

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Profil toxicologique du toluène

(n° CAS 108-88-3)

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique



Profil toxicologique du toluène

(n° CAS 108-88-3)

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

Profil toxicologique
Toluène (n°CAS 108-88-3)

Saisine n°2009-SA-0331

RAPPORT
d'expertise collective

Comité d'experts spécialisés
« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Groupe de travail
« Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 »

Avril 2012

Mots clés

Toluène, effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence

Présentation des intervenants

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

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATÉGORIE 3 »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

M. Luc Belzunces – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16 février 2013*

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1. *Démission le 16 octobre 2013.*

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme. Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche - INSERM

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 22 janvier 2013*

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Président

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

Vice-Président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique – Anses

Contribution scientifique

M. Laurent BODIN – Chef de projet scientifique – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique – Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	Erreur ! Signet non défini.
Abréviations	7
Liste des tableaux	8
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	9
2 Identification de la substance.....	10
2.1 Généralités	10
2.2 Propriétés chimiques	10
2.3 Réglementation et classification	10
3 Valeurs toxicologiques de référence existantes.....	12
4 Evaluations européennes ou internationales	14
5 Toxicocinétique	15
6 Toxicité	16
6.1 Toxicité sur la reproduction et le développement	16
6.1.1 Données animales	16
6.1.2 Données humaines	19
6.2 Toxicité aiguë	20
6.3 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques	21
6.3.1 Données animales	21
6.3.2 Données humaines	21
6.4 Toxicité chronique	21
6.4.1 Données animales	21
6.4.2 Données humaines	21
6.5 Cancérogénicité	22
6.6 Autres données	22
6.6.1 Sensibilisation	22
6.6.2 Génotoxicité	22
6.7 Mécanisme d'action	22
6.8 Résumé des effets observés	24
7 Conclusion	26
8 Bibliographie	27
ANNEXES	29
Annexe :	30

Abréviations

BMD :	Benchmark dose
IARC:	International Agency for Research on Cancer
GT :	Groupe de travail
LOAEL:	Lowest observed adverse effect level
NOAEL:	No observed adverse effect level
OMS :	Organisation mondiale de la santé
RfD :	Dose de référence
UF :	Uncertainty factor (facteur d'incertitude)
U.S EPA :	United States Environmental Protection Agency
VTR :	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance _____	10
Tableau 2 : Propriétés physicochimiques _____	10
Tableau III Tableau récapitulatif des NOAEL/LOAEL issues de données expérimentales _____	19
Tableau IV Tableau récapitulatif des NOAEL/LOAEL issues de données chez l'Homme _____	20

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

Afin d'évaluer la toxicité de cette substance, notamment sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine, l'Anses a conduit une recherche bibliographique (cf. Annexe II, liste des sites consultés).

Les articles répertoriés ont été répartis de la manière suivante :

- articles rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des études de cas chez l'homme : « données humaines »
- articles rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire et apportant des informations sur les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine (par exemple, études de reprotoxicité, de toxicité chronique ou subchronique, de cancérogenèse) : « étude *in vivo* »
- articles rapportant les résultats d'études *in vitro* (modèles cellulaires, organotypiques...) ou *in silico* (QSAR...) susceptibles d'apporter des informations sur le mécanisme d'action de la substance en lien avec les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine : « étude *in vitro* »

Les rapports d'« études *in vivo* » ont été analysés selon une grille de lecture commune préalablement établie et validée par le groupe de travail.

2 Identification de la substance

2.1 Généralités

Tableau 1 : Identification de la substance

N° CAS	108-88-3
Etiquetage CE	R 63, risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant
Noms français	toluène
Nom chimique mentionné à l'annexe I	Méthylbenzene, phénylmethane
Nom commercial	toluène
Formule chimique	C7H8, C6H5CH3
Structure	Liquide à 20°C

2.2 Propriétés chimiques

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques

Poids moléculaire	92,14 g/mol
Point d'ébullition (°C)	110,6
Densité	0,8669
Densité de vapeur	3,2
Tension de vapeur	28,5.10 ⁻³ .à 20 .C (N/m)
logKow	2,69 à 20° .C

2.3 Réglementation et classification

Classification :

Le toluène est classé reprotoxique de catégorie 2 par l'union européenne (classification révisée, 30^{ème} ATP), en raison d'effets nocifs pendant la grossesse.

Phrases de risque : R 63, risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ; R 11 (facilement inflammable), R 38 (irritant pour la peau), R 48/20 (nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation), R 65 (nocif : peut provoquer une atteinte des poumons en cas d'ingestion), R 67 (l'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges).

