

Notes techniques

EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AUX HYDROCARBURES AROMATIQUES: ATTENTION AUX INTERACTIONS MÉTABOLIQUES

Le toluène et le styrène sont des solvants aromatiques, neurotoxiques et ototoxiques, utilisés en grande quantité dans l'industrie. Bien que leur utilisation soit limitée par une réglementation contraignante, celle-ci ne prend pas suffisamment en compte les éventuelles co-expositions avec d'autres solvants pouvant influencer leur métabolisme. Ces compétitions métaboliques, objet d'une étude conduite par l'INRS, posent la question de la surveillance des expositions aux hydrocarbures aromatiques et des stratégies de prélèvements à adopter. Cet article propose un éclairage sur ces interactions et les mesures de prévention préconisées pour limiter leurs effets.

BENOÎT
COSSEC,
FRÉDÉRIC
COSNIER,
BENOÎT
POUYATOS
INRS,
département
Toxicologie et
biométrie




Les solvants aromatiques dans l'industrie et les poly-expositions: cas particulier de la méthyléthylcétone (MEK)

Les poly-expositions sont omniprésentes en milieu industriel. Dans leur grande majorité, les salariés sont exposés simultanément à plusieurs substances chimiques, le plus souvent par inhalation. Ce constat est objectivé par les données extraites des bases Scola et Colchic, qui permettent, entre autres, d'identifier la nature des principaux polluants atmosphériques présents simultanément [1].

En France, l'utilisation de solvants oxygénés (52%) et hydrocarbonés (41%) est prédominante dans l'industrie. Parmi ces derniers, certains composés aromatiques, tels que le toluène et le styrène, composés

connus pour leur toxicité, sont encore massivement utilisés dans de nombreux secteurs d'activités (cf. Tableau 1). Ainsi, en 2010, plus de 205 000 salariés se déclaraient exposés au toluène, tandis que plus de 98 000 l'étaient au styrène, dont notamment 72 500 lors de la fabrication de résines polyester [2,3]. Ces deux solvants pénètrent facilement dans l'organisme par inhalation et, à un degré moindre, par voie cutanée. Après absorption, ils se distribuent dans les tissus riches en lipides et sont éliminés, après métabolisation, essentiellement dans les urines et majoritairement sous forme d'acide hippurique pour le toluène et d'acides mandélique et phénylglyoxylique pour le styrène [4,5]. La figure 1 explicite les voies majoritaires de métabolisation.

→ TABLEAU 1
VLEP, toxicité
et utilisations
du toluène,
du styrène
et de la MEK.

| COMPOSÉ | N° CAS | VLEP-8H (ppm) | PICTOGRAMMES | CONSOMMATION MONDIALE (Mtonnes) | UTILISATIONS INDUSTRIELLES |
|-------------------------|----------|----------------|---|---------------------------------|---|
| Toluène | 108-88-5 | 20 (2012) |  | 18,24 (2015) | Présent dans les peintures, vernis, colles, encres, décapants; réactif ou solvant; agent de nettoyage, d'extraction; additif de combustible. |
| Styrène | 100-42-5 | 23,3 (2016) |  | 27,98 (2005) | Réactif de matières plastiques diverses et de molécules actives. Caoutchoucs synthétiques. |
| MEK (2- butanone) | 78-93-3 | 200 (2009) |  | 2,5 (2017) | Réactif, solvant de matières plastiques. Agent de nettoyage, d'extraction; diluant; présent dans les laques, vernis, colles, adhésifs, décapants, encres. |

RÉSUMÉ

Le toluène et le styrène sont deux solvants, aux propriétés ototoxiques et neurotoxiques bien connues, toujours largement utilisés dans l'industrie. Ils peuvent facilement pénétrer dans l'organisme par contact ou inhalation avant d'être dégradés par les cytochromes P450 2E1 (CYP2E1). Or, cette voie métabolique est partagée avec d'autres composés auxquels les

salariés peuvent être également exposés, tels que les alcools et les cétones. Cet article présente les résultats d'une étude menée à l'INRS sur les interactions métaboliques entre ces deux solvants et la méthyléthylcétone (MEK), un autre solvant fréquemment rencontré dans les mêmes environnements professionnels. La MEK, lorsqu'elle est inhalée en

même temps que le toluène ou le styrène, ralentit l'élimination par l'organisme de ces deux solvants aromatiques, tout en augmentant leurs concentrations sanguines. À l'inverse, les biomarqueurs urinaires d'exposition sont peu impactés par ces compétitions métaboliques, ce qui pourrait conduire à une sous-estimation de l'imprégnation des salariés.

