et F1)</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J1 à J20 pendant la gestation, puis J5 à J21 pendant la lactation (F1 et F2)</p> <p><i>BPL</i> : oui</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : 416</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Au cours de cette étude, les générations parentales ont été exposées soit à 100, 500 ou 2 000 ppm dans le cas où les deux sexes ont été traités, soit uniquement à 2 000 ppm lorsque seulement les mâles ou les femelles ont été traités (croisement avec des animaux non exposés au toluène).</p> <p>Le traitement n'a eu aucune incidence sur la fertilité, la capacité de reproduction, ou sur le comportement des mères avec leurs petits pendant la période de lactation chez les animaux de génération parentale ou de première génération (F1). Cependant un retard de croissance chez les petits F1 et F2 (seconde génération) a été observé dans les groupes d'animaux exposés à 2 000 ppm (deux sexes traités) et les groupes où seules les femelles ont été exposées à 2 000 ppm (mâles non exposés).</p> <p>Les césariennes réalisées au 20<sup>ème</sup> jour de gestation sur des femelles sélectionnées dans le groupe d'animaux exposés à 2 000 ppm (deux sexes) ont mis en évidence une baisse de poids des fœtus et la présence de variations squelettiques. L'exposition au toluène a également entraîné une baisse de gain pondéral des petits F1 et F2 au cours des périodes de lactation dans les deux groupes exposés à 2 000 ppm (2 sexes exposés, ou femelles uniquement). Dans les groupes où seuls les mâles ont été exposés, aucun effet sur la croissance pondérale de leur progéniture n'a été constaté.</p> <p>La valeur de DSENO chez les petits est de 500 ppm dans le cas d'une exposition maternelle, et de 2 000 ppm dans celui d'une exposition paternelle.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Saillenfait AM, Gallissot F, Sabaté JP, Bourges-Abella N et al. - Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone or in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. <i>J Appl Toxicol.</i> 1997 ; 27 (1) : 32-42.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle, mâle</p> <p><i>Substance</i> : toluène</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 500 et 1 500 ppm (0, 1 875 et 5 625 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6 à J20</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Le traitement a entraîné une baisse de croissance pondérale uniquement chez les femelles gravides exposées à la plus forte dose de 1 500 ppm.</p> <p>Le nombre d'implantations par portée ou de fœtus viables, l'incidence d'implants non viables et de résorptions sont restés constants dans les différents groupes traités ou non au toluène. Les auteurs ont uniquement mentionné une baisse de poids des fœtus chez les animaux exposés <i>in utero</i> à 1 500 ppm. Le traitement n'a eu aucune incidence sur le nombre de variations externes, viscérales ou squelettiques.</p> <p>La DSENO sur la toxicité maternelle et foetale est de 500 ppm.</p>	
<b>Autres données pertinentes</b>	Test de dominance létale négatif chez la souris.	

## COMMENTAIRES

- Des anomalies de taux hormonaux (FSH, LH et testostérone) ont été constatées dans le cadre de deux études suédoises menées en milieu professionnel. Néanmoins, les biais méthodologiques constatés dans ces études (pas de groupe témoin) et les résultats contradictoires observés dans des études plus récentes ne permettent pas d'apporter de conclusions définitives relatives aux éventuels effets du toluène sur les taux hormonaux plasmatiques.
- Chez le rat, les effets du toluène sur le comptage spermatique (baisse maximale de 30 %) sont sans conséquence sur la fertilité, en raison notamment d'une grande capacité de réserve spermatique. L'homme ne disposant pas d'une telle réserve, il n'est pas exclu que ce paramètre puisse avoir des conséquences sur la fertilité masculine. Il n'existe pas de donnée disponible chez l'homme.
- Les enfants de mères toxicomanes exposées chroniquement au toluène peuvent présenter, de manière plus ou moins marquée, un syndrome ressemblant à celui décrit dans le cas de l'alcoolisme fœtal.
- Chez l'animal, le toluène passe la barrière placentaire. Seule une étude d'exposition via le lait maternel a été réalisée chez le rat (Kostas J, Hotchin J - Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1981 ; 3 (4) : 467-69). Le manque de détails concernant les résultats, par ailleurs en contradiction avec la conclusion des auteurs, rend cette étude inexploitable.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le toluène a été testé selon des études adéquates et de bonne qualité chez le rongeur. L'une d'entre elles a mise en évidence une baisse de la numération des spermatozoïdes. Concernant l'exposition des hommes au toluène, il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la VTR fixée par l'Afsset pour la reproduction, ajustée sur la durée d'exposition professionnelle ( $5 \times 4,2 = 21 \text{ mg/m}^3$ , 5,5 ppm). Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Aucun effet n'a été mis en évidence sur la fertilité féminine, même dans l'étude de bonne qualité sur 2 générations. On peut ainsi considérer qu'en cas de difficultés à procréer chez la femme, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

### Exposition durant la grossesse

Le toluène a été testé selon des études adéquates et de bonne qualité chez l'animal, et il existe des données épidémiologiques chez l'homme. Dans les deux types d'études, des signaux d'alerte ont été détectés : augmentation des avortements tardifs, retard de croissance fœtale et retard au développement post-natal avec neurotoxicité.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme jusqu'au conceptus. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la VTR déterminée à partir d'effets sur le développement par l'OEHHA, ajustée sur le temps d'exposition professionnelle, soit  $0,3 \times 4,2 = 1,26 \text{ mg/m}^3$  (0,3 ppm, valeur arrondie). Les conditions de travail devront

être suffisamment sûres pour éviter tout risque accidentel susceptible de dépasser ces doses même sur un temps court (quelques heures). En l'absence de mesures précises d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit et ce durant toute la grossesse. Dans tous les cas, une recherche de substitution est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Si malgré tout, une exposition au-delà des valeurs tolérées se produisait durant la grossesse, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

En parallèle, l'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE\*. La valeur proposée par l'OEHHA étant plus protectrice, nous conseillons de prendre cette dernière.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée  $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$  devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

### Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés

durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 24412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autre « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail).

En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

\* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1<sup>er</sup> trimestre 2005 : 9-20.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Toluène (2005, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b>	
Risk assessment	LP2 032 (2003)
Summary risk assessment report	LP2 032 (2003)
<b>Etiquetage</b>	Non fait
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b>	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
<b>IUCLID</b>	18/02/2000
<b>TOXNET</b>	
HSDB	14/02/2003
GENE-TOX	08/04/1998
CCRIS	08/09/1994
IRIS	22/02/2001
Toxline	232 références
<b>Bases de données bibliographiques</b>	Février 2009
CINDOC	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b>	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	1998

Les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.