Rang ATP : 29

Inscription EINECS ou ELINCS : 203-625-9

3 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Nom de l'organisme	AFSSET	ANSES	US EPA/IRIS	ATSDR		Santé Canada*	RIVM	OMS
Type de VTR	reprotoxique	chronique	RfD	MRL	MRL	DJA (LSIP 1)	TDI	TDI
Valeur numérique	5 mg/m ³	3 mg/m ³	0,08 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,8 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1,25 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,223 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,223 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Durée d'exposition	Aiguë	chronique	Chronique	Aiguë	Subchronique	Chronique	Chronique	Chronique
Année construction	2009	2011	2005	2000	2000	1992	2001	2004
Effet critique	Diminution du poids de la progéniture	Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs)	Augmentation poids relatif des reins ¹	Neurotoxicité chez le rat (potentiels évoqués)	Neurotoxicité (↗ des neurotransmetteurs dans cerveau)	Réduction du poids du corps chez la souris	Choix de la VTR de l'OMS	Effets hépatotoxiques
Doses critiques	LOAEL=7500mg.m ⁻³ NOAEL=1875mg.m ⁻³	NOAEC = 123 mg.m ⁻³ (32 ppm)	NOAEL 223 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ LOAEL 446 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ BMD 431 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ BMDL 238 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	LOAEL 250 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	LOAEL 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	NOAEL 375 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹		LOAEL 312 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Ajustements	<u>Ajustement temporel</u> 1875mg.m ⁻³ x 6h/24h	<u>Ajustement temporel</u> 123mg.m ⁻³ x 5j/7j x 8h/24h				<u>Ajustement temporel</u> 375 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ x 6,5h/24h x5j/7j <u>Ajustement allométrique</u> x 0,043 m ³ /j (volume d'air souris) /0,025 kg (poids corporel)		<u>Ajustement temporel</u> 312 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ x 5j/7j

						souris)		
UF	100 UF _A 10 UF _H 10	10 UF _H 10	3000 UF _A 10 UF _H 10 UFs 10 UF _D 3	300 UFA 10 UFH 10 UFL 3	300 UF _A 10 UF _H 10 UF _L 3	100 UF _A 10 UF _H 10		1000 UF _A 10 UF _H 10 UF _{L/S} 10
Espèces testées	Rat	Homme (travailleurs)	Rat	Rat Long-Evans	Souris CD1	Souris		Souris
Etude clé	Roberts <i>et al.</i> , 2003	Zavallic <i>et al.</i> , 1998	NTP, 1990	Dyer <i>et al.</i> , 1988	Hsieh <i>et al.</i> 1990b	NTP, 1990	NTP, 1990	NTP, 1990
Niveau de confiance	fort	moyen	Moyen	-	-	Faible	Elevé	-

¹ Effet précurseur de la toxicité rénal aux fortes doses.

* VTR Santé Canada (contaminants environnementaux) = 0,22 mg.kg⁻¹.j⁻¹ basé sur étude du NTP 1990 (NOAEL 223 mg/kg/j, LOAEL 446 mg/kg/j, UF 1000 (UFA, UFH, UFS), 1996

4 Evaluations européennes ou internationales

Le Risk Assessment Report (RAR) de la communauté européenne conclue que des données chez l'Homme, mêmes limitées, indiquent un risque d'avortement spontanée à des concentrations proches de 330 mg.m^{-3} (étude de Ng et al. 1992). Des effets sur le développement ont également été observés chez l'Homme, le rat et la souris (diminution du poids à la naissance...). Le RAR retient un LOAEC de 88 ppm chez l'homme soit 330 mg.m^{-3} (étude de Ng et al. 1992) ainsi qu'un NOAEC de 600 ppm soit 2250 mg.m^{-3} (étude de Thiel et Chahoud, 1997) pour la caractérisation du risque.

Santé Canada estime que le toluène n'est pas considéré comme un produit posant un risque pour l'appareil reproducteur mâle ou femelle.

L'ATSDR a basé sa VTR chronique sur des effets neurologiques (dysfonctionnements de la vision des couleurs). L'étude de Zavalic *et al.* (1998) a été choisie comme étude clé.

L'OMS a basé sa valeur sur des effets neurologiques (diminution des performances à des tests neurocomportementaux) [OMS, 2000]. Les effets neurotoxiques observés chez l'homme sont soutenus par ceux observés chez l'animal.

La VTR de l'US EPA est basée sur 10 études épidémiologiques (type exposé / non exposé, en milieu professionnel) mettant en évidence des effets neurologiques (troubles de la vision, altérations de l'audition, etc.). Sur l'ensemble des études ayant mis en évidence des effets neurologiques, seules 10 études ont été sélectionnées en se basant sur différents critères : l'utilisation de tests acceptés pour les effets neurologiques, une durée d'exposition chronique, l'inclusion de mesures d'exposition, la comparaison à un groupe témoin et l'absence de co-exposition connue à d'autres solvants.

Le SCCP (scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers) a évalué en 2006 et en 2008 le risque d'utilisation du toluène dans les produits cosmétiques. Le comité se base sur les rapports de l'union européenne ainsi que celui de l'US EPA (précédemment cité). Les études citées dans ces rapports relatives à la toxicité sur la reproduction, le développement, la neurotoxicité sont décrites plus loin.

Le SCCP (2006, 2008) estime que l'exposition cutanée n'est pas pertinente à considérer dans l'évaluation de risque. D'une part, il rappelle que l'absorption cutanée du toluène est négligeable, et d'autre part que le toluène est en contact avec la kératine de l'ongle, ce qui rend l'absorption unguéale nulle.

Pour son évaluation de risque, le SCCP (2006, 2008) reprend celle réalisée par le Risk Assessment Report, estimant que les expositions retrouvées lors de l'utilisation de produits de manucure sont du même ordre de grandeurs que celle retrouvée chez les consommateurs.