Exposures to aromatic hydrocarbons: beware of metabolic interactions

Toluene and styrene are two solvents with well-known ototoxic and neurotoxic properties, still widely used in industry. They can easily enter the body by contact or inhalation before being degraded by cytochrome P450 2E1 (CYP2E1). However, this metabolic pathway is shared with other compounds to which workers

can be exposed, such as alcohols and ketones. This article presents the results of a study conducted at INRS on the metabolic interactions between these two solvents and methyl ethyl ketone (MEK), another solvent frequently encountered in the same professional environments. MEK, when inhaled together with toluene

or styrene, slows the body's removal of these two aromatic solvents while increasing their blood levels. On the other hand, the urinary biomarkers of exposure are little affected by these metabolic competitions, which could lead to an underestimation of the impregnation of the employees.

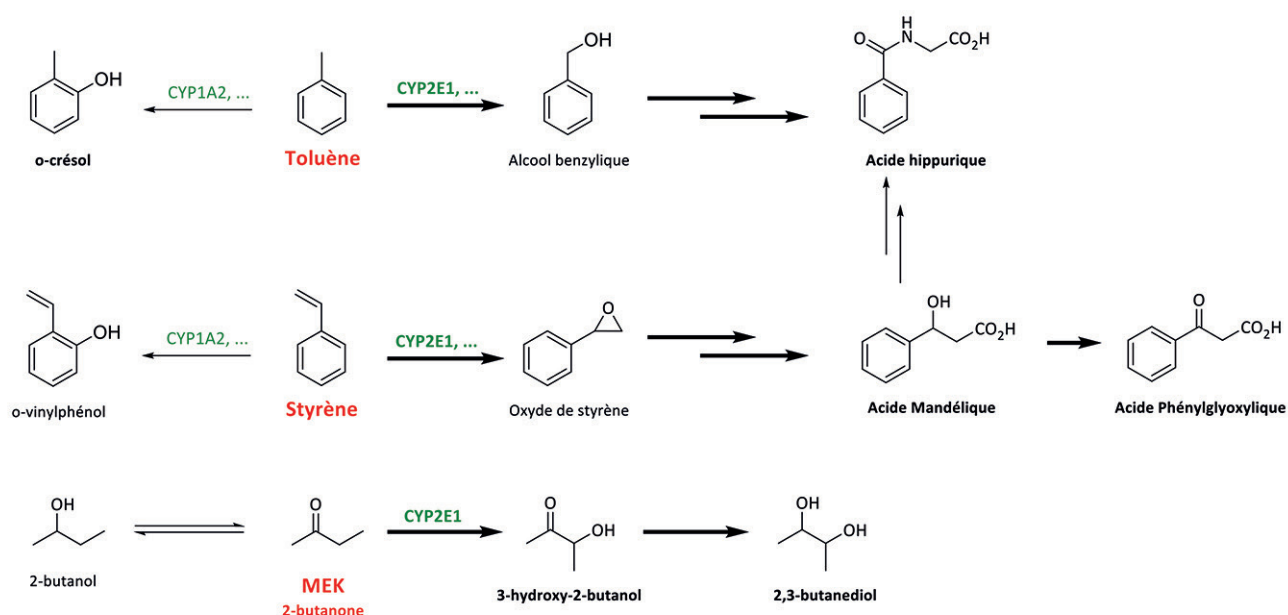
On peut noter que, quel que soit le solvant, la transformation débute dans le foie par une oxydation réalisée par des cytochromes P450 (CYP2E1 et CYP1A2 en particulier), une superfamille d'hémo-protéines mono-oxygénases.