5 Toxicocinétique

Chez l'homme, la principale voie d'exposition est l'inhalation pour laquelle l'absorption est d'environ 50 % (proportionnelle à la ventilation pulmonaire). L'absorption par voie orale est de 100 % [Baelum *et al.*, 1985]. Le toluène se distribue dans les tissus adipeux mais il est également retrouvé dans de nombreux organes. Il est métabolisé en acide benzoïque puis en acide hippurique au niveau hépatique. Une voie secondaire de métabolisation hépatique conduit à la formation de crésols. Chez l'homme comme chez l'animal, le toluène est majoritairement éliminé dans les urines, principalement sous forme de métabolites, et pour une moindre part au niveau pulmonaire sous forme inchangée.

Environ 7 à 20 % du toluène inhalé sont ainsi éliminés inchangés dans l'air expiré, tandis que 60 à 80 % sont métabolisés dans le foie pour former de l'alcool benzylique, acide benzoïque puis conjugaison à la glycine pour former de l'acide hippurique; une très faible part (< 1 %) est métabolisée en ortho, méta et paracrésol. Des métabolites mineurs (acides S-benzylmercapturique et S-p-toluylmercapturique) sont également formés et éliminés dans les urines avec une demi-vie d'environ 10 heures. L'acide hippurique est éliminé dans les urines, 65 % dans les 4 premières heures et 80 % dans les 20 heures; son élimination est totale en 24 heures (demi-vie d'élimination de 3 heures environ). L'ortho-crésol (moins de 1 % de la quantité absorbée) est éliminé dans les urines avec une demi-vie d'élimination triphasique : 2 minutes, 33 minutes et 4 heures. Le toluène libre urinaire représenterait moins de 0,06 % du toluène absorbé (Fiche technique 74, INRS).

Chez l'animal, l'absorption du toluène est complète pour des expositions par voie orale. Par inhalation, le taux d'absorption est variable en fonction du niveau de ventilation (environ 90 %).

Le métabolisme est identique à celui de l'Homme. Le toluène passe la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel chez l'Homme comme chez l'animal.

Le toluène gazeux est faiblement absorbé par la peau. Cependant, il existe des situations professionnelles impliquant l'exposition cutanée au toluène liquide et pour lesquelles l'absorption cutanée n'est pas négligeable.

Une étude a été conduite chez des volontaires portant une protection respiratoire et exposés au toluène sous forme de vapeurs à 2250 mg.m^{-3} pendant 3 heures (Riihimäki et Pfäffli, 1978). Les auteurs ont estimé, en mesurant le toluène exhalé inchangé, que la part de l'absorption cutanée représentait 1% de l'absorption pulmonaire théorique. Ce résultat est confirmé dans une étude plus récente portant sur des volontaires exposés au toluène au niveau du bras, sous forme de vapeurs (Kezic *et al.* 2000). Dans cette étude, l'absorption cutanée représenterait 0,8% de l'absorption pulmonaire déterminée préalablement et la constante de perméabilité cutanée est égale à $0,14 \text{ cm.h}^{-1}$.

Dans une étude assez récente, Kezic *et al.* (2001) déterminent que la constante d'absorption cutanée du toluène pur appliqué sur 27 cm^2 de la face interne de l'avant-bras pendant 3 minutes serait égale à $1,2 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$ ($223 \text{ nmol.cm}^{-2}.\text{min}^{-1}$). La différence avec des résultats plus anciens présentant une constante plus élevée pourrait s'expliquer par l'altération de la peau par le toluène lui-même.

6 Toxicité

Le toluène ayant fait l'objet de construction par l'Agence d'une VTR reprotoxique et d'une VTR pour les effets chroniques, le détail des données de toxicité figure dans les rapports correspondants : Elaboration de VTR fondées sur les effets reprotoxiques, Afsset, avril 2010 et Valeur Toxicologique de référence par inhalation du toluène, Anses, juin 2011. Seuls des résumés succints sont repris dans cette fiche. Une analyse des publications postérieures à ces rapports a permis d'identifier de nouvelles études qui sont intégrées dans cette fiche.

6.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

Le toluène est classé reprotoxique de catégorie 3 par l'union européenne (classification révisée, 30^{ème} ATP), en raison d'effets nocifs pendant la grossesse. Chez l'homme, il induirait des effets sur la fertilité et la reproduction pour des niveaux d'exposition professionnels situés entre 50 et 150 ppm (191,5 et 574,5 mg.m⁻³) (INERIS, 2005 ; UE RAR, 2003), ce qui est confirmé chez l'animal.

L'Afsset a élaboré en 2009 une VTR respiratoire aiguë spécifique aux effets sur le développement (diminution du poids de la progéniture) de 5 mg.m⁻³ à partir d'une étude sur 2 générations chez le rat (Afsset, 2009 ; Roberts *et al.*, 2003).

6.1.1 Données animales

Etudes de développement prénatal

Etude de Roberts *et al.* 2007 :

Cette étude a été réalisée chez des rates Sprague-Dawley exposées pendant la gestation du 6^{ème} au 15^{ème} jour, 6 heures par jour, à 0 – 938 – 2812 – 5625 et 11250 mg.m⁻³. Les auteurs concluent à l'absence d'effets significatifs sur la progéniture à 2812 mg.m⁻³. Un NOAEL a été proposé à 2812 mg.m⁻³ sur la base de l'observation d'une diminution du poids des fœtus et des retards d'ossification à 5625 mg.m⁻³. Les effets sur les mères sont observés pour des doses de 5625 et 11250 mg.m⁻³ (diminution du gain de poids corporel pour la dose la plus élevée, ataxie).

Etude de Thiel et Chahoud, 1997 :

Cette étude a été réalisée chez des rates Wistar qui ont été exposées du 9^{ème} au 21^{ème} jour de la gestation, 6 heures par jour à 0 – 1130 – 2300 – 3800 et 4560 mg.m⁻³. A partir de 3800 mg.m⁻³, une diminution du poids corporel à la naissance et un retard d'ouverture vaginale d'au moins 5 jours ont été rapportés. On note également une augmentation de la mortalité post-natale avant le sevrage à 4560 mg.m⁻³. Un NOAEL a été proposé à 2300 mg.m⁻³. Une diminution du poids corporel maternel est également rapportée à 3800 et 4560 mg.m⁻³, mais de façon non statistiquement significative.

Etude de Saillenfait *et al.*, 2007 :

Des lots de 20-22 rats femelles gestantes Sprague-Dawley ont été exposés à 0, 500 et 1500 ppm (0 – 1875 – 5625 mg.m⁻³) de toluène, 6h/j pendant la gestation du 6^{ème} au 20^{ème} jour,. Des signes évidents de toxicité maternelle (diminution du poids et de la consommation de nourriture) et une réduction du poids fœtal (4 % par rapport aux témoins) ont été observés à 1500 ppm mais pas d'effet tératogène, ni d'augmentation de la mortalité embryo/fœtale après administration par inhalation jusqu'à des concentrations provoquant clairement une toxicité maternelle. Le toluène à 1875 mg.m⁻³ (500 ppm) n'a pas provoqué d'effet toxique maternel ou de toxicité embryo/fœtale.

Etudes de fertilité

Etude de Ono *et al.* 1996:

Cette étude a mis en évidence des effets sur la fertilité chez le rat mâle exposé au toluène à 2250 et 7500 mg.m⁻³ : des rats Sprague-Dawley ont été exposés 60 jours (mâles) et 14 jours (femelles) avant l'accouplement puis jusqu'au 7^{ème} jour de gestation pour les femelles. Seule une diminution des poids relatifs et absolus des épидидymes et une diminution du nombre de spermatozoïdes de 20 à 25 % ont été mises en évidence à 7500 mg.m⁻³ niveau des épидидymes, sans altération histopathologique ni modification du nombre des cellules spermatogéniques (spermatogonie, spermatocyte I, et spermatogonies). Un NOAEL a été identifié à 2250 mg.m⁻³.

Etudes sur plusieurs générations

Etude de Roberts *et al.* 2003 :

Cette étude a investigué les effets liés à une exposition au toluène sur plusieurs générations. Des rats Sprague Dawley Crl:CD[SD]BR ont été exposés à 0 – 375 – 1875 et 7500 mg.m⁻³ par inhalation. Les mâles et les femelles de la première génération (parent, F0) ont été exposés 80 jours avant l'accouplement puis 15 jours pendant la période de l'accouplement, 6 heures par jour et 7 jours par semaine. Les femelles F0 gestantes ont ensuite été exposées de GD1¹ à GD20 puis la progéniture de PND²5 à PND21. La génération F1 sélectionnée pour être mise à la reproduction a été exposée sur le même schéma. Un autre schéma expérimental a consisté à exposer soit les mâles, soit les femelles à 0 et 7500 mg.m⁻³ et à les accoupler avec des animaux non exposés. Les résultats montrent que le poids moyen de la génération F1, chez les mâles comme les femelles, est significativement diminué à 7500 mg.m⁻³ chez les ratons issus de deux parents exposés (p<0,01) ou issus d'une mère exposée (p<0,05), mais pas lorsque seul le père était exposé. La fertilité et les performances reproductives n'ont pas été affectées. Le poids a été mesuré pendant la période de lactation à LD1, LD4, LD14 et LD21. Dès le premier jour (LD1), et pour la plus forte dose (7500 mg.m⁻³) le poids des ratons est diminué (5,7 ou 5,9 *versus* 6,5 g pour les mâles, 5,3 ou 5,5 *versus* 6 g pour les femelles par rapport aux non exposés). L'effet retenu est la diminution du poids des petits pour les générations F1 et F2. Le NOAEL a été identifié à 1875 mg.m⁻³ en l'absence de toxicité maternelle.

Etudes réalisées avec des fortes doses d'expositions rencontrées suite à l'abus de solvants (reniflement de colle):

Dans l'étude de Bowen *et al.*, 2009, des rattes gestantes Sprague Dawley ont été exposées durant 30 minutes, 2 fois par jour, du jour de gestation GD8 à GD20, aux concentrations de 0, 30 000 mg/m³, 45 000 mg/m³ et 60 000 mg/m³. Des malformations squelettiques et des tissus mous ainsi qu'une diminution du poids des fœtus ont été observés à partir de la première concentration testée. Aucune toxicité maternelle n'a été reportée dans cette étude. Des cas de cryptochordies sont observés chez 0/33, 1/36, 5/33, 5/36 fœtus aux concentrations de 0, 30 000 mg/m³, 45 000 mg/m³ et 60 000 mg/m³ respectivement. Il n'est cependant pas fait mention de la répartition des cas de cryptochordie parmi les portées examinées.