Ces cytochromes, notamment le CYP2E1, participent également à la métabolisation d'autres substances chimiques (cf. Tableau 2), appelées xénobiotiques, auxquelles les salariés peuvent être exposés lors de leur vie professionnelle [6-9] et ceci, quelle que soit la voie d'exposition (passage percutané, ingestion ou inhalation), ou même en dehors du travail. En effet, certains composés chimiques (contenus dans des solvants de nettoyage, vernis, peintures, décapants, etc.) peuvent aussi être utilisés dans un cadre domestique. Par ailleurs, la consommation d'alcool, de tabac ou de médicaments implique également le CYP2E1 [9]. Ce partage de la voie métabolique par des composés de différentes natures peut conduire à des interactions en cas de poly-expositions. Ces interactions ont pour conséquence de modifier le devenir des substances dans l'organisme et se traduisent par des augmentations ou diminutions des concentrations sanguines des substances sous forme inchangée (molécule mère non encore métabolisée). Le plus souvent, une augmentation de la concentration sanguine en molécule mère s'accompagne d'une diminution de la concentration en métabolites urinaires, et *vice versa*.

Ainsi, l'existence d'interactions métaboliques entre des composés aromatiques (benzène, éthylbenzène, toluène, xylènes...) [10,11] ou entre des composés aromatiques et des composés d'autres familles chimiques (tels que le dichlorométhane [11], l'acétone [12] ou l'acétate d'éthyle [13] par exemple) a été mise en évidence chez le rat. Chez l'homme, quelques études ont montré que des combinaisons d'agents chimiques pouvaient également induire des interactions métaboliques [9]. Parmi elles, le mélange xylène/MEK (2-butanone) est un exemple de compétition inhibitive; cela se traduit par une augmentation de la concentration sanguine en xylène (alors que la concentration sanguine en MEK reste stable) et une diminution de la concentration urinaire en acide méthylhippurique (métabolite du xylène) [14].

La MEK est une cétone considérée comme peu ou non toxique. Par conséquent, elle est très utilisée dans l'industrie, que ce soit en tant que solvant ou bien en tant que réactif (cf. Tableau 1). Les secteurs industriels d'utilisation de la MEK recouvrent en grande partie ceux du toluène et du styrène. On les rencontre donc fréquemment ensemble dans les mêmes atmosphères de travail; ainsi, près de 70% des prélèvements atmosphériques indiquant la présence de toluène (20% dans le cas du styrène) contiennent également de la MEK. Celle-ci est rapidement absorbée par inhalation, ingestion





↑ FIGURE 1
Métabolismes
simplifiés
du toluène,
du styrène
et de la MEK.

et passage percutané. Elle est distribuée dans tout l'organisme, puis éliminée dans l'air expiré et l'urine, sous forme inchangée et sous forme de métabolites (cf. Figure 1) [15].

Par analogie avec le mélange xylène/MEK [14], et puisque le métabolisme de la MEK implique, entre autres, les CYP2E1, des interactions métaboliques entre le toluène et la MEK d'une part, et le styrène et la MEK d'autre part, paraissaient très probables. L'objectif des travaux décrits dans cet article, réalisés chez l'animal exposé à des mélanges atmosphériques de toluène (ou styrène) et de MEK, était d'en mesurer les conséquences métaboliques et d'en évaluer les risques pour la santé.

Protocoles expérimentaux mis en œuvre

Le modèle animal choisi était le rat, car sa métabolisation du styrène, du toluène ou de la MEK est très proche de celle de l'homme [4,5,15,16]. Des groupes d'animaux (8 à 12 rats par groupe) ont été

exposés 6 heures par jour à des vapeurs de toluène, de styrène ou de MEK purs, ou à différents mélanges binaires de ces composés. Les solvants aromatiques ont été générés à de « faibles » concentrations atmosphériques, tout au plus égales à 50 ppm. La concentration atmosphérique de la MEK était égale à sa valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP-8 heures) actuelle : 200 ppm. Concernant spécifiquement les mélanges avec le toluène, deux autres concentrations atmosphériques de MEK ont été testées: 20 et 1400 ppm [17, 18]. Un échantillon de sang a été prélevé en sortie d'exposition sur chaque rat, tandis que ses urines étaient collectées pendant 18 heures en cage à métabolisme.