Dans l'étude de Gotohda *et al.* (2005), des rats mâles Wistars (âge non précisé), ont été exposés à 5625 mg.m⁻³ de toluène 4 heures par jours pendant 7 jours. Les auteurs rapportent une

¹ GD, jour de gestation,

² PND, jour après la naissance

hypertrophie des glandes corticosurrénales et suspectent donc une action du toluène sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui serait à l'origine de cet hypertrophie (du fait de l'augmentation en hormone corticotrope ou ACTH).

Dans l'étude de Yilmaz et al., des rats mâles adultes Wistars (10 animaux/groupe) ont été exposés 2 heures par jour durant 15 et 30 jours respectivement, à un mélange de solvant contenant du toluène en concentration majoritaire (66%). La concentration de toluène administrée correspondait à 11 250 mg/m³ (Yilmaz et al., 2001). Une diminution de la LH et de la testostérone sériques a été observée après 15 jours de traitement (diminution de 0.77 ± 0.07 ng.ml⁻¹). Cependant, après 30 jours d'exposition, seule la diminution de LH sérique restait significative.

Dans une autre étude de Yilmaz et al., des rats mâles adultes Wistars (8 animaux/groupe) ont été exposés à un mélange de solvants contenant du toluène en concentration majoritaire (66%) qui correspondait à 5625 mg/m³ (Yilmaz et al., 2006). Les auteurs ont décrit une diminution de la testostérone sérique qui a été confirmée à 15 et 30 jours de traitement avec une réversibilité après 15 jours de période de récupération.

Les auteurs décrivent également une diminution des diamètres des tubes séminifères également à 15 et 30 jours de traitement avec une réversibilité après 15 jours de période de récupération.

Selon les auteurs, l'exposition à ce mélange, qui a été ajusté pour obtenir (5625 mg/m³) 1500 ppm de toluène, entraîne une diminution de la synthèse et de la sécrétion de testostérone par action directe et réversible sur les cellules de Leydig.

Cependant, l'effet des autres constituants du solvant utilisé (acétone 20%, isobutyl acétate 10%, butyl glycol 3% et isobutanol 1%) n'a pas été exploré ni discuté par les auteurs.

Tableau III Tableau récapitulatif des NOAEL/LOAEL issues de données expérimentales

NOAEL/LOAEL	Voie d'exposition/ espèce ³	Effet observé, type d'étude ⁴
LOAEL <i>dvpt in-utero</i>	30 000 mg/m ³ , voie respiratoire, rat SD	malformations squelettiques et des tissus mous, diminution du poids des foetus, étude réalisée pendant la gestation de J8 à J20, Bowen et al. 2009.
NOAEL <i>post-natale précoce</i>	1875 mg/m ³ , voie respiratoire, rat SD	diminution du poids de la progéniture (génération F1), étude sur 2 générations (6 heures/jour, 7 jours par semaine), Roberts et al. 2003. Cette étude a servi d'étude clé pour la VTR reprotoxique élaborée par l'Afsset.
LOAEL _{dvpt}	5625 mg/m ³ , voie respiratoire, rat mâle Wistar	hypertrophie des glandes corticosurrénales, étude subaigüe (un seul niveau de concentration testé, 4 heures/jour pendant 7 jours), Gotohda et al., 2005)
NOAEL Marqueurs de perturbation endocrinienne ⁵	0,34 mg/m ³ , voie respiratoire rat Long Evans	diminution de la testostérone plasmatique chez les fœtus mâles à partir de 0,34 mg/m ³ , étude réalisée pendant la gestation de GD 14,5 à 18,5. Tsukahara et al. 2009.

6.1.2 Données humaines

L'étude de Ng et al. 1992, laisse supposer que l'exposition au toluène peut entraîner des avortements spontanés tardifs à partir de 330 mg/m³. Compte tenu des biais relevés dans l'estimation des expositions (exposition à d'autres polluants, niveaux d'exposition mal renseignés, faible nombre d'individus impliqués dans l'étude : 55 employées fortement exposées, 31 faiblement exposées versus 190 employées non exposées au toluène), les résultats de cette étude n'ont pas été jugés convaincants par l'Afsset lors de l'élaboration de la VTR reprotoxique pour le toluène.

Deux études épidémiologiques (réalisées sur 20 employés de sexe masculin d'une entreprise de retrogravure *versus* 44 employés non exposés) ont mis en évidence une diminution des niveaux de LH, FSH et testostérone sanguines pour des concentrations assez faibles (autour de 100 mg.m⁻³), sans trouble de la fertilité ni altération des organes de la reproduction (Svensson *et al.*, 1992a,b¹). Cependant, il est important de souligner que même si cette diminution est significative

³ Mentionner la voie d'administration concernée : Orale, sous-cutanée, respiratoire

⁴ Renseigner l'effet critique identifié pour une période d'exposition donnée : atteinte testiculaire, embryotoxicité avec ou sans toxicité maternelle, foetotoxicité avec ou sans toxicité maternelle, effet sur le développement post-natal précoce ou pré-pubertaire avec ou sans toxicité maternelle

⁵ Prise en compte de résultats expérimentaux *in-vivo* : modifications des taux de FSH, LH, SHBG, testo, inhibine, index androgène libre, InsL3, de la distance anogénitale et des résultats tels que le tes de Hesberger ou test utérotrrophique et de résultat de test *in-vitro* (test de liaison à différents type de récepteurs aux estrogènes, PPAR $\alpha\beta\gamma$...).

par rapport au groupe non exposé, les taux hormonaux de FSH, LH et testostérone restaient dans l'intervalle des valeurs biologiques normales.