Les différents indices biologiques d'exposition (IBE) associés à chaque substance, à savoir les molécules mères et les principaux métabolites (o-crésol pour le toluène, acides mandélique et phénylglyoxylique pour le styrène) ont été mesurés, soit dans les échantillons sanguins, soit dans les recueils urinaires (cf. Figure 1 et fiches toxicologiques correspondantes [4,5,15]).

| FAMILLE DE COMPOSÉS | EXEMPLES |
|-----------------------------|--|
| Aromatiques | Benzène, éthylbenzène, styrène, toluène, xylènes, phénol, nitrophénol, aniline, pyridine. |
| Dérivés halogénés | Chloroforme, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone, 1,1,1,2-tétrachloroéthane, 1,1,1,2-tetrafluoroéthane, 1,2-dichloropropane, dibromoéthane, chlorure de vinyle, chlorure d'éthylène, trichloréthylène, bromure de vinyle, dibromoéthylène. |
| Éthers | Diéthyléther, 2-méthoxyméthyléther, méthyl- <i>t</i> -butyléther. |
| Alcools, aldéhydes, cétones | Méthanol, éthanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, glycérol, acétone, acétaldéhyde, MEK. |
| Alcanes | Éthane, pentane, hexane. |
| Divers | Nitrosamines, uréthane, acrylonitrile, diméthylsulfoxyde, pyrazole, aminotriazole. |
| Médicaments | Acide salicylique, paracétamol, phénobarbital, caféine, felbamate, fluoxétine, sulfadiazine, dérivés du pyrazole, disulfiram, chlorméthiazole, isoniazide, malotilate, dapsone. |

→ TABLEAU 2
Xénobiotiques
métabolisés par le
CYP2E1 [5-7].

Les perturbations sanguines

Une augmentation statistiquement significative des concentrations sanguines en toluène et en styrène est mesurée en présence de MEK (cf. Figures 2A et B). Ce phénomène est d'autant plus marqué que les quantités de solvants à métaboliser sont importantes et que la composition des mélanges est déséquilibrée.

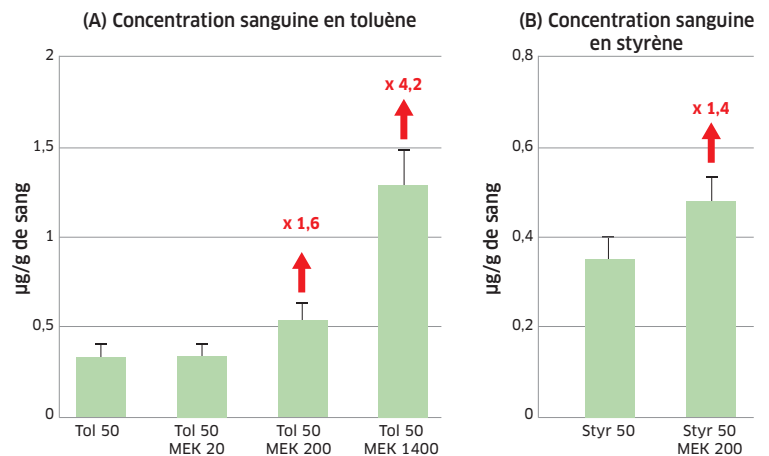
Ainsi, dans le cas des mélanges toluène/MEK (cf. Figure 2A), la concentration sanguine en toluène augmente d'autant plus que la proportion en MEK dans le mélange est élevée. Si elle n'augmente pas en présence de 20 ppm de MEK (par rapport à une exposition à 50 ppm de toluène seul), elle augmente de 62 % en présence de 200 ppm de MEK et est même multipliée par 4,2 avec une concentration atmosphérique de 1 400 ppm de MEK. Lors de l'exposition au mélange styrène à 50 ppm avec de la MEK à 200 ppm (cf. Figure 2B), la concentration sanguine en styrène augmente de 37 % par rapport à une exposition à 50 ppm de styrène seul.

Quant aux concentrations sanguines en MEK, elles sont significativement plus élevées lors de l'exposition à l'un des mélanges que lors d'une exposition à la MEK seule (+ 36 % et + 44 % pour les mélanges respectifs toluène 50 ppm / MEK 200 ppm et styrène 50 ppm / MEK 200 ppm par rapport à l'exposition MEK 200 ppm par exemple).

Les perturbations urinaires

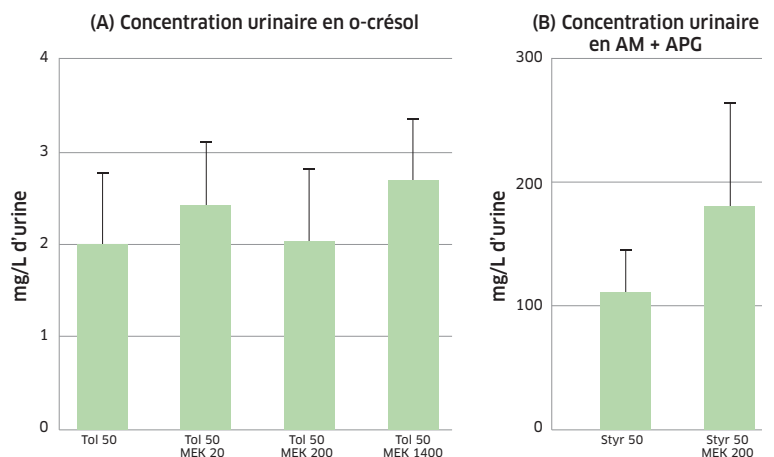
Le métabolite majoritaire issu de la voie d'oxydation du toluène par le CYP2E1 est l'acide hippurique. Sa pertinence comme indice biologique d'exposition (IBE) est discutée depuis quelques années. Il est en effet présent de façon endogène en quantités importantes dans l'urine, quantités qui ne permettent pas d'apprécier de façon satisfaisante des niveaux d'exposition en toluène inférieurs à 50 ppm [4]. Rappelons que la VLEP-8h actuelle du toluène est égale à 20 ppm. Pour des expositions à concentrations atmosphériques inférieures à 50 ppm, cet indicateur est perturbé par de fortes variations de concentration inhérentes à l'alimentation des individus, auxquelles s'ajoute sa faible spécificité; aujourd'hui on lui préfère donc l'o-crésol.

La présence de MEK (même à des concentrations atmosphériques élevées, de l'ordre de 1 400 ppm) en mélange avec le toluène est sans effet sur les concentrations urinaires en o-crésol (cf. Figure 3A). Dans le cas du mélange styrène à 50 ppm et MEK à 200 ppm (cf. Figure 3B), seule une augmentation (non statistiquement significative, en raison de la forte variabilité) de la concentration urinaire en acides mandélique et phénylglyoxylique, est mesurée par rapport à une exposition à 50 ppm de styrène uniquement.



↑ FIGURE 2

- (A) Effet de la composition des mélanges toluène (Tol)/MEK sur la concentration sanguine en toluène mesurée à l'issue d'une exposition de 6 heures.
 (B) Effet d'une co-exposition à 200 ppm de MEK sur la concentration sanguine en styrène (Styr) mesurée à l'issue d'une exposition de 6 heures.



↑ FIGURE 3

- (A) Effet de la composition des mélanges toluène (Tol)/MEK sur la concentration urinaire en o-crésol mesurée à l'issue de 18 h de collecte.
 (B) Effet d'une co-exposition à 200 ppm de MEK sur la concentration urinaire cumulée en acides phénylglyoxylique (APG) et mandélique (AM), à l'issue de 18 h de collecte.

Discussion et préconisations

Les poly-expositions toluène/MEK ou styrène/MEK correspondent à des situations fréquemment rencontrées dans l'industrie. En cas d'exposition par inhalation à l'un ou l'autre de ces mélanges (y compris à des niveaux atmosphériques autorisés), les concentrations sanguines des agents aromatiques peuvent augmenter significativement, en raison d'un phénomène de compétition métabolique. Un tel cas de figure est forcément un facteur de risque accru pour la santé des salariés exposés. En effet, pour le toluène comme pour le styrène, les effets toxiques observables, en particulier les effets neurotoxiques et ototoxiques [4, 5, 19], sont essentiellement liés aux molécules mères et non à leurs métabolites. Notons également que pour de tels composés lipophiles, un lien fort existe entre