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

Enfin, une étude réalisée chez des volontaires sains (5 hommes et 11 femmes) exposés pendant 3 heures à 188 mg/m⁻³ de toluène (Luderer *et al.* ; 1999¹) n'a pas mis en évidence de variations des concentrations en FSH ou LH par rapport au groupe non exposé (5 hommes et 10 femmes). Selon Luderer *et al.*, les concentrations sanguines en toluène après 3 heures d'exposition étaient du même ordre de grandeur que celles mesurées dans les études de Svensson *et al.*, 1992a,b¹. Cependant, il faut souligner que le résultat de cette étude ne peut être extrapolé à une exposition chronique ou sub-chronique.

Tableau IV : Tableau récapitulatif des NOAEL/LOAEL issues de données chez l'Homme

	NOAEL/voie d'exposition/	Effet observé, étude
NOAEC neurotox	123mg/m ³	Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs) Zavalic <i>et al.</i> , 1998
LOAEL reprotox	330 mg.m ⁻³ ,	avortements spontanés tardifs, étude de Ng <i>et al.</i> 1992
LOAEL Marqueurs de perturbation endocrinienne ⁶	100 mg.m ⁻³	diminution des niveaux de LH, FSH et testostérone sanguines, étude de Svensson <i>et al.</i> , 1992

6.2 Toxicité aiguë

Pour la voie respiratoire, les principaux effets consécutifs à une exposition aiguë au toluène correspondent à des effets irritants locaux et des effets neurologiques (céphalées, vertiges, nausées) réversibles à l'arrêt de l'exposition.

⁶ Prise en compte de résultats expérimentaux *in-vivo* : modifications des taux de FSH, LH, SHBG, testo, inhibine, index androgène libre, InsL3, de la distance anogénitale et des résultats tels que le tes de Hesberger ou test utérotrophique et de résultat de test *in-vitro* (test de liaison à différents type de récepteurs aux estrogènes, PPAR $\alpha\beta\gamma$...).

6.3 Toxicité par doses répétées : subaigües ou subchroniques

6.3.1 Données animales

Une étude réalisée chez le rat F-344 (NTP, 1990) dans laquelle des groupes de 10 rats par sexe et par groupe ont été exposés au toluène par gavage aux doses de 0, 312, 625, 1 250, 2 500 ou 5 000 mg/kg, 5 j/semaine pendant 13 semaines n'a pas montré d'altération sur l'appareil reproducteur mâle ou femelle.

6.3.2 Données humaines

Les rares études disponibles chez l'homme relatives à la toxicité sur la reproduction et le développement ont été décrites précédemment. Ces études n'ont pas indiqué qu'il y ait eu des atteintes des organes reproducteurs.

6.4 Toxicité chronique

6.4.1 Données animales

Aucune étude citée précédemment n'a montré d'atteinte des organes reproducteurs.

6.4.2 Données humaines

Les rares études disponibles chez l'homme relatives à la toxicité sur la reproduction et le développement ont été décrites précédemment. Ces études n'ont pas indiqué qu'il y ait eu des atteintes des organes reproducteurs.

Chez l'homme, une exposition répétée au toluène à des concentrations rencontrées en milieu professionnel peut induire des effets neurotoxiques sévères caractérisés par des troubles du comportement, de l'audition et de la vision des couleurs. En cas d'expositions accidentelles ou de toxicomanies, des lésions hépatiques et rénales peuvent être décrites.

Parmi les diverses études épidémiologiques publiées et analysées par les experts dans le cadre de la construction de la VTR en lien avec une exposition chronique au toluène par inhalation (Anses 2011), l'étude de Zavalic *et al.* (1998) a été retenue comme étude clé. Sa qualité a été jugée satisfaisante, l'effet étudié (perte de la vision des couleurs) est pertinent pour évaluer la toxicité neurologique du toluène chez l'homme et les données d'expositions utilisables pour fixer une concentration seuil.

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

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

Le groupe de travail a considéré l'augmentation significative par rapport aux témoins, de l'indice de confusion des couleurs non ajusté sur l'âge comme l'effet critique (associé à un LOAEC de 132

ppm soit 507 mg.m⁻³). Ainsi, le niveau d'exposition du groupe d'employés E1 est considéré comme un NOAEC (32 ppm, soit 123 mg.m⁻³).

Le choix de cette concentration critique associée aux effets neurotoxiques observés chez l'homme est soutenu par les concentrations du même ordre de grandeur retrouvées dans les autres études.

Chez l'animal, les effets rapportés sont similaires à ceux décrits chez l'homme pour des niveaux de concentration identiques par inhalation.

Pour la voie orale et chez l'animal, le toluène induit des effets neurotoxiques, des altérations du poids du foie, des reins et du cerveau, ainsi que des altérations histopathologiques hépatiques et rénales.

6.5 Cancérogénicité

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (1999) a classé le toluène dans le Groupe 3⁷ (ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme) du fait :

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

Le toluène a également été classé par l'US EPA (groupe D⁸) [; US EPA, 2005]. En revanche, l'Union Européenne (UE) ne l'a pas classé [UE RAR, 2003].