ENCADRÉ

SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION DES SALARIÉS : ATMOSPHÉRIQUE VERSUS BIOMÉTROLOGIQUE

En cas d'exposition à un ou plusieurs polluants atmosphériques sur un lieu de travail, l'employeur est tenu de maintenir les concentrations atmosphériques moyennes journalières de ces composés, mesurées ou estimées sur une durée de 8 heures au poste de travail, inférieures à la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP-8h) définie pour chacun de ces composés. En ce sens, il s'agit de protéger les travailleurs des effets néfastes d'un agent chimique lié à l'exposition pendant la durée d'une vie de travail. Quelques règles pour fixer ces VLEP-8h sont à signaler ¹. Par exemple, les données utilisées se rapportent en général à des produits purs. De même, la voie de contamination de l'organisme étant la voie pulmonaire, elle est prépondérante dans la détermination des VLEP, bien que le passage percutané et la voie digestive soient également une réalité. Les mesures atmosphériques sont

des mesures d'ambiance de travail ; elles traduisent donc une exposition moyenne par inhalation d'un collectif. Pourtant en situation réelle, des salariés, bien que présents dans un même local et sur une même chaîne de production, ne sont pas tous nécessairement exposés de façon identique. Seule, la biométrie permet vraiment d'évaluer l'exposition interne (ou imprégnation) d'un salarié. Deux types d'indicateurs biologiques d'exposition (IBE) sont généralement utilisés pour déterminer les niveaux d'exposition individuels des salariés au poste de travail :

- la concentration sanguine de la substance non métabolisée (molécule mère) ;
- la concentration urinaire d'un ou plusieurs métabolites spécifiques, composés chimiques pour lesquels il aura été montré expérimentalement qu'ils étaient bien corrélés à la concentration atmosphérique de la molécule mère.

La mesure d'un IBE doit être réalisée à un moment de prélèvement adapté à la cinétique d'élimination de la molécule. Cela peut être en fin de poste, au début du poste suivant, ou encore en fin de semaine par exemple. De plus amples informations sur les métabolites et les IBE des molécules évoquées sont consultables à la fois sur le site web INRS (www.inrs.fr), dans la rubrique « Fiches toxicologiques » et d'autre part, dans la base Boto, qui est un guide pratique à destination des médecins du travail inventoriant les dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques.)

1. Pour en savoir plus :
 • Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. INRS, coll. Aide-mémoire technique ED 984, 2016.
 • Valeurs limites d'exposition pour la prévention des risques chimiques. INRS, coll. Aide-mémoire technique ED 6254, 2016.
 Accessibles sur : www.inrs.fr

les concentrations cérébrales et les concentrations sanguines. Ainsi, toute augmentation de la concentration sanguine, ou toute persistance accrue de ces composés dans l'organisme, est susceptible d'exacerber leur toxicité.

Par ailleurs, les indicateurs biologiques sanguins et urinaires ne sont pas forcément corrélés, ce qui rend les résultats de la surveillance biologique des poly-expositions difficiles à interpréter. De fait, une augmentation de la concentration sanguine en toluène (ou en styrène) n'induit pas forcément une augmentation de la concentration urinaire de ses métabolites. Les effets de telles poly-expositions pourraient donc être sous-estimés chez l'homme.

Cette donnée est d'autant plus inquiétante qu'une carrière professionnelle peut s'étendre sur une quarantaine d'années. Pour pouvoir prendre les mesures de prévention adéquates, un examen approfondi des différents processus industriels auxquels sont exposés les salariés devrait être entrepris par les services de santé au travail, dès qu'un usage de MEK est identifié ou envisagé. La détermination de la composition exacte des atmosphères auxquelles les salariés sont confrontés est requise. Une attention particulière doit être portée aux mélanges avec des concentrations atmosphériques très déséquilibrées (surtout lorsque la

MEK est majoritaire, ce qui est le plus souvent le cas), les travaux réalisés montrant que le risque est accru dans de telles situations. Il est évident que les expositions à la MEK par voie cutanée, voire par ingestion, éminemment dépendantes des situations de travail rencontrées par le salarié lors de son activité, devront être neutralisées.