6.6 Autres données

6.6.1 Sensibilisation

6.6.2 Génotoxicité

Selon l'IARC, l'USEPA, le NTP, le toluène n'est ni mutagène ni génotoxique chez l'animal, les résultats sur cellules humaines sont équivoques (NTP, 1990) (IARC, 1999).

Le toluène a été examiné par l'Union européenne mais n'a pas été classé le toluène comme composé génotoxique.

6.7 Mécanisme d'action

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

⁷ Le toluène a été évalué en 1999 et classé dans le groupe 3 (inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'Homme).

⁸ Le toluène a été classé dans le groupe D (not classifiable as to human carcinogenicity).

Tsukahara *et al.* 2009⁹ ont montré en exposant à partir d'une concentration de 3,4 mg.m⁻³ des rats Long Evans (n=4 par groupe de doses) pendant la gestation (du GD 14,5 au GD 18,5, exposés 90 minutes par jour à 0, 0,34, 3,4 et 34 mg.m⁻³), une diminution dose-dépendante de la synthèse de testostérone, ce qui aboutit à une diminution de testostérone plasmatique chez les foetus mâles (4 portées pour chaque groupe de doses avec 3 à 5 foetus au sein de chaque portée). Les auteurs ont mesuré une diminution de la synthèse d'ARNm des enzymes impliqués dans la synthèse de la testostérone (3-β-hydroxysteroid dehydrogénase, 3β-HSD). Le NOAEL qui pourrait être identifié serait de 0,34 mg.m⁻³.

Cependant l'utilité de cette étude pour une évaluation de risque est limitée, et ceci pour plusieurs raisons :

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

⁹ Etudes identifiées lors de la recherche Pubmed effectué en février 2010 avec les mots clés :Toluene-endocrine disruptor-hormonal status- androgene-receptor-fertility-hypothalamus-pituary-adrenal gland

7 Résumé des effets observés

Le toluène ayant fait l'objet de construction par l'Agence d'une VTR reprotoxique et d'une VTR pour les effets chroniques, le détail des données de toxicité figure dans les rapports correspondants (Afsset, 2010 ; Anses, 2011).

Chez l'homme, le toluène est bien absorbé par voie orale et par inhalation. Il se distribue dans les tissus adipeux mais il est également retrouvé dans de nombreux organes. Chez l'homme comme chez l'animal, le toluène est majoritairement éliminé dans les urines, principalement sous forme de métabolites, et pour une moindre part au niveau pulmonaire sous forme inchangée.

Environ 7 à 20 % du toluène inhalé sont ainsi éliminés inchangés dans l'air expiré, tandis que 60 à 80 % sont métabolisés dans le foie pour former de l'alcool benzylique, acide benzoïque puis conjugaison à la glycine pour former de l'acide hippurique. L'acide hippurique est éliminé dans les urines, 65 % dans les 4 premières heures et 80 % dans les 20 heures ; son élimination est totale en 24 heures (demi-vie d'élimination de 3 heures environ).

Chez l'animal, l'absorption du toluène est complète pour des expositions par voie orale. Par inhalation, le taux d'absorption est variable en fonction du niveau de ventilation (environ 90 %).

Le métabolisme est identique à celui de l'Homme. Le toluène passe la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel chez l'Homme comme chez l'animal.

Le toluène gazeux est faiblement absorbé par la peau. Cependant, il existe des situations professionnelles impliquant l'exposition cutanée au toluène liquide et pour lesquelles l'absorption cutanée n'est pas négligeable.

Le toluène est classé reprotoxique de catégorie 3 par l'union européenne (30^{ème} ATP), en raison d'effets nocifs pendant la grossesse.

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

Chez l'homme, des effets sur la reproduction ont été rapportés mais à des niveaux élevés d'exposition ou dans des études présentant des biais méthodologiques qui en limitent l'interprétation.

Par ailleurs, par voie respiratoire lors d'une exposition chronique, des effets neurologiques ont été mis en évidence chez le rongeur comme chez l'Homme. Les effets neurologiques sont rapportés pour des concentrations plus faibles que les effets sur la fertilité ou le développement. Un NOAEL de 32 ppm, soit 123 mg.m⁻³ basé sur un trouble de la vision des couleurs peut être retenue à partir d'une étude chez des travailleurs (LOAEL associé de 132 ppm soit 507 mg.m⁻³).

Bien que peu d'études aient investigué les effets reprotoxiques liés au toluène chez l'homme, les niveaux d'exposition associés aux effets reprotoxiques sont plus élevés que ceux associés aux effets neurotoxiques.

Des expositions extrêmes au toluène ont été observées à la suite d'abus de solvants (renflément de colle). Des études mimant ces expositions ont été réalisées et ont montré des effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cependant ces études ne sont pas pertinentes pour l'évaluation des situations en population générale.

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



8 Conclusion

Le groupe de travail recommande d'obtenir d'autres données sur les interactions du toluène avec d'autres Solvant (n-hexane) notamment en regardant les effets de la reprotoxicité.

Considérant que la testostérone joue un rôle déterminant dans la différenciation sexuelle, le groupe de travail recommande d'obtenir des données supplémentaires sur les effets de l'exposition *in utero* au toluène sur le taux de testostérone.