Afin d'aider les préventeurs de terrain à évaluer les risques liés à la combinaison d'expositions d'agents chimiques, l'INRS met à leur disposition l'outil Mixie¹ qui permet, à partir de mesures de concentrations atmosphériques, d'évaluer le potentiel additif ou non des substances chimiques et de situer les niveaux d'exposition cumulés, par rapport aux valeurs limites d'exposition professionnelle [1].

Si la suppression du risque chimique, ou sa réduction par substitution, ne sont pas possibles, la mise en place systématique de protections collectives (dispositifs de captage ou aérauliques au plus près des sources d'émissions) et individuelles (masque, lunettes, écrans faciaux, combinaisons de type 4 et gants parfaitement adaptés) devient alors préalable à toute action de prévention. En cas d'usage d'équipements de protection individuelle (EPI) [20-23], l'utilisation de masques anti-poussières doit être exclue, au profit d'EPI appropriés et munis de cartouches types A2P3 ou AXP2 adaptés au risque

chimique [24, 25]. De surcroît, les EPI doivent être conservés, entre chaque usage, dans des locaux non pollués, et les cartouches seront à renouveler avant saturation. Pour les lieux très pollués, des cagoules à adduction d'air ou à ventilation assistée paraissent indispensables. Le choix des gants doit être fait en adéquation avec les pollutions rencontrées. Seront exclus les gants à usage unique en nitrile et en latex, dont la matière n'est ni résistante, ni adaptée [23]. Ils seront vérifiés visuellement par le salarié avant chaque usage. Tout gant souillé devra être retiré après utilisation, de façon adéquate, afin d'éviter tout contact avec une quelconque partie du corps. Une formation de l'ensemble des salariés sur les dangers des produits manipulés, et les mesures de prévention à respecter, doit être régulièrement réalisée au sein de l'entreprise. Les salariés, mais aussi les SST (sauveteurs secouristes du travail), devraient également être sensibilisés au fait que les perturbations métaboliques ne s'arrêtent pas au seuil de l'entreprise. En effet, les traitements médicamenteux qu'ils

prennent en dehors de leur travail, ainsi que leurs habitudes de vie (alimentation, consommation d'alcool, usage de tabac ou de produits associés...) peuvent également influencer l'action, dans leur organisme, des substances qu'ils manipulent [6, 9, 26, 27].

Enfin, il serait sans doute souhaitable que les instances en charge de légiférer ou de déterminer les VLEP s'assurent que les facteurs de sécurité associés au calcul de ces VLEP prennent bien en compte les risques inhérents aux poly-expositions.

Pour conclure, un solvant de faible toxicité et qui ne présente pas de dangerosité notoire lorsqu'il est manipulé seul, peut s'avérer délétère en exacerbant la toxicité d'autres composés, et ceci lors d'expositions multiples, même à des faibles doses. Aussi, dans de telles circonstances, les risques encourus par les salariés doivent être évalués et prévenus, en prenant en compte les connaissances sur les effets probables d'une poly-exposition ainsi que l'état des techniques susceptibles d'être mises en œuvre. ●

1. Voir : www.inrs.fr/publications/outils/mixie/calculateur.html

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CLERC F., BERTRAND N., LA ROCCA B. – Taking multiple exposures into account can improve assessment of chemical risks. *Ann. Work Expo. Health*, 2017, 62(1), pp. 53-61.
- [2] *Enquête SUMER 2010, Synthèse.Stat'. Les expositions aux risques professionnels : Les produits chimiques*. 26/06/2015.
- [3] BERTRAND N., CLERC F. – Panorama des expositions professionnelles à des composés organiques volatils entre 2003 et 2010. *Hygiène et Sécurité du Travail*, 2011, 225, ND 2349. Accessible sur : www.hst.fr
- [4] *Toluène*. INRS, coll. Fiches toxicologiques, FT 74. Accessible sur : www.inrs.fr.
- [5] *Styrène*. INRS, coll. Fiches toxicologiques, FT 72. Accessible sur : www.inrs.fr.
- [6] BOLT H.M., ROOS P.H., THEIR R. – The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2003, 76, pp. 174-185.
- [7] GUENGERICH F.P., KIM D.H., IWASAKI M. – Role of human cytochrome P4502E1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.*, 1991, 4, pp. 168-179.
- [8] TANAKA E., TERADA M., MISAWA S. – Cytochrome P450 2E1: its clinical and toxicological role. *J. Clin. Pharm. Thera.*, 2000, 25, pp. 165-175.
- [9] LÖF A., JOHANSON G. – Toxicokinetic of organic solvents: A review of modifying factors. *Cr. Rev. Toxicol.*, 1998, 28(6), pp. 571- 650.
- [10] TARDIF R., PLAA G.L., BRODEUR J. – Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on the biological monitoring of exposure to these solvents in rats. *Can. J. Physio. Pharmacol.*, 1992, 70(3), pp. 385-393.
- [11] HADDAD S., CHAREST-TARDIF G. ET AL. – Validation of a physiological modeling framework for simulating the toxicokinetics of chemicals in mixtures. *Toxicol Appl. Pharmacol.*, 2000, 167, pp. 109-209.
- [12] VODICKOVA L., FRANTIK E. ET AL. – Neurotropic effects and blood levels of solvents at combined exposures: binary mixtures of toluene, o-xylene and acetone in rats and mice. *Cent. Eur. J. Public Health*, 1995, 32(2), pp. 57-64.
- [13] FREUNDT K.J., ROMER K.G. ET AL. – Decrease of inhaled toluene, ethyl benzene, m-xylene, or mesitylene in rat blood after combined exposure to ethyl acetate. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1989, 42(4), pp. 495-498.
- [14] LIIRA J., RIIHIMÄKI V. ET AL. – Coexposure of man to m-xylene and methyl ethyl ketone: kinetics and metabolism. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1988, 14, pp. 322-327.
- [15] *Butanone (Méthyléthylcétone)*. INRS, coll. Fiche toxicologique, FT 14. accessible sur : www.inrs.fr.
- [16] COSNIER F., GROSSMANN S. ET AL. – Metabolism of inhaled methylethylketone in rats. *Drug Chem. Toxicol.*, 2018, 41(1), pp. 42-50.
- [17] COSNIER F., NUNGE H. ET AL. – Impact of co-exposure on toluene biomarkers in rats. *Xenobiotica*, 2014, 44, pp. 217-228.
- [18] COSNIER F., NUNGE H. ET AL. – Toluene and methylethylketone: effect of combined exposure on their metabolism. *Xenobiotica*, 2018, 48(7), pp. 684-694.
- [19] CAMPO P., MORATA T., HONG O. – Chemical exposure and hearing loss. *Disease-a-Month*, 2013, 59, pp. 119-138.
- [20] *Les équipements de protection individuelle (EPI). Règles d'utilisation*. INRS, ED6077. Accessible sur : www.inrs.fr.
- [21] BALTU I., CHAPOUTHIER E. – Les équipements de protection individuelle (EPI). *Hygiène et Sécurité au Travail*, 2016, 244, pp. 18-19. Accessible sur : www.hst.fr.
- [22] *EPI: le nouveau règlement européen est publié*. INRS. Accessible sur : www.inrs.fr.
- [23] *ProtecPo aide au choix des protections cutanées*. INRS, 2019. Accessible sur : www.inrs.fr
- [24] *Les appareils de protection respiratoire. Choix et utilisation*. INRS, ED6106. Accessible sur : www.inrs.fr
- [25] *Premedia estime la durée de vie des masques de protection respiratoire. Aide à l'évaluation du fonctionnement des cartouches utilisées dans les APR*. INRS, 2013. Accessible sur : www.inrs.fr.
- [26] DENNISON J.E., BIGELOW P.L., ANDERSEN M.E. – Occupational exposure limits in the context of solvent mixtures, consumption of ethanol, and target tissue dose. *Toxicol. Ind. Health*, 2004, 20, pp. 165-175.
- [27] MESKAR A., PLEE-GAUTIER E. ET AL. – Interaction alcool-xénobiotiques. Rôle du cytochrome P450 2E1. *Pathol. Biol.*, 2001, 49, pp. 696-702.