Tableau V : Etudes clefs retenues pour l'ERS

Etudes clefs	Effet	Espèce	Voie d'exposition	NOAEC / LOAEC	Population à considérer dans l'ERS
Roberts <i>et al.</i> , 2003	Développement Baisse du poids de la progéniture	Rat	Inhalation 6 heures/jour, 7 jours par semaine sur 2 générations	NOAEC = 1875 mg.m ⁻³	Femmes enceintes
Zavalic <i>et al.</i> , 1998	Neurotoxique Trouble de la vision des couleurs	Homme	Inhalation 8 h/j, 5 jours par semaine	NOAEC = 123 mg.m ⁻³	Adultes

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 13/01/2012

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : 12/04/2012

9 Bibliographie

AFSSET. Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR)- Elaboration de VTR fondées sur les effets reprotoxiques. Editions scientifique. Air et agents chimiques, avril 2010

ANSES. Valeurs Toxicologiques de Référence par inhalation du toluène. Editions scientifique, juin 2011

Bowen SE, Irtenkauf S, Hannigan JH, Stefanski AL. Alterations in rat fetal morphology following abuse patterns of toluene exposure. *Reprod. Toxicol.* 2009, 27, 161-169.

European Union - Risk Assessment Report- Volume 30-Toluene (2003)

Gotohda T, Tokunaga I, Kubo S. Toluene inhalation-induced adrenocortical hypertrophy and endocrinological changes in rat. *Life Sci.* 2005 Mar 11;76(17):1929-37.

INERIS. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Novembre 2005. Verneuil en Halatte. 50p.

Kezic S, Monster AC, van de Gevel IA, Krüse J, Opdam JJ, Verberk MM. Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers. *AIHAJ.* 2001 Jan-Feb;62(1):12-8.

Kezic S, Monster AC, Krüse J, Verberk MM. Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000 Aug;73(6):415-22.

Luderer U, Morgan MS, Brodtkin CA, Kalman DA, Faustman EM. Reproductive endocrine effects of acute exposure to toluene in men and women. *Occup Environ Med.* 1999 Oct;56(10):657-66.

Mørck HI, Winkel P, Gyntelberg F. Health effects of toluene exposure. *Dan Med Bull.* 1988 Apr;35(2):196-200.

Ng TP, Foo SC, Yoong T. Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *Br J Ind Med.* 1992 Nov;49(11):804-8.

NTP (1990) - Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (CAS N. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program. Research Triangle Park, NC. NTP-TR-371 - PB90-256371.

OECD guideline 426 Étude de neurotoxicité pour le développement. 2007

Ono A, Sekita K, Ogawa Y, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 1996;15(1):9-20.

Riihimaki V, Pfaffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health*. 1978;4(1):73-85.

Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat II. Developmental toxicity. *Reprod Toxicol*. 2003 Nov-Dec;17(6):649-58.

Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA. Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. *Reprod Toxicol*. 2007 Jun;23(4):521-31

Saillenfait AM, Gallissot F, Sabaté JP, Bourges-Abella N, Muller S. Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *J Appl Toxicol*. 2007 Jan-Feb;27(1):32-42.

SCCP opinion on Toluene (its use as a solvent in nail cosmetics), 10. October 2006

SCCP opinion on Toluene (its use as a solvent in nail cosmetics), 15 April 2008

Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Nilsson A, Skerfving S (1992a). Hormone status in occupational toluene exposure. *Am. J. Ind. Med.* 22, 99-107.

Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Olsson H (1992b). Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br. J. Ind. Med.* 49, 402-08.

Thiel R, Chahoud I. Postnatal development and behaviour of Wistar rats after prenatal toluene exposure ; *Arch Toxicol*. 1997;71(4):258-65.

Tsukahara S, Nakajima D, Kuroda Y, Hojo R, Kageyama S, Fujimaki H. Effects of maternal toluene exposure on testosterone levels in fetal rats *Toxicol Lett*. 2009 Mar 10;185(2):79-84.

Ward IL, Ward OB, Affuso JD, Long WD 3rd, French JA, Hendricks SE. Fetal testosterone surge: specific modulations induced in male rats by maternal stress and/or alcohol consumption. *Horm Behav*. 2003 May;43(5):531-9.

Yilmaz B.et al.. Zffects of paint thinner exposure on serum LH, FSH and testosterone levels and hypothalamic catecholamine contents in the male rat. *Biol. Pharm. Bull*, 2001, 24(2), 163-166.

Yilmaz B.et al.. Paint thinner exposure inhibits testosterone synthesis and secretion in a reversible manner in the rat. *Reprod. Toxicol*. 2006, 22, 791-796.

Zavalić et al... Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *American journal of industrial medicine*. 1998 Mar. 33(3):297-304.

ANNEXES

Annexe :

Annexe I : Bases de données consultées lors de l'élaboration de cette synthèse

Afin d'évaluer la pertinence du retrait de cette substance de la liste des 12 substances fléchées prioritaires, l'Anses s'est appuyée sur les résultats des travaux réalisés dans le cadre de l'élaboration de la valeur toxicologique de référence (VTR) reprotoxique du toluène ainsi que sur les données du Risk Assessment Report de l'Union européenne (RAR, 2003). Ces données ont été complétées par une recherche bibliographique sur le site ESIS/Ex-ECB/IHCP, ChemIDplus et Pubmed en utilisant les mots clés suivants : Toluene - endocrine disruptor- hormonal status – androgene - receptor - fertility –hypothalamus – pituitary - adrenal gland.

Annexe II :

Notes





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr