

AVIS

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

relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène en vue de la fixation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence

L'Anses a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

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

Le présent avis de l'Anses reprend à son compte les travaux d'expertise conduits par l'Afsset. En effet, l'Anses est devenue juridiquement opérationnelle au 1er juillet 2010 suite à la parution du décret d'application de l'ordonnance du 8 janvier 2010 instituant sa création, et a repris les missions, les acquis et les valeurs de l'Afsset et l'Afssa.

1. PRESENTATION DE LA QUESTION POSEE

L'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la Direction Générale du Travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour une vingtaine de substances dont le toluène.

2. CONTEXTE

Le ministère chargé du travail a saisi l'agence afin de pouvoir décider du niveau adéquat à retenir pour les valeurs limites d'exposition professionnelle du toluène. Cette saisine a été confiée au comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES « VLEP ») qui a rendu le 19 mai 2008 un rapport¹ où il était recommandé pour le toluène :

- de fixer une VLEP-8h de 20 ppm (soit 75,4 mg.m⁻³) afin de prévenir d'éventuels effets visuels relatifs à la discrimination des couleurs ;

¹ Afsset, juin 2008. Toluène - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

- de fixer une VLCT-15min de 100 ppm (soit 377 mg.m⁻³) afin de prévenir d'éventuels effets neurocomportementaux de courtes durées ;
- d'attribuer la « mention peau », pour prévenir d'éventuels effets systémiques pouvant résulter d'une absorption cutanée non négligeable ;
- de compléter le travail d'expertise par le développement de valeurs biologiques de référence susceptibles d'être utilisées pour la surveillance biologique des expositions en milieu de travail.

Pour être conforme à sa dernière recommandation, l'agence a souhaité compléter son expertise sur le toluène par un travail de construction de valeurs limites biologiques.

3. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Cette problématique relève des compétences du comité d'experts spécialisées (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES -VLEP). Ce dernier a mandaté cinq experts du CES (dont deux ont été désignés rapporteurs spécifiquement sur ce dossier) et deux agents de l'Afsset afin de former un sous-groupe de travail spécifique à la thématique des indicateurs biologiques d'exposition (GT « IBE »).

Le GT « IBE » s'est réuni à trois reprises pour réaliser les travaux et examiner les données existantes susceptibles de répondre à cette question.

Les travaux ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport final issu de cette expertise collective « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des indicateurs biologiques d'exposition pour le toluène » qui a été approuvé par le CES lors de sa séance du 10 juin 2010.

4. AVIS ET RECOMMANDATIONS

Rappel de la place de la surveillance biologique dans le dispositif de protection de la santé des travailleurs

La surveillance biologique d'exposition consiste à mesurer dans les milieux biologiques (tissus, excréments, sécrétions ou air expiré) de travailleurs exposés à des produits chimiques des indicateurs biologiques d'exposition qui peuvent être :

- le toxique lui-même,
- un ou plusieurs de ses produits de transformation ou métabolites.

Selon la nature du toxique et son devenir dans l'organisme, le résultat de l'analyse reflète une exposition récente aiguë ou une exposition chronique cumulative.

La surveillance biologique, la métrologie atmosphérique et la mesure de la contamination surfacique sont des approches complémentaires contribuant à l'évaluation des niveaux d'exposition des professionnels à des substances. Une des spécificités de la surveillance biologique est d'intégrer toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif).

Eléments de proposition pour fixer des VLB

Pertinence de la mise en place d'un suivi biologique pour le toluène

L'Anses recommande le suivi biologique des expositions professionnelles au toluène pour les raisons suivantes :

- le toluène sous forme liquide est susceptible d'être absorbé par la peau et son absorption cutanée peut ainsi contribuer de façon significative à l'exposition globale des professionnels ;
- il a pu être mis en évidence des effets systémiques neurosensoriels, notamment relatifs à une altération de la vision des couleurs (dyschromatopsies), dans certaines études de terrain en milieu professionnel qui peuvent résulter aussi bien d'une exposition par inhalation que par voie cutanée.

Choix de l'indicateur biologique d'exposition et de la valeur limite biologique

L'évaluation des IBE disponibles pour le toluène a conduit à retenir trois biomarqueurs d'exposition jugés pertinents pour la surveillance biologique des expositions professionnelles en vue de la construction de valeurs limites biologiques : le toluène sanguin, le toluène urinaire et l'ortho-crésol urinaire (o-crésol).

Des valeurs limites biologiques en milieu professionnel basées sur une exposition à la VLEP-8h et des valeurs biologiques de référence pour des personnes non professionnellement exposées ont pu être recommandées pour ces trois biomarqueurs.

Ainsi, l'Anses recommande pour le suivi biologique des travailleurs exposés au toluène de retenir:

- 1) pour le toluène sanguin
 - une valeur limite biologique (VLB) égale à **20 µg.L⁻¹** avec des prélèvements effectués en fin de semaine et début de poste pour évaluer l'exposition de la semaine de travail ;
 - une valeur biologique de référence (VBR) égale à **1 µg.L⁻¹** pour la population non professionnellement exposée.
- 2) pour le toluène urinaire
 - une VLB égale à **30 µg.L⁻¹** avec des prélèvements en fin de journée pour évaluer l'exposition de la journée de travail.
 - une VBR égale à **0,4 µg.L⁻¹** pour la population non professionnellement exposée.

Il est à noter que ce biomarqueur est le plus sensible et présente une bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques même à de faibles expositions (inférieures à 20 mg.m⁻³).

- 3) pour l'*o*-crésol urinaire
 - une VLB égale à **300 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine** avec des prélèvements en fin de semaine et fin de poste pour évaluer l'exposition de la semaine de travail ;
 - deux VBR pour la population non professionnellement exposée : une valeur de **50 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour les non fumeurs** et une valeur de **250 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour les fumeurs**.

Il est à noter que ce biomarqueur est le moins sensible : sa corrélation avec les concentrations atmosphériques basses (inférieures à 30 mg.m^{-3}) n'est pas très forte.

Éléments complémentaires d'information

L'Anses tient à souligner que :

- des méthodes récentes sont disponibles pour le dosage de ces trois IBE. A titre d'exemple, les méthodes de chromatographie gazeuse, couplée à une détection par spectrométrie de masse, ionisation de flamme ou photoionisation conviennent aussi bien pour le toluène sanguin ou urinaire que pour l'*o*-crésol ;
- le dosage urinaire de l'acide benzylmercapturique (métabolite du toluène) peut se révéler également pertinent puisque les concentrations urinaires de ce métabolite en fin de poste sont bien corrélées aux concentrations atmosphériques à condition de dépasser sa limite de sensibilité² (environ 15 mg.m^{-3}). Cependant, les données actuellement disponibles ne sont pas suffisamment robustes et complètes pour pouvoir établir une VLB.

Le Directeur général



Marc Mortureux

² La limite de sensibilité correspond à la concentration atmosphérique la plus basse capable de distinguer des professionnels exposés de témoins non exposés (autrement dit, il s'agit de la concentration atmosphérique pour laquelle les concentrations sanguines de toluène mesurées en fin de poste sont significativement supérieures chez les professionnels exposés par rapport à celles de témoins non professionnellement exposés).

**Expertise en vue de la fixation de valeurs limites
d'exposition à des agents chimiques en milieu
professionnel**

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène et fixation de valeurs
limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence

Mission permanente VLEP

**RAPPORT
d'expertise collective**

**CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques
en milieu professionnel »**

Juin 2010

Mots clés

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologique d'exposition, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, toluène, métabolites.

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 10 juin 2010.

Président

M. François PAQUET

Membres

M. BINET Stéphane ;

Mme BISSON Michèle ;

Mme DIERS Brigitte ;

Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;

M. FALCY Michel ;

Mme FALSON Françoise ;

M. FASTIER Antony ;

Mme GRIMBUHLER Sonia ;

Mr HAGUENOER Jean-Marie ;

Mme IWATSUBO Yuriko ;

Mme Kerdine-ROEMER Saadia ;

Mme MACE Tatiana ;

Mme MATRAT Mireille ;

Mme NISSE Catherine ;

Mme PILLIERE Florence ;

Mme RAMBOURG Marie-Odile ;

M. SLOIM Michel ;

M. SOYEZ Alain ;

Mme STOKLOV Muriel ;

M. VIAU Claude ;

M. VINCENT Raymond.

PARTICIPATION AFSSET

Coordination scientifique

Mme Mounia El Yamani – secrétaire scientifique du CES

Mme Dominique Brunet – référente scientifique du CES

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure Cointot

M. Hugues Modelon

Mme Eléna Nerrière-Catelinois

Mme Amandine Paillat

Secrétariat administratif

Mme Véronique Quesnel

EXPERTISE COLLECTIVE : **SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS**

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène et fixation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la Direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le toluène.

Cette saisine a été confiée au CES VLEP de l'Afsset qui le 19/05/2008 a rendu un rapport¹ où il était recommandé pour le toluène :

- de fixer une VLEP-8h de 20 ppm (75,4 mg.m⁻³) et une VLCT-15min de 100 ppm (377 mg.m⁻³) ;
- d'attribuer la « mention peau », pour prévenir d'éventuels effets systémiques ;
- de compléter le travail d'expertise par le développement de valeurs biologiques susceptibles d'être utilisées pour la surveillance biologique des expositions.

Pour être conforme à sa dernière recommandation, l'Afsset a souhaité compléter son expertise sur le toluène par un travail de construction de valeurs limites biologiques.

Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté cinq experts du CES et deux agents de l'Afsset afin de former un sous-groupe de travail spécifique à la thématique des indicateurs biologiques d'exposition (GT « IBE »). Par ailleurs, pour le toluène spécifiquement, deux experts et un agent Afsset ont été désignés rapporteurs pour la fixation de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement aussi bien au sous groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » qui est un groupe d'experts émanant du CES VLEP, qu'au CES VLEP lui-même lors de sessions plénières. Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par l'ensemble des experts du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

¹ Afsset, juin 2008. Toluène - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail

Description de la méthode

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au toluène est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2010. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. Les rapporteurs ont réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois que cela a été estimé nécessaire ou que le CES en a fait la demande.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté le rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition au toluène lors de la séance du 10 juin 2010.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 10 juin 2010.

Conclusions de l'expertise collective

Le CES-VLEP recommande pour le toluène, **le suivi des trois indicateurs biologiques d'exposition (IBE)** en milieu professionnel, pour les raisons suivantes :

- le toluène sous forme de vapeur ou de liquide est susceptible d'être absorbé par la peau et l'absorption cutanée contribue significativement à l'exposition globale ;
- il a pu être mis en évidence des effets systémiques de types neurosensoriels et notamment des altérations de la vision des couleurs (dyschromatopsies) dans certaines études de terrains en milieu professionnel qui peuvent être dues aussi bien à l'exposition par inhalation que celle par voie cutanée.

Le choix des IBE au toluène s'est donc porté sur trois biomarqueurs d'exposition pour la substance étudiée : le toluène sanguin, le toluène urinaire et l'ortho-crésol urinaire (*o*-crésol).

Des valeurs limites biologiques en milieu professionnel basées sur une exposition à la VLEP-8h et des valeurs biologiques de référence pour des personnes non professionnellement exposées correspondant au 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations retrouvées dans la population générale (Italie) ont pu être recommandées pour ces trois biomarqueurs.

Ainsi, le CES-VLEP recommande :

- **Pour le toluène sanguin :** une valeur limite biologique (VLB) égale à **20 µg.L⁻¹** avec des prélèvements effectués en fin de semaine et début de poste pour le reflet de l'exposition de la semaine de travail et une valeur biologique de référence dans la population générale de **1 µg.L⁻¹**.
- **Pour le toluène urinaire :** une VLB égale à **30 µg.L⁻¹** avec des prélèvements en fin de journée pour le reflet de l'exposition de la journée de travail. Ce biomarqueur est le plus sensible et présente une bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques même à de faibles expositions (inférieures à 20 mg.m⁻³). Une valeur biologique de référence dans la population générale de **0,4 µg.L⁻¹** est recommandée.
- **Pour l'*o*-crésol urinaire :** une VLB égale à **300 µg.g⁻¹ de créatinine** avec des prélèvements en fin de semaine et fin de poste pour le reflet de l'exposition de la semaine de travail. Il est à noter que ce biomarqueur est le moins sensible dans la mesure où les corrélations avec les concentrations atmosphériques basses (inférieures à 30 mg.m⁻³) ne sont pas très fortes. Deux valeurs biologiques de référence dans la population générale de **50 µg.g⁻¹ de créatinine** chez les non fumeurs et de **250 µg.g⁻¹ de créatinine** chez les fumeurs sont recommandées.

Par ailleurs, le CES-VLEP tient à souligner que :

- des méthodes récentes sont disponibles pour le dosage de ces trois IBE. A titre d'exemple, les méthodes de chromatographie gazeuse, couplée à une détection par spectrométrie de masse, ionisation de flamme ou photoionisation conviennent aussi bien pour le toluène sanguin ou urinaire que pour l'*o*-crésol.
- le dosage de l'acide benzylmercapturique (métabolite du toluène) dans les urines est également pertinent dans la mesure où, au dessus de sa limite de sensibilité¹ (environ 15 mg.m⁻³), les concentrations urinaires en fin de poste sont bien corrélées aux

¹ La concentration atmosphérique la plus basse capable de distinguer des professionnels exposés de témoins non exposés (pour laquelle les concentrations sanguines de toluène en fin de poste sont significativement supérieures chez les professionnels exposés que chez des témoins non professionnellement exposés).

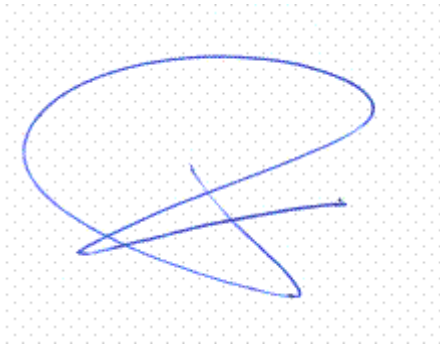
concentrations atmosphériques. Les données actuelles ne sont pas suffisamment robustes et complètes pour établir une VLB avec certitude.

Maisons-Alfort, le 10/06/2010

Au nom des experts du CES

« François Paquet »,

le président du CES

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'F' and 'P' intertwined, set against a light blue dotted background.

SOMMAIRE

EXPERTISE COLLECTIVE :	5
SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS	5
Présentation de la question posée.....	5
Organisation de l'expertise.....	5
Description de la méthode.....	6
Conclusions de l'expertise collective	7
SOMMAIRE	9
Préambule	13
Abréviations	15
Glossaire	17
1 Identification de la substance	19
2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause	20
2.1 Absorption	20
2.1.1 Cutanée	20
2.1.2 Pulmonaire.....	20
2.1.3 Digestive	20
2.2 Distribution	20
2.3 Métabolisation	21
2.4 Excrétion	22
2.4.1 Acide hippurique dans l'urine	22
2.4.2 Toluène dans l'urine	23
2.4.3 Toluène dans l'air exhalé.....	23
2.4.4 O-crésol dans l'urine.....	23
2.4.5 Acide benzylmercapturique	24
3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique	25
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	25
3.1.1 Informations générales	26
3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet identifiés.....	28
3.2 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles.....	30

4	Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés	31
4.1	Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié.....	31
4.1.1	Toluène sanguin	31
4.1.2	Toluène urinaire.....	31
4.1.3	O-crésol urinaire	32
4.2	Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié.....	33
4.2.1	Toluène sanguin en fin de poste	33
4.2.1.1	Etudes de terrain	33
4.2.1.2	Etudes sur volontaires	34
4.2.2	Toluène sanguin en début de poste	35
4.2.3	Toluène urinaire.....	35
4.2.3.1	Etudes de terrain	36
4.2.3.2	Etudes sur volontaires	37
4.2.4	O-crésol urinaire	38
4.2.4.1	Etudes de terrain	38
4.3	Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats.....	41
4.3.1	Toluène dans le sang et l'urine.....	41
4.3.2	O-crésol dans l'urine	42
4.4	Valeurs biologiques disponibles pour la population professionnellement exposée des différents pays (pour chaque IBE retenu).....	43
4.5	Modalités de prélèvement	43
4.5.1	Moment du prélèvement	43
4.5.2	Méthodes de prélèvement	44
4.5.2.1	Echantillons d'urine.....	44
4.5.2.2	Echantillons de sang.....	45
4.5.3	Conservation, transport des prélèvements.....	45
4.5.3.1	Echantillons d'urine.....	45
4.5.3.2	Echantillons de sang.....	45
5	Biométrie.....	46
6	Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence	49
6.1	Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues.....	49
6.1.1	Toluène sanguin (fin de semaine - début de poste)	49
6.1.2	Toluène urinaire (fin de poste – quelque soit le jour de la semaine de travail)	50
6.1.3	O-crésol (fin de poste – fin de semaine).....	50
6.2	Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques (pour chaque IBE retenu).....	51
6.3	Données pouvant affecter l'interprétation des résultats	51
6.4	Conclusions	51
7	Références bibliographiques	53
	Annexe 1 : Données disponibles pour l'acide benzylmercapturique	61

Annexe 2 : suivi des mises à jour du rapport..... 64

**Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts
par rapport au champ de la saisine (Toluène)..... 65**

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT) et de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité en agriculture (CNSHTA). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), la recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associés à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. Le CES peut avoir à recommander deux types de valeurs biologiques, les valeurs limites biologiques (VLB) et les valeurs biologiques de référence (VBR).

Plusieurs types de valeurs peuvent être recommandées par le CES :

Pour des substances considérées comme ayant un seuil d'effet, le CES VLEP peut recommander :

- une VLB basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires.
- une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h.
- une VBR dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française.
- une VBR dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée.

Pour des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet :

- une VLB basée sur un niveau de risque : niveau d'un IBE associé aux excès de risque 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .
- une VBR dans la population générale : idem définition précédente.
- une VBR dans une population non professionnellement exposée : idem définition précédente.
- VLB pragmatiques : VLB basée sur un effet sanitaire ou VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h.

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).

Abréviations

ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists

ADH : alcools déshydrogénases

AGS : ausschuss für gefahrstoffe (comité pour les substances dangereuses)

ALDH : aldéhyde déshydrogénase

BAL: Biological Action Levels

BAT : biologische arbeitsstoff toleranzwerte

BEI : biological exposure index

CCI : Colour Confusion Index

CES : comité d'experts spécialisés

CNSHTA : Commission nationale d'hygiène et de sécurité en agriculture

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail

CV : coefficient de variation

DFG : deutsche forschung gemeinschaft (Allemagne)

DP : début de poste

DS : début de semaine

FID : détection par ionsiation de flamme

FIOH: Finnish Institute of Occupational Health

FP : Fin de poste

FS : Fin de semaine

GESTIS : gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)

HPLC: High-performance liquid chromatography, chromatographie liquide haute performance

HSE : health and safety executive

HS-GC-FID: head space-gas chromatography-flame ionization detection

HS-GC-MS :head space-gas chromatography-mass spectrometry.

HS-GC-PID: head space-gas chromatography-photoionization detector

IBE : indicateur biologique d'exposition

IC : intervalle de confiance

INRS : institut national de recherche et de sécurité (France)

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

kPa : kilopascal

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level

LOD : limit of detection (limite de détection)

LOQ : limit of quantification (limite de quantification)

MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)

MDHS : methods for the determination of hazardous substances (méthodes définies par le HSE)

MS : Milieu de semaine

MS : milieu de semaine

NIOSH : national institut for occupational safety and health (USA)

NR : non renseigné

o-Cru : O-crésol dans l'urine

OSHA : occupational safety and health administration (USA)

PBPK : physiologically based pharmacokinetic

PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA : limites d'exposition acceptables)

PID : détection par photoionisation

PM : poids moléculaire

ppm : parties par millions

PST : plan santé au travail

PTFE : polytétrafluoréthylène

REL : recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)

SM : spectrométrie de masse

SNC : système nerveux central

STEL : short term exposure limit (limite d'exposition court terme)

TCDS : Total Colour Distance Score

TGI : tractus gastro-intestinal

TGI : tractus gastro-intestinal

TLV : threshold limit values (valeurs définies par l'ACGIH)

TOLa: Toluène dans l'air exhalé

TOLb : Toluène dans le sang

TOLu : Toluène dans l'urine

TWA : Time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)

US-EPA : united-states environmental protection agency

UV : ultra-violet

VBR : valeur biologique de référence

VBT : valeur biologique tolérable

VGf - Valeur Guide Française

VLB : valeur limite biologique

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

W : watts

Glossaire

Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

Valeur limite 8 heures ou VME 8 heures : valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

Valeur limite biologique (VLB) : valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Valeur biologique de référence dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française.

Valeur biologique de référence dans une population témoins de travailleurs non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée.

VLB basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires.

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h.

VLB basée sur un niveau de risque : niveau d'un IBE associé aux excès de risque 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

VLE : il s'agit d'une valeur qui ne devrait jamais être dépassée et qui est mesurée sur une durée maximale de 15 minutes : le prélèvement est limité à la durée du pic d'exposition (quand cela est techniquement possible) sans dépasser 15 minutes.

1 Identification de la substance

Nom	TOLUENE
Synonymes	méthacide, méthylbenzène, méthylbenzol, monométhyl benzène, phényl méthane, toluol
N° CAS	108-88-3
N° EINECS	203-625-9
Formule brute	C ₇ H ₈
Forme physique, aspect	liquide incolore, odeur aromatique
Conversion (20 °C, 101 kPa) :	1 ppm = 3,83 mg/m ³
VLEP	<p>France (VME) : 188,4 mg.m⁻³ soit 50 ppm (décret n° 2007-1539 établissant la liste des VLEP contraignantes)</p> <p>Union Européenne : 188,4 mg.m⁻³ soit 50 ppm (Directive 2006/15/CE de la Commission du 7 février 2006 établissant une deuxième liste de valeurs limites indicatives d'exposition professionnelle).</p> <p>Etats-Unis :</p> <p>ACGIH : TLV - TWA : 75,4 mg.m⁻³ soit 20 ppm (Base de données ACGIH 2007 : TLVs and BEIs)</p> <p>NIOSH : REL - TWA : 375 mg.m⁻³ soit 100 ppm (Base de données CDC : http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0619.html, consultée le 09/04/2010)</p> <p>OSHA : PEL - TWA : 240 mg.m⁻³ soit 50 ppm (http://www.osha.gov, consulté le 09/04/2010)</p> <p>Allemagne (http://bgia-online.hvbg.de/LIMITVALUE/WebForm_gw.aspx, consultée le 09/04/2010) :</p> <p>DFG : MAK : 190 mg.m⁻³ soit 50 ppm</p> <p>AGS : TWA : 190 mg.m⁻³ soit 50 ppm</p>
VLEP-8h recommandée par le CES VLEP en Juillet 2008	75,4 mg.m ⁻³ soit 20 ppm
VLCT recommandée par le CES VLEP en juillet 2008	377 mg.m ⁻³ soit 100 ppm
Mention peau recommandée par le CES VLEP en juillet 2008	oui (le risque de passage percutané est également mentionné par l'ACGIH et la DFG)
Classification CMR	CMR : repro 3

2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause

Les données sont essentiellement des données humaines ; lorsqu'elles ne le sont pas ceci est précisé dans le texte.

2.1 Absorption

2.1.1 Cutanée

Dans une étude conduite par Riihimäki et Pfäffli (1978), des volontaires portant une protection respiratoire sont exposés au toluène sous forme de vapeurs à 2250 mg.m^{-3} pendant 3 heures. 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 niveau du bras au toluène 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 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.

2.1.2 Pulmonaire

L'absorption du toluène par voie pulmonaire est rapide et le toluène peut être détecté dans le sang 10 à 15 minutes après le début de l'exposition. La concentration sanguine maximale est atteinte 2 heures après le début de l'exposition (Hjelm *et al.* 1988 ; Lof *et al.* 1990 ; Bælum 1991).

Dans les études sur volontaires, l'absorption pulmonaire est estimée par plusieurs auteurs entre 40 et 60% du toluène inhalé (Hjelm *et al.* 1988 ; Nomiyama et Nomiyama 1974a). La fraction de toluène absorbé par voie pulmonaire (par rapport à l'ensemble des voies) diminue avec la puissance de l'exercice. Mais la concentration alvéolaire (en pourcentage de la concentration dans l'air inhalé) augmente avec l'exercice ainsi que la concentration artérielle. (Carlson 1982 ; Astrand *et al.* 1983). La relation entre la fraction de toluène absorbé par voie pulmonaire et la concentration alvéolaire (en pourcentage de la concentration dans l'air inhalé) est inversement linéaire (Astrand 1975).

2.1.3 Digestive

L'absorption digestive est plus lente que l'absorption pulmonaire. Le toluène serait absorbé en totalité par la voie digestive, mais un délai semble nécessaire pour l'absorption totale dans des études chez le rat (El Masry *et al.* 1956 ; Bælum *et al.* 1993).

2.2 Distribution

Le toluène est distribué particulièrement au niveau des tissus graisseux et des tissus richement perfusés, comme le cerveau, le foie et les poumons. Dans le cerveau, le toluène se distribue en majorité au niveau du tronc cérébral, qui contrôle les fonctions réflexes, comme les fonctions

cardiaques, respiratoires et vasomotrices (Ameno *et al.* 1992). En augmentant le débit cardiaque, l'exercice physique augmente la distribution vers les muscles squelettiques, le cœur et le système nerveux central (SNC) et diminue la distribution vers le foie, le rein et le tractus gastro-intestinal (TGI) (Carlsson et Lindqvist 1977; Carlsson 1982 ; Carlsson et Lindqvist 1982).

Les concentrations alvéolaires et artérielles diminuent rapidement après la fin de l'exposition et cette décroissance tend à ralentir au cours du temps (Sato *et al.* 1974 ; Carlsson et Lindqvist 1977 ; Ovrum *et al.* 1978 ; Veulemans et Masschelein 1979 ; Carlsson 1982).

Selon les auteurs, la cinétique d'élimination du toluène suivrait trois ou quatre phases. Bælum (1991) rapporte une cinétique d'élimination du toluène du sang en 4 phases, avec des demi-vies de 2 minutes, 5 à 20 minutes, 1 à 10 heures et 2 à 13 jours respectivement. Nise *et al.* (1989) rapportent une cinétique en trois phases, pour lesquelles des demi-vies du toluène seraient respectivement de 9 minutes, 2 heures et 90 heures. En s'appuyant sur des modèles compartimentaux certaines études rapportent une élimination triphasique du toluène dans le sang. Les demi-vies calculées sont 3 à 30 minutes pour la première phase, 26 à 40 minutes pour la seconde phase et 3,5 à 12,5 heures pour la dernière phase (Lof *et al.* 1993 ; Sato *et al.* 1974). La phase très lente d'élimination est expliquée par l'affinité du toluène pour les tissus graisseux. Une étude effectuée sur des volontaires montre que ceux ayant la plus faible masse graisseuse présentent la plus faible accumulation de toluène dans les graisses, alors que les volontaires en surpoids présentent une grande accumulation de toluène dans les tissus graisseux (Carlsson et Lindqvist 1982).

2.3 Métabolisation

60 à 80% du toluène absorbé est métabolisé par hydroxylation du toluène en alcool benzylique par des mono-oxygénases à cytochrome P450 (en particulier les CYP2E1) microsomiales essentiellement au niveau hépatique, puis en aldéhyde benzylique par des alcools déshydrogénases (ADH) et enfin en acide benzoïque par des aldéhydes déshydrogénases (ALDH).

Une cinétique biphasique est observée *in vitro* dans la formation de l'alcool benzylique, indiquant que différentes isoformes enzymatiques, avec des affinités différentes pour le toluène, sont à l'origine de la formation de ces métabolites. Une partie de l'alcool benzylique est conjuguée au glutathion (réaction catalysée par la glutathion-S-transférase) pour former le S-benzyl glutathion. L'action des γ -glutamyltranspeptidase, amino peptidase M et N-acétyltransférases entraîne l'élimination d'un glutamate et d'une glycine et l'ajout d'une fonction acétylée, pour former l'acide benzylmercapturique (Angerer *et al.* 1998).

Une partie de l'acide benzoïque est conjuguée à la glycine pour former l'acide hippurique (83 à 94% des métabolites urinaires) ou à l'acide glucuronique pour former le benzylglucuronide (3 à 9% des métabolites chez le rat). La formation de l'acide hippurique est catalysée par l'acyl coenzyme A (CoA) synthétase et l'acyl CoA amino acide N-acyl transférase. La conjugaison à l'acide glucuronique est catalysée par l'UDP-glucuronyl transférase (Nakajima et Wang 1994).

Moins de 1% du toluène est hydroxylé par les mono-oxygénases à CYP, en particulier les CYP1A2, pour former les ortho, para et méta-crésols qui peuvent eux-mêmes être sulfo- ou glucurono-conjugués (El Masry *et al.* 1956 ; Angerer 1976 ; Angerer 1979 ; Van Doorn *et al.* 1980 ; Woiodode et Drysch 1981). L'incubation de toluène avec des microsomes de foie de rat et de lapin montre que des époxydes seraient des intermédiaires de formation des *o*- et *p*-crésols (Kaubisch *et al.* 1972).

Pour de faibles concentrations de toluène, *in vitro*, l'isoforme CYP2E1 est à l'origine de la formation de l'alcool benzylique et du *p*-crésol et les isoformes CYP1A1/2 sont à l'origine de la formation des *o*- et *p*-crésols (Nakajima *et al.* 1991). Pour des concentrations de toluène élevées les isoformes CYP2B1/2 et 2C11/6 sont à l'origine de la formation de l'alcool benzylique et des *o*- et *p*-crésols. L'isoforme 2E1 est la plus active pour former l'alcool benzylique, suivie des isoformes CYP2B6, CYP2C8, CYP1A2 et CYP1A1 (Nakajima *et al.* 1997). L'activité des isoformes CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A3, CYP3A4 et CYP3A5 est négligeable.

L'acide S-toluylmercapturique serait formé à partir d'un époxyde, intermédiaire de formation du *p*-crésol (3,4-toluène époxyde), qui est ensuite conjugué au glutathion pour former le S-*p*-toluyl glutathion. Celui-ci suit alors la même succession de réaction que S-benzyl glutathion (Angerer *et al.* 1998).

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'interférer avec le métabolisme du toluène, les médicaments inducteurs enzymatiques et la consommation chronique d'alcool augmentent son métabolisme. Au contraire, certains solvants (styrène, acétone, trichloroéthylène) et consommation d'alcool concomitante à l'exposition au toluène inhibent son métabolisme. Il est à noter qu'une exposition au benzène proche de 20 ppm, peut inhiber le métabolisme du toluène, mais de telles concentrations de benzène ne sont actuellement plus rencontrées.

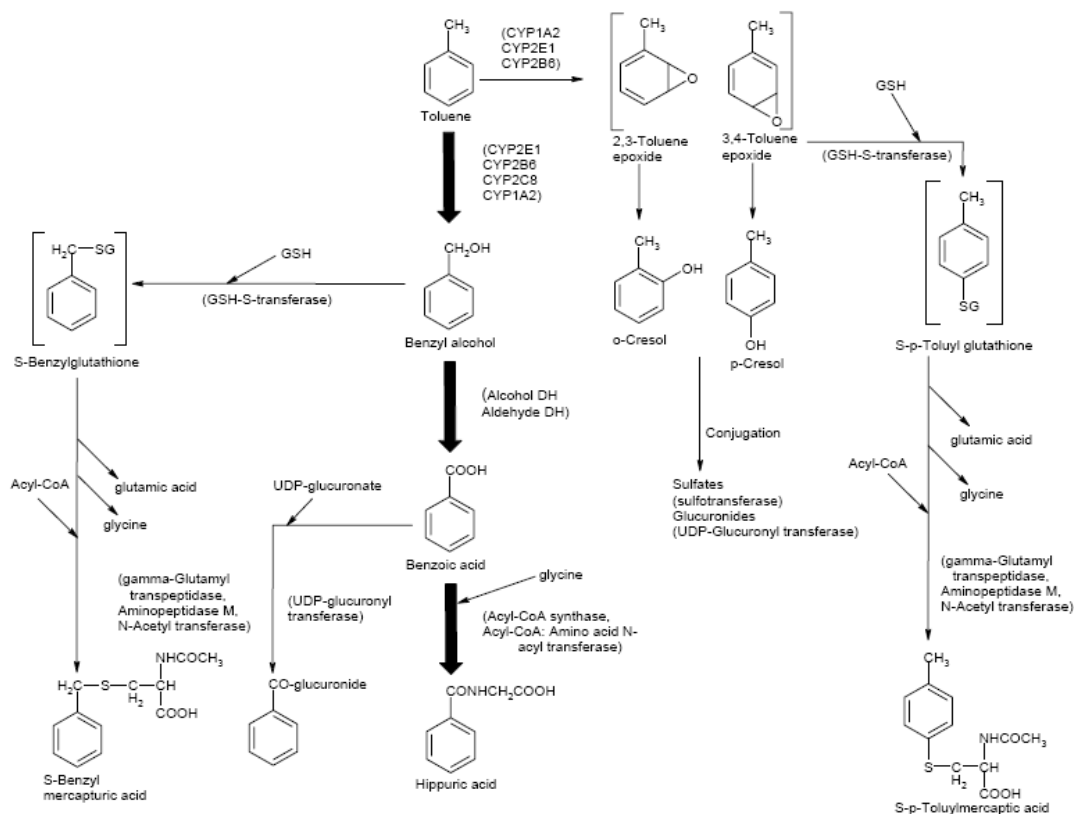


Schéma métabolique d'après ATSDR, 2000

2.4 Excrétion

2.4.1 Acide hippurique dans l'urine

L'acide benzoïque est éliminé inchangé ou sous forme d'acide hippurique dans les urines. Des études sur volontaires exposés au toluène par inhalation rapportent que 60 à 90% du toluène inhalé est excrété sous forme d'acide hippurique dans les urines (Ogata *et al.* 1970 ; Veulemans et Masschelein 1979 ; Lof *et al.* 1993 ; Inoue *et al.* 2004). L'acide hippurique est retrouvé dans les urines de personnes non exposées professionnellement au toluène par l'intermédiaire de l'alimentation et des conservateurs alimentaires qui peuvent comporter des sources importantes d'acide benzoïque. L'acide hippurique est également un produit de dégradation de la phénylalanine, qui est un acide aminé (Bælum 1991).

L'acide hippurique est rapidement détecté dans les urines, moins de 30 minutes après le début d'une exposition par inhalation. La concentration maximale d'acide hippurique dans les urines est atteinte 4 h après le début de l'exposition. Lof *et al.* (1993) rapportent une demi-vie d'élimination de l'acide hippurique dans les urines égale à 5,6 heures.

Les habitudes tabagiques pourraient être responsables de l'augmentation des concentrations urinaires d'acide hippurique. La pratique d'une activité physique lors d'une exposition au toluène augmente le débit d'élimination de l'acide hippurique (Bælum 1991).

2.4.2 Toluène dans l'urine

Selon les auteurs, entre 0,003 et 0,01% du toluène inhalé est éliminé dans les urines sous forme inchangée (Janasik *et al.* 2008 ; Ducos *et al.* 2008 ; Fustinoni *et al.* 2009).

La concentration maximale de toluène dans les urines est obtenue 4 à 6 heures après le début de l'exposition (Ducos *et al.* 2008 ; Fustinoni *et al.* 2009). Des études sur volontaires ont permis de déterminer une cinétique d'élimination biphasique du toluène dans les urines. Janasik *et al.* (2008) déterminent, dans une étude sur volontaires, que la première demi-vie du toluène urinaire est comprise entre 1 et 2 heures et la seconde demi-vie est proche de 12 heures. Il est à noter que dans l'étude de Ducos *et al.* (2008), la seconde demi-vie peut être estimée graphiquement à 15 heures environ. Dans une étude de terrain plus récente, Fustinoni *et al.* (2009) estiment que lors de la seconde phase d'élimination, la demi-vie du toluène dans l'urine est égale à 26 heures environ (\pm 5,5 heures). Selon les auteurs, les différences de demi-vies apparaissant entre leur étude et l'étude de Janasik *et al.* (2008) viendraient du fait que les conditions expérimentales peuvent être mieux contrôlées dans les études sur volontaires.

2.4.3 Toluène dans l'air exhalé

7 à 20% du toluène absorbé est éliminé dans l'air exhalé sous forme inchangée (Nomiyama et Nomiyama 1974a et 1974b ; Carlsson 1982 ; Bælum 1991 ; Leung et Paustenbach 1988, Lof *et al.* 1993). Benoit *et al.* (1985) rapportent une demi-vie du toluène dans l'air exhalé de 27 minutes.

2.4.4 O-crésol dans l'urine

Les *o*-, *p*- et *m*-crésols sont éliminés dans les urines sous forme sulfo- ou glucurono-conjugués. Apostoli *et al.* (1982) et Woiwode *et al.* (1979) ont retrouvé des *o*-, *p*- et *m*-crésols dans les urines de travailleurs exposés au toluène. Le *m*-crésol n'est pas retrouvé dans les urines de travailleurs non exposés au toluène. Le *p*-crésol est retrouvé dans des urines de travailleurs exposés au toluène, mais la différence de concentration avec les témoins non exposés au toluène n'est pas significative (Angerer 1979). Selon les auteurs, 0,006 à 0,03% du toluène inhalé serait éliminé sous forme d'*o*-crésol dans les urines (Inoue *et al.* 2004 ; Fustinoni *et al.* 2009).

Dans l'étude de Fustinoni *et al.* (2009), présentant les concentrations d'*o*-crésol dans des urines prélevées toutes les deux heures chez des travailleurs exposés au toluène, la concentration maximale d'*o*-crésol est atteinte 6 heures après le début de l'exposition.

Pendant une exposition au toluène la concentration urinaire d'*o*-crésol augmente de façon exponentielle atteignant un maximum pendant les dernières heures de l'exposition. Bælum (1991) rapporte une demi-vie d'élimination de l'*o*-crésol d'environ 3 heures. Par opposition, Nise (1992) rapporte une demi-vie de 44 heures. Plus récemment, Pierce *et al.* (2004) dans une étude sur volontaires, rapportent une élimination biphasique de l'*o*-crésol, avec une première demi-vie égale à 3 heures et une seconde demi-vie égale à 22 heures. Fustinoni *et al.* (2009) dans une étude de terrain rapportent également une élimination biphasique avec une première demi-vie de 4 heures et une seconde demi-vie de 44 heures. Fustinoni *et al.* interprètent les différences avec l'étude de Pierce *et al.* par le fait que les conditions expérimentales ne sont pas les mêmes (étude de terrain et étude sur volontaires).

La clairance urinaire de l'o-crésol est multipliée par 4 chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs et est proportionnelle à la fréquence journalière de consommation tabagique (Bælum 1991).

2.4.5 Acide benzylmercapturique

Aucune information sur la cinétique d'élimination de l'acide S-benzylmercapturique dans les urines n'est retrouvée dans la littérature.

3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique

3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Numéro*	Indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement (<i>sang, urine, air exhalé, autre</i>)
1	Acide hippurique	urine
2	Toluène	Sang
3	Toluène	Urine
4	Toluène	Air exhalé
5	<i>o</i> -crésol	Urine
6	Acide S-benzylmercapturique	Urine

3.1.1 Informations générales

Nom	Toluène dans le sang (TOLb)
Synonymes	Méthacide, méthylbenzène, méthylbenzol, monométhyl benzène, phényl méthane, toluol
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Non
Expression des résultats Valeurs usuelles	<ul style="list-style-type: none"> Population exposée études de terrain, <u>en fin de poste</u> (ordres de grandeur) : $< 20 \text{ mg.m}^{-3} : < 20 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ $\approx 80 \text{ mg.m}^{-3} : [80 - 250] \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ $\approx 120 \text{ mg.m}^{-3} : [400 - 500] \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ $\approx 240 \text{ mg.m}^{-3} : [800 - 1000] \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ Population exposée études de terrain, en fin de semaine et <u>début de poste</u> (ordres de grandeurs) : Par calcul (régression linéaire) $\approx 80 \text{ mg.m}^{-3} : [20 - 40] \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ Etudes sur volontaires : Par calcul (régression linéaire), 30 min après la fin de l'exposition $\approx 80 \text{ mg.m}^{-3} : 100 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 92,14 $1 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1} = 0,011 \text{ }\mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \text{ }\mu\text{mol.L}^{-1} = 92,14 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$
Valeur dans la population générale ou dans une population de témoins non professionnellement exposés	Population générale : Sans distinction F*/NF* : 95 ^{ème} perc = $1,16 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$; médiane = $0,36 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$

* F : fumeurs ; NF : non fumeurs ; perc : percentile

Nom	Toluène dans l'urine (TOLu)
Synonymes	méthacide, méthylbenzène, méthylbenzol, monométhyl benzène, phényl méthane, toluol
Autres substances pouvant former le même indicateur biologique d'exposition	Non
Expression des résultats Valeurs usuelles	<ul style="list-style-type: none"> Population exposée études de terrain en fin de poste (ordres de grandeurs) : $< 20 \text{ mg.m}^{-3} : < 10 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ $[50 - 100] \text{ mg.m}^{-3} : [8 - 35] \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ $[100 - 200] \text{ mg.m}^{-3} : [35 - 70] \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ Par calcul (régression linéaire ou logarithmique) $\approx 80 \text{ mg.m}^{-3} : [10 - 40] \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ Etudes sur volontaires : Par calcul (régression linéaire) $\approx 80 \text{ mg.m}^{-3} : 15 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ $50 \text{ ppm } (\approx 200 \text{ mg.m}^{-3}) : 26 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ (à la fin de l'expo, déterminé graphiquement)
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 92,14 $1 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1} = 0,011 \text{ }\mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \text{ }\mu\text{mol.L}^{-1} = 92,14 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$
Valeur dans la population générale ou dans une population de témoins non professionnellement exposés	Population générale : Non fumeurs : 95 ^{ème} perc = $0,3 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$; médiane : $[0,07 - 0,3] \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ Fumeurs : médiane $[0,15 - 0,36] \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ Sans distinction : 95 ^{ème} perc = $0,4 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$; médiane : $0,14 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$

Nom	o-crésol dans l'urine (o-CRu)
Synonymes	1-hydroxy-2-méthylbenzene, 1-méthyl-2-hydroxybenzene, 2-crésol, 2-hydroxy-1-méthylbenzene, 2-hydroxytoluène, 2-méthylphénol, o-hydroxytoluène, o-méthylphénol, o-méthylphénylol, o-oxytoluène, ortho-hydroxytoluène, o-toluol
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	NR*
Expression des résultats Valeurs usuelles	<ul style="list-style-type: none"> Population exposée étude de terrain en fin de poste : Fumeurs : $\approx 50 \text{ mg.m}^{-3}$: $300 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (médiane) Non Fumeurs : $\approx 45 \text{ mg.m}^{-3}$: $150 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (médiane) SD : [8 – 60] mg.m^{-3} : [60 – 300] $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat [60 – 120] mg.m^{-3} : [300 – 600] $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat [120 – 260] mg.m^{-3} : [600 – 2300] $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat Etudes sur volontaires : NR
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM = 108,14 $1 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1} = 0,009 \text{ }\mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \text{ }\mu\text{mol.L}^{-1} = 108,14 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ $1 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 1,04 \text{ }\mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat}$ $1 \text{ }\mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 0,96 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$
Valeur dans la population générale ou dans une population de témoins non professionnellement exposés	Population générale : Non fumeurs : 95 ^{ème} perc : $50 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat ; médiane = $23 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat Fumeurs : 95 ^{ème} perc : $270 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat ; médiane = $54 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat Sans distinction : 95 ^{ème} perc : $110 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat ; médiane : $27 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat Témoins non professionnellement exposés : Non fumeurs : médiane = $60 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat Fumeurs : médiane = $170 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat Sans distinction : médiane : $66 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créat

* NR : non renseigné

3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet identifiés

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
Acide Hippurique	Urine	Prélèvements non invasifs Non influencé par le tabagisme	Non spécifique (alimentation) Les concentrations urinaires ne sont corrélées aux concentrations atmosphériques de toluène que pour des expositions élevées

			(supérieures à 10 ppm) Influencé par la consommation d'alcool
Toluène	Sang	Spécifique Directement lié aux effets sanitaires Les concentrations sanguines de toluène en fin de poste sont bien corrélées avec l'exposition (pour des expositions supérieures à 4 ppm) Concentrations augmentées lors de la pratique d'une activité physique	Prélèvements invasifs Influencé par la consommation d'alcool
Toluène	Urine	Spécifique et sensible Directement lié aux effets sanitaires Prélèvements non invasifs Non significativement influencé par le tabagisme (influence à des expositions dites faibles inférieures à 2 ppm / 8 mg.m ⁻³) Bien corrélé avec l'exposition, même à de faibles expositions (inférieures à 5 ppm) Concentrations augmentées lors de la pratique d'une activité physique	Influencé par la consommation d'alcool
Toluène	Air exhalé	Spécifique Prélèvements non invasifs	Peu sensible Problème de reproductibilité des méthodes de prélèvement
o-crésol	Urine	Prélèvements non invasifs Bonne corrélation entre les concentrations urinaires et les concentrations atmosphériques de toluène pour des expositions professionnelles (supérieures à 8 ppm / 30 mg.m ⁻³) Non influencé par la consommation d'alcool Concentrations augmentées lors de la pratique d'une activité physique	Influencé par le tabagisme Non directement lié aux effets sanitaires
BMA	Urine	Prélèvements non invasifs Bien corrélé avec l'exposition (supérieures à 4 ppm / 16 mg.m ⁻³) Non influencé par le tabagisme	Non directement lié aux effets sanitaires Influencé par la consommation d'alcool Non influencé par le tabagisme Plus ou moins spécifique : métabolite commun à des composés benzyliques retrouvés dans certains cosmétiques notamment (influence pour uniquement pour de faibles expositions) Absence d'information concernant la cinétique d'élimination

3.2 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles

Le toluène sanguin a pour avantages d'être directement lié à l'apparition des effets sanitaires (relatifs à l'altération du contrôle des fonctions reflexes : audition, vision...). Les concentrations de trois biomarqueurs, le toluène sanguin, le toluène urinaire et l'*o*-crésol urinaire sont bien corrélées aux concentrations atmosphériques de toluène, même si *o*-crésol semble plutôt mieux corrélé lorsque les concentrations atmosphériques de toluène sont élevées (supérieures à 8 ppm soit environ 30 mg.m⁻³). En revanche l'acide hippurique urinaire (métabolite de l'acide benzoïque présent dans l'alimentation) n'est pas retenu en raison du niveau de base non négligeable retrouvé dans la population générale, de même que le toluène dans l'air exhalé qui présente une absence de méthodes reproductibles pour son dosage. Enfin, l'acide benzylmercapturique urinaire est pertinent comme biomarqueur d'exposition au toluène, mais étant donné le manque de données de pharmacocinétique, il sera uniquement abordé en annexe 1.

4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié

4.1.1 Toluène sanguin

Zavalic *et al.* ont mené plusieurs études de terrain afin de déterminer les effets de l'exposition au toluène sur la vision des couleurs. Le test 15-Hue de Lanthony est réalisé afin d'évaluer qualitativement l'apparition de dyschromatopsies (I, II et III) et l'indice CCI (Colour Confusion Index) est calculé pour chaque ouvrier et témoin non exposé afin de quantifier les anomalies sur le test. Parallèlement, les concentrations atmosphériques de toluène sont mesurées à l'aide de préleveurs statiques (sous estimation possible des expositions) et les concentrations sanguines de toluène sont dosées en milieu de semaine et début de poste.

Dans la première étude menée dans une usine de chaussures, portant sur 50 ouvriers (moyenne des concentrations atmosphériques 35 ppm \pm 20), la médiane des concentrations sanguines se situerait à 360 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Zavalic *et al.* 1996). Il n'y a pas d'augmentation significative de la prévalence des dyschromatopsies par rapport au groupe de témoins non exposés, cependant l'indice CCI est significativement plus élevé que pour le groupe contrôle, ce qui traduit l'apparition d'anomalies dans la vision des couleurs. Cependant, les résultats présentés dans cette étude sont ambigus, la valeur rapportée est de 0,36 mg.mL^{-1} , ce qui paraît peu probable ($3,6 * 10^6 \mu\text{g.L}^{-1}$). Ce qui rend les résultats de cette étude difficilement interprétables.

Des résultats similaires sont retrouvés dans deux études menées deux ans plus tard sur 40 ouvriers d'une usine de rotogravure (Zavalic *et al.* 1998a et 1998b). La moyenne des concentrations atmosphériques est égale à 130 ppm (60 à 250 ppm) dans la première étude et 160 ppm (\pm 100) dans la seconde étude. Dans cette seconde étude, la médiane des concentrations sanguines se situerait à 420 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Des augmentations significatives de la prévalence des dyschromatopsies et des indices CCI sont retrouvées par rapport au groupe de témoins non exposés. Aucune relation entre la consommation d'alcool ou le tabagisme et les dyschromatopsies n'est retrouvée. L'usine de chaussure a également été investiguée deux ans plus tard, la moyenne des concentrations atmosphériques est la même que dans l'étude de 1996 (Zavalic *et al.* 1998a et 1998b). Cependant, les concentrations sanguines de toluène sont inférieures et la médiane se situerait à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$. L'indice CCI n'est alors plus significativement différent de celui des témoins non exposés. Les résultats présentés dans ces études sont également ambigus, les unités renseignées semblent peu probables. Les résultats de cette étude sont également difficilement interprétables.

Une troisième étude menée par Zavalic *et al.* en 1998 rapportent une moyenne des concentrations sanguines de toluène égale à 450 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (\pm 240) sans augmentation significative de la prévalence des dyschromatopsies par rapport au groupe de témoins non exposés (Zavalic *et al.* 1998c). Cependant, aucun résultat concernant la quantification des anomalies sur le test de Lanthony n'est présenté. Cette étude porte sur 55 ouvriers d'une imprimerie, la moyenne des concentrations atmosphériques est égale à 120 ppm (\pm 50).

4.1.2 Toluène urinaire

Cavalleri *et al.* (2000) étudient les effets des expositions au toluène sur la vision des couleurs en relation avec les concentrations urinaires de toluène. L'étude porte sur 30 ouvriers d'une

usine de caoutchouc, sur deux postes différents. Les concentrations atmosphériques ne sont pas renseignées. Le premier poste concerne l'enduction (20 ouvriers), la moyenne des concentrations urinaires (prélèvements en fin de poste) est égale à $60 \mu\text{g.L}^{-1}$ (± 20) et l'indice CCI des ouvriers exposés est significativement plus élevé que celui des témoins non exposés. Le second poste concerne la production (10 ouvriers), la moyenne des concentrations urinaires est égale à $70 \mu\text{g.L}^{-1}$ (± 35) et l'indice CCI est significativement plus élevé que celui des témoins non exposés.

4.1.3 O-crésol urinaire

Les deux études de Zavalic *et al.* (1998a et 1998b) portant sur les ouvriers de deux usines de rotogravure, citées précédemment, rapportent également des concentrations urinaires d'o-crésol (prélèvements en milieu de semaine fin de poste) en relation avec les effets des expositions au toluène sur la vision des couleurs. La moyenne des concentrations atmosphériques (prélèvements statiques) est égale à 130 ppm (60 à 250 ppm) dans la première étude et 160 ppm (± 100) dans la seconde étude. La médiane des concentrations urinaires d'o-crésol se situe à $970 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, les concentrations minimales sont comprises entre 300 et 400 et la concentration maximale est égale à 4000. Des augmentations significatives de la prévalence des dyschromatopsies et des indices CCI sont retrouvées par rapport au groupe de témoins non exposés. Aucune relation entre la consommation d'alcool ou le tabagisme et les dyschromatopsies n'est retrouvée. Il est à noter que dans la publication de Zavalic *et al.* (1998b), les unités renseignées (g.g^{-1} de créatinine) dans le tableau de résultats (tableau 3) sont différentes de celles présentées dans l'étude Zavalic *et al.* (1998a) (mg.g^{-1} de créatinine), alors que les valeurs sont les mêmes. Il semble qu'ils s'agissent d'une erreur et que les unités soient en réalité des mg.g^{-1} de créatinine.

Dans une autre étude menée dans une imprimerie (étude de 1998 citée précédemment), la moyenne des concentrations urinaires d'o-crésol (prélèvements en milieu de semaine et fin de poste) est égale à $730 (\pm 660) \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (Zavalic *et al.* 1998c). Aucune augmentation significative de la prévalence des dyschromatopsies par rapport au groupe de témoins non exposés n'est rapportée mais aucun résultat quantitatif n'est présenté.

Remarque :

*Le Test de Farnsworth 15 Hue désaturé de Lanthony : Test qualitatif permettant de détecter les déficiences partielles ou totales de la distinction des couleurs (dyschromatopsies). Le sujet doit ordonner 15 pastilles dont la "couleur" ne diffère que par la tonalité, en partant de la pastille de référence. Ce test semble être le plus efficace dans la détection des dyschromatopsies acquises, particulièrement du domaine bleu-jaune. Cependant son manque de sensibilité peut être responsable de sous estimations lors de dyschromatopsies complexes (Geller et Hudnell, 1997 ; Iregren *et al.*, 2002a et 2002b).*

Total Colour Distance Score (TCDS) : ce score est basé sur la somme des distances mesurées entre les points du test de vision des couleurs. Un score est alors obtenu selon une l'équation et la valeur optimale de ce score est de 56,4.

Colour Confusion Index (CCI) : Cet indice permet de quantifier les erreurs dans le test de Lanthony, correspondant au ratio entre le TCDS du patient et la valeur optimale du TCDS. Une altération de la vision des couleurs se traduit par un CCI supérieur à 1.

4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié

4.2.1 Toluène sanguin en fin de poste

Les concentrations sanguines de toluène proviennent de prélèvements réalisés à la fin de l'exposition pour les études sur volontaires et en fin de poste pour les études de terrain. Les concentrations atmosphériques de toluène proviennent de prélèvements individuels pour les études de terrain.

4.2.1.1 Etudes de terrain

Selon Kawai *et al.* (1992), la sensibilité d'un IBE correspond à sa capacité à séparer des témoins non exposés et des professionnels exposés. Plus un IBE est sensible plus la concentration atmosphérique est basse pour induire chez des travailleurs exposés des concentrations d'IBE significativement supérieures à celle des témoins non exposés. L'étude de Kawai est réalisée dans un groupe de travailleurs exposés à des mélanges de solvants, la moyenne géométrique des concentrations atmosphériques est égale à 3,6 ppm, mais les concentrations sanguines ne sont pas rapportées. La concentration atmosphérique la plus basse capable de distinguer des professionnels exposés de témoins non exposés (pour laquelle les concentrations sanguines de toluène en fin de poste sont significativement supérieures chez les professionnels exposés que chez des témoins non professionnellement exposés) est égale à 4 ppm.

Cette concentration peut être utilisée comme limite pour l'étude des corrélations entre les concentrations de biomarqueurs et les concentrations atmosphériques.

- Expositions inférieures ou égales à 4 ppm (soit environ 16 mg.m⁻³)

Dans l'étude de Kawai *et al.* (1992) précédemment citée, les auteurs rapportent une bonne corrélation ($r = 0,672$) entre les concentrations atmosphériques de toluène et les concentrations sanguines de toluène en fin de poste.

Deux études de terrain menées dans des fabriques de ruban adhésif (110 et 470 ouvriers) avec une moyenne pour les concentrations atmosphériques proche de 2 ppm, rapportent une forte corrélation ($r = 0,6$) entre les concentrations atmosphériques et les concentrations sanguines de toluène (Inoue *et al.* 2008 et Kawai *et al.* 2008). Dans ces deux études les concentrations sanguines (moyennes géométriques) de toluène sont égales à 15 µg.L⁻¹ (Inoue *et al.* 2008) et 18 µg.L⁻¹ (Kawai *et al.* 2008) en fin de poste, la concentration sanguine la plus élevée est égale à 200 µg.L⁻¹, elle est retrouvée dans l'étude de Kawai *et al.* (2008) et la concentration atmosphérique maximum dans cette étude est égale à 26 ppm.

Kawai *et al.* (2008) déterminent cependant que cette corrélation est moins forte en séparant les concentrations atmosphériques en quartiles que lorsque la corrélation est calculée sur l'ensemble des professionnels exposés. Lorsque l'exposition est inférieure à 2 ppm (50^{ème} percentile de la distribution des concentrations atmosphériques) le coefficient de corrélation est égal à 0,18.

- Exposition supérieures à 4 ppm (soit environ 16 mg.m⁻³)

Les différentes études de terrain pour lesquelles l'exposition est supérieure à 4 ppm rapportent des corrélations fortes ($0,8 \leq r \leq 0,94$) entre les concentrations atmosphériques de toluène et les concentrations sanguines.

Une étude menée dans plusieurs fabriques (fabrique de fibres de verre et de fibres céramiques et production de matériaux d'étanchéité et de garnitures d'embrayage), portant sur 30 ouvriers rapporte un coefficient de corrélation égal à 0,8 (Angerer et Kramer 1997). La médiane des concentrations atmosphériques se trouve à 60 ppm et la médiane des concentrations sanguines de toluène est égale à 800 µg.L⁻¹. Selon eux, la concentration sanguine de toluène est mieux corrélée à la concentration atmosphérique de toluène ($r = 0,8$) que tous les autres métabolites urinaires.

Une étude menée dans une usine de rotogravure où 30 ouvriers sont suivis rapporte un coefficient de corrélation égal à 0,78 (Fustinoni *et al.* 2000). La médiane des concentrations atmosphériques se trouve à 80 mg.m⁻³ (environ 20 ppm) et la médiane des concentrations sanguines de toluène est égale à 80 µg.L⁻¹.

Une autre étude de terrain portant sur 100 ouvriers, dans une fabrique de composants audio, rapporte une corrélation très forte ($r = 0,94$) entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de toluène après transformation logarithmique des concentrations. Les concentrations atmosphériques se situent entre 10 et 200 ppm et les concentrations sanguines de toluène se situent entre 160 et 2250 µg.L⁻¹ (Foo *et al.* 1991). Ces concentrations sanguines semblent très élevées au vu des expositions, par rapport aux autres études ; il est possible, comme il a déjà été décrit dans la littérature, que les prélèvements de sang capillaire, pris au bout du doigt aient été contaminés par du toluène présent dans l'atmosphère.

Dans deux études menées par Brugnone *et al.* à 10 ans d'intervalle, de fortes corrélations ($r = 0,84$ en 1986 et 0,81 en 1995) entre les concentrations atmosphériques et les concentrations sanguines de toluène sont rapportées. L'étude de 1986 porte sur 65 ouvriers de différentes industries (rotogravure, imprimerie, fabrication de chaussures), la médiane des concentrations atmosphériques (prises individuellement) est égale à 134 mg.m⁻³ (environ 30 ppm) et la médiane des concentrations sanguines est égale à 385 µg.L⁻¹. L'étude de 1995 porte sur 100 ouvriers d'une imprimerie, la moyenne des concentrations atmosphériques (prises individuellement) est égale à 128 mg.m⁻³ et la moyenne des concentrations sanguines est égale à 457 µg.L⁻¹.

Une étude menée par Nise et Orbaek (1988) sur 60 ouvriers dans la rotogravure, rapporte une corrélation forte ($r = 0,84$ Spearman) entre les concentrations atmosphériques et les concentrations sanguines de toluène. La médiane des concentrations atmosphériques est égale à 96 mg.m⁻³ (environ 25 ppm), la concentration maximale est égale à 1080 mg.m⁻³.

En revanche, Kawai *et al.* (2008) (étude citée au-dessus) déterminent en séparant les niveaux d'exposition en quartiles, un coefficient de corrélation égal à 0,4 pour une exposition supérieure à 5 ppm (75^{ème} percentile de la distribution des concentrations atmosphériques).

4.2.1.2 Etudes sur volontaires

Janasik *et al.* (2008) rapportent une corrélation très forte ($r = 0,99$) entre les concentrations sanguines de toluène et les concentrations atmosphériques. Dans cette étude, 18 volontaires sont exposés à différentes concentrations de toluène (20, 60 et 100 mg.m⁻³ environ 5, 15 et 25 ppm) pendant 8 heures dans une chambre d'inhalation.

Equation reliant l'exposition aux concentrations sanguines de toluène en FP	[TOLb] (µg.L ⁻¹) pour 75,84 mg.m ⁻³ ou 20 ppm (VLEP-8h)	Référence
Etudes de terrain		
[TOLb] (µmol.L ⁻¹) = 0,027 [TOLa] (mg.m ⁻³) + 0,20 $r = 0,84$ spearman	207	Nise et Orbaek 1988
[TOLb] (mg.L ⁻¹) = 0,0121 ([TOLa] (ppm)) ^{1,026} $r = 0,94$	262	Foo <i>et al.</i> 1991
[TOLb] (µg.L ⁻¹) = 2,62 [TOLa] (mg.m ⁻³) + 45 $r = 0,84$	244	Brugnone <i>et al.</i> 1986
[TOLb] (µg.L ⁻¹) = 3,9 [TOLa] (mg.m ⁻³) - 46 $r = 0,81$	250	Brugnone <i>et al.</i> 1995
[TOLb] (µg.L ⁻¹) = 22,69 [TOLa] (ppm) - 330 $r = 0,803$	124	Angerer et Kramer 1997
[TOLb] (µg.L ⁻¹) = 0,998 [TOLa] (mg.m ⁻³) + 6,316 $r = 0,782$	82	Fustinoni <i>et al.</i> 2000
[TOLb] (µg.L ⁻¹) = 3,3 [TOLa] (ppm) + 12 $r = 0,672$	78	Kawai <i>et al.</i> 1992*
[TOLb] (µg.L ⁻¹) = 6,35 [TOLa] (ppm) + 11,5	138,5	Kawai <i>et al.</i> 2008*

$r = 0,60$ [TOLb] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 4,53 [TOLa] (ppm) + 7,9 $r = 0,575$	98,5	Inoue <i>et al.</i> 2008*
Etudes sur volontaires		
[TOLb] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 1,26 [TOLa] (mg.m^{-3}) + 4,25 $r = 0,992$	100 (30 min après fin expo)	Janasik <i>et al.</i> 2008

* Etudes dans lesquelles les corrélations ont été calculées à partir d'expositions inférieures à la limite de sensibilité du toluène dans le sang (fin de poste).

4.2.2 Toluène sanguin en début de poste

Les concentrations sanguines de toluène proviennent de prélèvements réalisés en début de poste et milieu ou fin de semaine et les concentrations atmosphériques de toluène proviennent de prélèvements individuels.

Aucune donnée n'est retrouvée concernant la limite de sensibilité pour le toluène sanguin dosé en début de poste et fin de semaine.

Plusieurs études de terrains rapportent des corrélations plus ou moins fortes entre les concentrations atmosphériques de toluène et les concentrations sanguines de toluène en début de poste et milieu ou fin de semaine. La corrélation la plus forte ($r = 0,85$) est retrouvée dans une étude de Ghittori *et al.* (2004), menée sur 40 ouvriers d'une usine de produits chimiques. La moyenne des concentrations atmosphériques est égale à La moyenne géométrique des concentrations atmosphériques est égale à 40 mg.m^{-3} (13 à 191 mg.m^{-3}) et la moyenne géométrique des concentrations sanguines de toluène est égale à $11,77 \mu\text{g.L}^{-1}$ (3,6 à $53,5 \mu\text{g.L}^{-1}$). Dans les deux études menées par Brugnone *et al.* citées précédemment, les corrélations entre les concentrations atmosphériques et les concentrations sanguines de toluène sont très différentes ($r = 0,36$ en 1986 et $0,74$ en 1995) (Brugnone *et al.* 1986 et 1995). Dans l'étude de 1986, la médiane des concentrations sanguine est égale à $25,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ (9 à $66 \mu\text{g.L}^{-1}$). Dans l'étude de 1995, la moyenne des concentrations sanguines de toluène est égale à $38 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Equation reliant l'exposition aux concentrations sanguines de toluène en DP (MS ou FS)	[TOLb] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) pour $75,84 \text{ mg.m}^{-3}$ ou 20 ppm (VLEP-8h)	Référence
Etudes de terrain		
[TOLb] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 0,25 [TOLa] (mg.m^{-3}) + 2,41 $r = 0,85$	21	Ghittori <i>et al.</i> 2004
[TOLb] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 0,29 [TOLa] (mg.m^{-3}) - 4 $r = 0,74$	18	Brugnone <i>et al.</i> 1995
[TOLb] ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) = 0,003 [TOLa] (mg.m^{-3}) + 0,182 $r = 0,6$ spearman	38	Nise et Orbaek, 1988
[TOLb] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 0,10 [TOLa] (mg.m^{-3}) + 12 $r = 0,36$	20	Brugnone <i>et al.</i> 1986

4.2.3 Toluène urinaire

Les concentrations urinaires de toluène proviennent de prélèvements réalisés en fin de poste pour les études de terrain et à la fin de l'exposition pour les études sur volontaires et les concentrations atmosphériques de toluène proviennent de prélèvements individuels pour les études de terrain.

La correction des concentrations sur la créatininurie n'est pas pertinente, car le toluène est excrété dans l'urine au niveau tubulaire par diffusion passive son élimination est donc déterminée par l'équilibre des pressions partielles du solvant entre le sang et l'urine (Ducos *et al.* 2008).

4.2.3.1 Etudes de terrain

Dans l'étude de Kawai *et al.* (1996) (citée plus bas) la concentration atmosphérique capable de distinguer des professionnels exposés de témoins non exposés (sur la base des concentrations urinaires de toluène en fin de poste significativement supérieures chez les professionnels par rapport aux témoins non professionnellement exposés) est égale à 5 ppm.

Cette concentration peut être utilisée comme limite pour l'étude des corrélations entre les concentrations de biomarqueurs et les concentrations atmosphériques.

- Expositions inférieures ou égales à 5 ppm (soit environ 20 mg.m⁻³)

Deux études de terrain sont menées en parallèle par Kawai *et al.* (1996) sur 115 ouvriers travaillant dans une industrie de ruban adhésif ou au contact de solvant pour peinture, la moyenne géométrique des concentrations atmosphériques mesurées individuellement est égale à 4 ppm (\pm 6 ppm). La corrélation entre les concentrations urinaires de toluène et les concentrations atmosphériques est élevée ($r = 0,75$ et $r = 0,84$ avec et sans correction sur la créatininurie, respectivement). La variabilité des concentrations atmosphériques est importante dans les deux usines.

Dans une autre étude précédemment citée (fabrique de ruban adhésif, portant sur 470 ouvriers), Kawai *et al.* (2008) rapportent une bonne corrélation ($r = 0,67$) entre les concentrations urinaires de toluène (sans correction sur la créatininurie) et les concentrations atmosphériques de toluène. Dans cette étude, la moyenne géométrique des concentrations atmosphériques de toluène prises individuellement, est proche de 2 ppm (concentration maximale égale à 26 ppm) et la moyenne géométrique des concentrations urinaires de toluène en fin de poste est égale à 4,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ avec un maximum de 60 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Cependant l'auteur rapporte que cette corrélation est moins forte en séparant les concentrations atmosphériques en quartiles que lorsque la corrélation est calculée sur l'ensemble des professionnels exposés. Lorsque l'exposition est inférieure à 2 ppm (50^{ème} percentile de la distribution des concentrations atmosphériques) le coefficient de corrélation est égal à 0,19.

Inoue *et al.* (2008) rapportent dans une fabrique de ruban adhésif (110 ouvriers) une bonne corrélation ($r = 0,61$ avec et sans correction sur la créatininurie) entre les concentrations urinaires de toluène et les concentrations atmosphériques de toluène. La médiane des concentrations atmosphériques de toluène prises individuellement se trouve à 2 ppm et la médiane des concentrations urinaires est égale à 4 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

L'étude de Takeuchi *et al.* (2002) rapporte également une corrélation importante ($r = 0,74$) entre les concentrations urinaires de toluène (sans correction sur la créatininurie) et les concentrations atmosphériques. L'étude porte sur 90 ouvriers d'une fabrique de matériaux, la moyenne géométrique des concentrations atmosphériques de toluène prises individuellement se trouve à 4 ppm (\pm 3 ppm) et la moyenne géométrique des concentrations urinaires est égale à 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (\pm 2).

- Expositions supérieures à 5 ppm (soit environ 20 mg.m⁻³)

Deux études de terrain (rotogravure) menées par Fustinoni *et al.* (2000 et 2007) rapportent une corrélation élevée entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de toluène. La première étude porte sur 30 ouvriers et la médiane des concentrations atmosphériques du toluène se trouve à 80 mg.m⁻³ (environ 20 ppm), la médiane des concentrations urinaires est égale à 13 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et le coefficient de corrélation est égal à 0,75. La seconde étude porte sur 100 ouvriers et la médiane des concentrations atmosphériques prises individuellement se trouve à 50 mg.m⁻³ (environ 13 ppm), la médiane des concentrations urinaires est égale à 8 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et le coefficient de corrélation est égal à 0,84. Cette corrélation est calculée sur le log₁₀ des concentrations (atmosphériques et urinaires).

La corrélation la plus élevée ($r = 0,92$) est retrouvée dans une étude de Ducos *et al.* (2008) qui se déroule dans deux usines de rotogravure. La première étude porte sur 15 ouvriers, la médiane des concentrations atmosphériques de toluène, prises individuellement, est égale à 53 ppm est la médiane des concentrations urinaires de toluène en fin de poste est égale à 67 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

¹. La seconde étude porte sur 15 ouvriers, la médiane des concentrations atmosphériques, prises individuellement se trouve à 24 ppm et la médiane des concentrations urinaires en fin de poste est égale à 35 µg.L⁻¹.

Une bonne corrélation est également retrouvée ($r = 0,85$) dans l'étude de Ghittori *et al.* (2004), menée sur 40 ouvriers d'une usine de produits chimiques. La moyenne géométrique des concentrations atmosphériques est égale à 40 mg.m⁻³ (13 à 191 mg.m⁻³) et la moyenne géométrique des concentrations urinaires de toluène en fin de poste est égale à 31,7 µg.L⁻¹ (8,8 à 86,4 µg.L⁻¹).

Une étude d'Ukai *et al.* (2007) portant sur 122 travailleurs exposés à des solvants (essentiellement dans les imprimeries), rapporte une moyenne géométrique des concentrations atmosphériques égale à 10,4 ppm (0,2 à 12 ppm) et une moyenne géométrique des concentrations urinaire de toluène en fin de poste égale à 12,9 µg.L⁻¹ (< 2 à 204 µg.L⁻¹). La corrélation retrouvée entre les concentrations atmosphériques de toluène et les concentrations urinaires de toluène est forte ($r = 0,83$).

Kawai *et al.* (2008) retrouvent une bonne corrélation ($r = 0,6$) pour des expositions supérieures à 5 ppm (75^{ème} percentile de la distribution des concentrations atmosphériques du toluène).

4.2.3.2 Etudes sur volontaires

Trois études sur volontaires sont retrouvées dans la littérature concernant l'exposition au toluène et le dosage du toluène urinaire. Janasik *et al.* (2008) ont étudié la relation entre l'exposition au toluène et les concentrations urinaires en exposant 20 volontaires en chambre d'inhalation à 20, 60 et 100 mg.m⁻³ (environ 5, 15 et 25 ppm), pendant 8 heures. Ils trouvent une corrélation très élevée ($r = 0,998$) entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires. Pour une exposition à 200 mg.m⁻³ (environ 50 ppm), la concentration urinaire moyenne de toluène est égale à 26 µg.L⁻¹ (± 16).

Par ailleurs, une seconde étude permet également de trouver une corrélation élevée ($r = 0,965$) entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires pour des volontaires exposés 6 heures en chambre d'inhalation à 10, 25 et 50 ppm de toluène.

Equation reliant l'exposition aux concentrations urinaires de toluène	[TOLu] (µg.L ⁻¹) pour 75,84 mg.m ⁻³ ou 20 ppm (VLEP-8h)	Référence
Etudes de terrain		
$\log[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,898 \log[\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 0,353$ $r = 0,921$	33	Ducos <i>et al.</i> 2008
$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,38 [\text{TOLa}] (\text{mg.m}^{-3}) + 13,37$ $r = 0,846$	42	Ghittori <i>et al.</i> 2004
$\log[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,685 \log[\text{TOLa}] (\text{mg.m}^{-3}) - 0,262$ $r = 0,844$	11	Fustinoni <i>et al.</i> 2007
$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 1,47 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) - 0,6$ $r = 0,83$	29	Ukai <i>et al.</i> 2007
$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,108 [\text{TOLa}] (\text{mg.m}^{-3}) + 3,969$ $r = 0,753$	12	Fustinoni <i>et al.</i> 2000
$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 1,523 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 2,284$ $r = 0,843$	33	Kawai <i>et al.</i> 1996*
$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 1,26 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 6,06$ $r = 0,740$	31	Takeuchi <i>et al.</i> 2002*
$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 1,34 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 2,3$ $r = 0,62$	29	Kawai <i>et al.</i> 2008*
$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,93 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 2,5$ $r = 0,613$	21	Inoue <i>et al.</i> 2008*
Etudes sur volontaires		
$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,207 [\text{TOLa}] (\text{mg.m}^{-3}) + 0,41$	16	Janasik <i>et al.</i> 2008

r = 0,998		
$\log[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,929 \log[\text{TOLa}] (\text{ppm}) - 0,052$ r = 0,965	14	Ducos <i>et al.</i> 2008

* Etudes dans lesquelles les corrélations ont été évaluées à partir d'expositions inférieures à la limite de sensibilité du toluène dans l'urine (fin de poste).

4.2.4 O-crésol urinaire

Les concentrations urinaires d'o-crésol proviennent de prélèvements réalisés en fin de poste pour les études de terrain et les concentrations atmosphériques de toluène proviennent de prélèvements individuels.

4.2.4.1 Etudes de terrain

Dans l'étude de Kawai *et al.* (1996) précédemment citée la concentration atmosphérique capable de distinguer des professionnels exposés de témoins non exposés (concentrations urinaires d'o-crésol en fin de poste significativement supérieures chez les professionnels) est égale à 19 ppm. Dans une étude plus récente (Inoue *et al.* 2004), la limite de sensibilité pour l'o-crésol en fin de poste est égale à 8 ppm (soit environ 30 mg.m⁻³).

La concentration de 8 ppm peut être utilisée comme limite pour l'étude des corrélations entre les concentrations de biomarqueurs et les concentrations atmosphériques.

- Expositions inférieures ou égales à 8 ppm (soit environ 30 mg.m⁻³)

Dans l'étude d'Inoue *et al.* (2004) dans une imprimerie (122 ouvriers), les auteurs rapportent des coefficients de corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires similaires pour les concentrations avec ou sans correction sur la créatininurie (r = 0,63). La moyenne (géométrique) des concentrations urinaires d'o-crésol est égale à 277 (± 2,4) µg.L⁻¹ et 194 (± 1,2) µg.g⁻¹ de créatinine après correction sur la créatininurie et la moyenne géométrique des concentrations atmosphériques est égale à 8 ppm.

L'étude d'Inoue *et al.* (2008), cité précédemment rapporte une faible corrélation (r = 0,2) entre les concentrations urinaires d'o-crésol (avec ou sans correction sur la créatininurie) et les concentrations atmosphériques de toluène. Les auteurs concluent, au regard des autres publications que les concentrations urinaires d'o-crésol ne sont corrélés avec les concentrations atmosphériques de toluène que pour des expositions élevée (sans précision des niveaux d'exposition). Dans cette étude, la médiane des concentrations atmosphériques de toluène prises individuellement se trouve à 2 ppm et la médiane des concentrations urinaires est égale à 72 µg.g⁻¹ de créatinine.

Kawai *et al.* (1996) rapportent des coefficients de corrélation de 0,54 sans correction sur la créatininurie et 0,62 après correction, à partir de deux campagnes de mesures pour lesquelles la moyenne géométrique des concentrations atmosphériques de toluène est égale à 4 ppm (les concentrations urinaires ne sont pas renseignées).

- Expositions supérieures à 8 ppm (soit environ 30 mg.m⁻³)

La corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires d'o-crésol (µg.L⁻¹) est relativement forte (r ≈ 0,6) pour des expositions supérieures à 8 ppm. Les coefficients de corrélation sont plus élevés lorsque les concentrations urinaires d'o-crésol sont corrigées sur la créatininurie et sont compris entre 0,5 et 0,9.

Plusieurs études rapportent des corrélations plus fortes entre les concentrations atmosphériques de toluène et les concentrations urinaires d'o-crésol lorsque celles-ci sont corrigées sur la créatininurie. Fustinoni *et al.* (2007), dans une étude portant sur 100 ouvriers d'une industrie de rotogravure, rapportent des coefficients de corrélation de 0,61 sans correction et de 0,704 après correction. La médiane des concentrations atmosphériques est égale à 48 mg.m⁻³ et les médianes des concentrations urinaires sont égales à 271 µg.L⁻¹ ou 185 µg.g⁻¹ de créatinine. Il est à noter que cette corrélation est établie sur les concentrations

urinaires d'un ensemble d'ouvriers sans distinction de leurs habitudes tabagiques. Or, dans cette étude, les concentrations urinaires sont également renseignées en fonction du statut tabagique des ouvriers. Les médianes des concentrations urinaires sont égales à 226 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 154 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine chez les non fumeurs et 329 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 289 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatine chez les fumeurs. Dans l'étude de Ducos *et al.* (2008), menée dans deux industries de la rotogravure (15 ouvriers dans chacune), les médianes des concentrations atmosphériques sont égales à 53 et 24 ppm et les médianes des concentrations urinaires d'*o*-crésol sont égales à 1000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 760 $\mu\text{g.g}^{-1}$ respectivement. La corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires d'*o*-crésol est plus forte lorsque les concentrations sont corrigées sur la créatininurie ($r = 0,873$ vs $0,718$). Selon les auteurs, cette correction permettrait de diminuer les variations interindividuelles de 56%. Dans l'étude de Truchon *et al.* (1999), en dessous de 50 ppm de toluène, les concentrations urinaires d'*o*-crésol corrigées sur la créatininurie sont bien corrélées avec les concentrations atmosphériques de toluène ($r = 0,71$). En ne distinguant pas les niveaux d'exposition (entre 0 et 111 ppm), les concentrations sont encore mieux corrélées ($r = 0,89$). Cette étude porte sur des ouvriers de trois industries, deux de peinture avec des moyennes de concentrations atmosphériques égales à 60 et 10 ppm et une d'imprimerie avec une concentration atmosphérique moyenne égale à 10 ppm.

D'autre part, Angerer et Kramer (1997) retrouvent une corrélation moins forte entre les concentrations atmosphériques de toluène et les concentrations urinaires d'*o*-crésol lorsque celles-ci sont corrigées sur la créatininurie ($r = 0,52$) par rapport à la corrélation lorsqu'elles ne sont pas corrigées ($r = 0,65$). Dans cette étude les concentrations atmosphériques sont élevées, la médiane est proche de 60 ppm. Selon les auteurs, la préparation des échantillons (hydrolyse enzymatique plus forte et distillation) serait à l'origine de ces valeurs élevées par rapport aux autres publications. Cependant, dans les publications plus récentes cet argument n'est pas repris pour la préparation des échantillons.

Equation reliant l'exposition aux concentrations urinaires d' <i>o</i> -crésol en fin de poste	[<i>o</i> -CRu] ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	[<i>o</i> -CRu] ($\mu\text{g.g}^{-1}$)	Référence
	pour 75,84 mg.m^{-3} ou 20 ppm (VLEP-8h)		
Etudes de terrain			
$0 < [\text{TOLa}] < 111 \text{ ppm}$ [<i>o</i> -CRu] ($\text{mmol.mol}^{-1} \text{ creat}$) = $0,0135 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 0,0525$ $r = 0,89$		306	Truchon <i>et al.</i> 1999
$\log[o\text{-CRu}] (\text{mg.g}^{-1} \text{ creat}) = 0,864 \log[\text{TOLa}] (\text{ppm}) - 1,6^*$ $r = 0,873$		334	Ducos <i>et al.</i> 2008
$[\text{TOLa}] < 50 \text{ ppm}$ [<i>o</i> -CRu] ($\text{mmol.mol}^{-1} \text{ creat}$) = $0,0127 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 0,0647$ $r = 0,71$		303	Truchon <i>et al.</i> 1999
$\log[o\text{-CRu}] (\text{mg.g}^{-1} \text{ creat}) = 0,631 \log[\text{TOLa}] (\text{mg.m}^{-3}) - 1,777$ $r = 0,704$		257	Fustinoni <i>et al.</i> 2007
$[o\text{-CRu}] (\text{mg.L}^{-1}) = 0,0419 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 0,667$ $r = 0,650$	1505		Angerer et Kramer 1997
$\log[o\text{-CRu}] (\text{mg.L}^{-1}) = 0,620 \log[\text{TOLa}] (\text{mg.m}^{-3}) - 1,636$ $r = 0,607$	340		Fustinoni <i>et al.</i> 2007
$[o\text{-CRu}] (\text{mg.g}^{-1} \text{ creat}) = 0,0221 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 1,219$ $r = 0,524$		1661	Angerer et Kramer 1997
$[o\text{-CRu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 13 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 154$ $r = 0,63$	414		Inoue <i>et al.</i> 2004**
$[o\text{-CRu}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ creat}) = 8 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 122$		282	

$r = 0,63$			
$[o\text{-CRu}] \text{ (mg.g}^{-1} \text{ creat)} = 0,00423 [\text{TOLa}] \text{ (ppm)} + 0,0348$ $r = 0,616$		119	Kawai et al. 1996**
$[o\text{-CRu}] \text{ (mg.L}^{-1}) = 0,00489 [\text{TOLa}] \text{ (ppm)} + 0,0567$ $r = 0,542$	154		Kawai et al. 1996**
$[o\text{-CRu}] \text{ (}\mu\text{g.L}^{-1}) = 14,92 [\text{TOLa}] \text{ (ppm)} + 111,7$ $r = 0,202$	310		Inoue et al. 2008**
$[o\text{-CRu}] \text{ (}\mu\text{g.g}^{-1} \text{ creat)} = 17,51 [\text{TOLa}] \text{ (ppm)} + 75,1$ $r = 0,228$		425	

* Dans la publication, l'ordonnée à l'origine sur le graphique (1,6) est différente de la valeur présentée dans l'équation (3,656), c'est la valeur graphique qui a été retenue ici (résultat aberrant avec la valeur de l'équation).

** Etudes dans lesquelles les corrélations ont été évaluées à partir d'expositions inférieures à la limite de sensibilité de l'o-crésol dans l'urine (fin de poste).

4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats

4.3.1 Toluène dans le sang et l'urine

	Toluène dans le sang	Toluène dans l'urine
Traitement médicamenteux	Inducteurs enzymatiques Paracétamol	NR
Prise alimentaire	Ethanol	Ethanol
Tabac	NR	oui pour des expositions inférieures à 2 ppm ($\approx 8 \text{ mg.m}^{-3}$)
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Masse grasseuse	Masse grasseuse
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	Pas pour des situations actuelles en milieu professionnel	Pas pour des situations actuelles en milieu professionnel
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Inhalation majoritaire, cutanée non négligeable	Inhalation majoritaire, cutanée non négligeable
Activité physique	Oui (concentrations triplées pour 50 W, données issues de la modélisation)	Oui (concentrations doublées pour 50 W, données issues de la modélisation)
Fréquence et durée de l'exposition	Possible accumulation au cours de la semaine (jusqu'à 4 phases d'élimination, pouvant aller jusqu'à plusieurs jours)	Accumulation négligeable au cours de la semaine

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'interférer avec le métabolisme du toluène : les médicaments inducteurs enzymatiques et la consommation chronique d'alcool augmentent son métabolisme. Au contraire, certains solvants (styrène, acétone, trichloroéthylène) et une consommation aiguë d'alcool concomitante à l'exposition inhibent son métabolisme (Biotox).

Imbriani et Ghittori (1997) estiment que la concentration sanguine du toluène est plus élevée lorsque le volontaire a consommé de l'éthanol ($156 \mu\text{g.L}^{-1}$ sans éthanol et $285 \mu\text{g.L}^{-1}$ avec consommation éthanol soit 84% de plus) ainsi que la concentration urinaire du toluène (45% de plus avec la consommation d'éthanol à $0,5 \text{ g.kg}^{-1}$ de poids corporel en 2 heures).

Certains traitements médicamenteux pourraient interférer dans l'interprétation des concentrations sanguines de toluène. Bælum (1991) rapporte que chez l'homme, une prise d'un gramme de paracétamol avant l'exposition au toluène peut entraîner une augmentation (19%) des concentrations sanguines de toluène (exposition 4 heures à 80 ppm). En revanche une prise d'un gramme d'acide acétylsalicylique avant l'exposition au toluène n'entraînerait pas d'augmentation des concentrations sanguines de toluène. Le phénobarbital, un inducteur des systèmes enzymatiques à CYP n'entraîne pas d'augmentation du métabolisme du xylène, dont la métabolisation est considérée comme similaire à celle du toluène, chez l'homme.

Certaines co-expositions à des solvants pourraient modifier la métabolisation du toluène, entraînant ainsi une modification de sa cinétique d'élimination urinaire. Bælum (1991) rapporte qu'une co-exposition au toluène et au xylène entraîne une diminution de la clairance urinaire du toluène de 22%. Le toluène et le xylène partagent la même voie métabolique saturable et ont une affinité similaire pour les enzymes mises en jeu. Toutefois, Tardif *et al.* (1991) ont montré chez des volontaires qu'à des concentrations d'exposition de 50 ppm de toluène et 40 ppm de xylène, une telle interférence métabolique n'était pas observée.

Les habitudes tabagiques semblent peu influencer l'élimination urinaire du toluène. Fustinoni *et al.* (2007) rapportent, pour des travailleurs d'une industrie de rotogravure, les concentrations de toluène urinaires en fin de poste ne sont pas influencées par le tabagisme. La médiane de concentrations urinaires de toluène est égale à $7,2 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les non fumeurs et $8,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les fumeurs et la médiane des concentrations atmosphériques est environ égale à 50mg.m^{-3} (12 ppm). Lovreglio *et al.* (2010) ont étudié l'influence du tabagisme sur l'élimination urinaire du toluène et de ses métabolites pour de faibles expositions (milieu extérieur, conducteur de citerne à essence et gérant d'une station service). La médiane des concentrations atmosphériques est égale à 0,25 ppm (1mg.m^{-3}) et la médiane des concentrations urinaires de toluène en fin de poste est égale à $0,8 \mu\text{g.L}^{-1}$. A de telles expositions, les concentrations urinaires de toluène sont significativement supérieures chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Les auteurs concluent que généralement, pour des expositions supérieures à 6mg.m^{-3} (1,5 ppm), les concentrations urinaires de toluène ne sont pas influencées par le tabagisme. En revanche, à des expositions inférieures, la fraction de toluène retrouvée dans la fumée de cigarette, même faible, joue un rôle significatif par rapport à la fraction attribuable à l'exposition professionnelle.

Sari-Minodier *et al.* (2009) estiment, sur la base d'un modèle PBPK, que les concentrations urinaires de toluène sont doublées et les concentrations sanguines triplées, lors d'une exposition au toluène avec une pratique physique équivalente à 50 watts par rapport à une exposition sans activité physique. En milieu professionnel, lorsque l'activité physique est importante, l'augmentation de l'absorption du toluène peut entraîner plus rapidement l'apparition des effets sanitaires. L'augmentation des concentrations (sanguines et urinaires), consécutive à une augmentation de l'absorption représente donc un avantage de la surveillance biologique des expositions comme moyen d'évaluation de l'exposition réelle des salariés.

4.3.2 O-crésol dans l'urine

o-crésol dans l'urine	
Traitement médicamenteux	NR
Prise alimentaire	NR
Tabac	Oui
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	NR
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	NR
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Inhalation majoritaire, cutanée non négligeable
Activité physique, effort, ...	Oui (concentrations doublées pour 50 W, données issues de la modélisation)
Fréquence et durée de l'exposition	Accumulation au cours de la semaine (élimination biphasique $T_{1/2}$ jusqu'à 22 heures pour la deuxième phase)

Selon Nise (1992) et Fustinoni *et al.* (2007), les concentrations urinaires d'o-crésol sont significativement plus élevées chez les fumeurs que chez les non fumeurs, pour les professionnels et les témoins non professionnellement exposés au toluène. La concentration urinaire d'o-crésol pour des témoins non professionnellement exposés est 3 à 4 fois plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs du fait de sa présence dans la fumée de cigarette (Dossing *et al.* 1983).

Nise (1992) détermine que la consommation d'alcool n'a pas d'impact significatif sur les concentrations urinaires d'*o*-crésol.

Sari-Minodier *et al.* (2009) rapportent, sur la base d'un modèle PBPK, que les concentrations urinaires d'*o*-crésol sont doublées pour une exposition au toluène avec une pratique physique équivalente à 50 watts par rapport à une exposition sans activité physique.

4.4 Valeurs biologiques disponibles pour la population professionnellement exposée des différents pays (pour chaque IBE retenu)

	Toluène sanguin	Toluène urinaire	O-crésol urinaire
VGf - Valeur Guide Française	1000 µg.L ⁻¹ en FP	non	non
Valeur de référence aux USA - ACGIH (BEI)	50 µg.L ⁻¹ FS-DP (1999) (proposition 2009 : 20 µg.L ⁻¹)	Proposition 2009 : 30 µg.L ⁻¹ en FP	500 µg.L ⁻¹ en FP (1999) (proposition 2009 : 300 µg.g ⁻¹ de créatinine)
Valeur de référence en Allemagne - DFG (BAT)	600 µg.L ⁻¹ en FP (2009)	non	1500 µg.L ⁻¹ en FSFP
Valeur de référence au Québec - IRSST (IBE)	non	non	600 µg.g ⁻¹ créat en FP
Valeur de référence en Finlande - FIOH (BAL)	46 µg.L ⁻¹ en FS-DP Pour des expositions occasionnelles le prélèvement est effectué le matin du jour suivant l'exposition	non	non
Autre(s) valeur(s) de référence (GB, Suisse, ...)	Suisse (VBT) 1000 µg.L ⁻¹ en FP (2009)	non	Suisse (VBT) 500 µg.L ⁻¹ en FS-FP (2009)

4.5 Modalités de prélèvement

4.5.1 Moment du prélèvement

La cinétique d'élimination du toluène dans le sang est divisée en plusieurs phases (3 ou 4 selon les auteurs). Pendant la première phase la demi-vie d'élimination du toluène est très courte (quelques minutes), cependant, la vitesse d'élimination du toluène ralentit après cette phase. Selon les auteurs, pendant la dernière phase d'élimination (troisième ou quatrième) la demi-vie peut aller jusqu'à plusieurs jours (3 à 4 jours pour Ducos *et al.* 2008 ; 2 à 13 jours pour Bælum *et al.* 1991). Une accumulation du toluène dans le sang peut intervenir au cours de la semaine de travail. Dans certaines études de terrains, les prélèvements ont lieu en fin de poste pour refléter l'exposition de la journée. Cependant, dans les deux premières phases d'élimination les quantités de toluène excrétées sont importantes, ce qui peut entraîner à même exposition de larges variations de concentrations sanguines. Les prélèvements de fin de poste doivent être réalisés immédiatement après l'arrêt de l'exposition, ce qui n'est pas possible pour le suivi biologique en milieu professionnel. Le toluène sanguin n'est donc pas recommandé pour le reflet de l'exposition au toluène durant la journée de travail. En revanche, certaines études s'attachent à doser le toluène dans le sang en début de poste en milieu ou fin de semaine pour refléter l'exposition de la semaine de travail. Il est recommandé de doser le toluène dans le sang en fin de semaine et début de poste pour le reflet de l'exposition de la semaine de travail.

La cinétique d'excrétion du toluène urinaire, déterminée dans une étude sur volontaires (conditions contrôlées), suit deux phases, avec une première demi-vie comprise entre 1 et 2 heures et une seconde demi-vie proche de 12 heures (Janasik *et al.* 2008). L'accumulation au cours de la semaine est possible, mais reste faible. En effet, à partir des paramètres de la cinétique d'élimination de l'étude de Janasik *et al.* (2008), il est possible de calculer que la concentration urinaire de toluène, le lendemain d'une exposition à la VLEP-8h est égale au 15^{ème} de la concentration urinaire à la fin de l'exposition (la veille), soit environ 1 µg.L⁻¹. Les prélèvements d'urine en fin de poste permettent alors de refléter l'exposition de la journée de travail.

Les études les plus récentes rapportent une élimination biphasique de l'o-crésol. Pierce *et al.* (2004) dans une étude sur volontaires, rapportent une première demi-vie égale à 3 heures et une seconde demi-vie égale à 22 heures et Fustinoni *et al.* (2009) dans une étude de terrain, rapportent une première demi-vie de 4 heures et une seconde demi-vie de 44 heures. Dans toutes les études de terrain retrouvées dans la littérature, les prélèvements urinaires pour le dosage de l'o-crésol ont lieu en fin de poste pour refléter l'exposition au toluène pendant la journée de travail. Cependant une accumulation non négligeable est possible au cours de la semaine et des prélèvements en fin de semaine et fin de poste sont souhaitables pour l'évaluation de l'exposition au cours de la semaine de travail.

4.5.2 Méthodes de prélèvement

Le prélèvement du sang capillaire au bout du doigt « fingerprick blood » est décrit dans la littérature mais le risque de contamination des prélèvements est important avec ce type de prélèvement. Les prélèvements de sang veineux sont plus largement retrouvés dans les études de terrains.

Les prélèvements urinaires ne sont pas invasifs et donc plus simples à mettre en œuvre.

Fustinoni *et al.* (2000) ont étudié l'évaporation du toluène lors du stockage des échantillons de sang et d'urine. L'évaporation du toluène dans l'air est proportionnelle à la fraction d'air dans le flacon.

4.5.2.1 Echantillons d'urine

Fustinoni *et al.* (2000) décrivent une méthode d'auto-prélèvements. Il est attribué à chaque participant une mallette avec des flacons en polypropylène, des seringues en polypropylène (23 G) et des flacons en verre fermés par un septum. Les travailleurs prélèvent leurs mictions dans les flacons en polypropylène, insèrent l'aiguille dans le septum du flacon en verre, prélèvent à l'aide de la seringue 6 ml d'urine, raccordent la seringue à l'aiguille et remplissent le flacon en verre puis enlèvent l'aiguille et la seringue et stockent les flacons à 4°C. Les auteurs rapportent qu'il n'y a pas d'évaporation significative du toluène pendant le prélèvement (simulation sur 20 minutes). Ducos *et al.* (2008) recommandent si possible l'utilisation de flacons en verre fermés par un bouchon polytétrafluoréthylène (PTFE) pour éviter l'adsorption du toluène. Cependant si le transfert du prélèvement dans un flacon en verre pour le stockage est rapide, le prélèvement peut être effectué dans un flacon en polyéthylène.

Selon Fustinoni *et al.* (2000) pour une perte négligeable de l'analyte (inférieure à 5%) lors du prélèvement et du stockage le volume d'urine doit être supérieur à 6,7 mL et le flacon doit être rempli au minimum à 85% de sa capacité. Selon Ducos *et al.* (2008), pour les prélèvements devant être conservés au delà d'une semaine, le volume d'urine doit être de 30 mL.

Aucune spécificité particulière liée aux prélèvements urinaires pour le dosage de l'o-crésol n'est indiquée dans la littérature.

4.5.2.2 Echantillons de sang

Les échantillons doivent être prélevés dans des tubes en verre héparinés (Fustinoni *et al.* 2000 et Janasik *et al.* 2008). Selon Fustinoni *et al.* (2000) pour une perte négligeable de l'analyte (inférieure à 5%) lors du prélèvement et du stockage, le volume de sang doit être supérieur à 4 mL et le flacon doit être rempli au minimum à 50% de sa capacité.

4.5.3 Conservation, transport des prélèvements

4.5.3.1 Echantillons d'urine

Selon Ducos *et al.* (2008) les prélèvements urinaires pour le dosage du toluène peuvent être conservés une semaine au maximum à 4°C. Selon Fustinoni *et al.* (2000) le flacon doit être rempli au minimum à 85% de sa capacité. Ducos *et al.* (2008) déterminent également que les échantillons peuvent être conservés jusqu'à deux semaines à -20°C. Dans ce cas, le volume d'urine doit être de 30 mL et le flacon doit être rempli à 80% de sa capacité.

L'o-crésol dans l'urine ne présente pas d'évaporation significative à température ambiante pendant 24h.

4.5.3.2 Echantillons de sang

Selon Fustinoni *et al.* (2000) les échantillons de sang peuvent être conservés à 4°C pendant 1 semaine. Le volume d'urine doit être d'au moins 4 mL et le flacon doit être rempli au minimum à 50% de sa capacité.

5 Biométrie

TOLUENE DANS LE SANG		
Méthodes analytiques		
	Méthode 1	Méthode 2
Technique d'analyse Références bibliographiques	HS-GC-MS (EI-SIM) Fustinoni <i>et al.</i> 2000 ; Andreoli <i>et al.</i> 1999	HS-GC-FID Janasik <i>et al.</i> 2008
Limite de détection	NR	1,7 µg.L ⁻¹
Limite de quantification	120 ng.L ⁻¹	NR
Fidélité	NR	Répétabilité : 7,5% écart-type
Justesse	NR	NR
Etalon de référence	Solution commerciale : toluène dilué dans méthanol Solution préparée : solution commerciale + sang de témoins non exposés	Solution commerciale
Existence d'un programme de contrôle qualité inter-laboratoire	NR	G-EQUAS

TOLUENE DANS L'URINE			
Méthodes analytiques			
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse Références bibliographiques	HS-GC-PID Skender <i>et al.</i> 2004	HS-GC-MS (EI-SIM) Fustinoni <i>et al.</i> 2000	HS-GC-FID Janasik <i>et al.</i> 2008
Limite détection	15 ng.L ⁻¹	NR	0,48 µg.L ⁻¹
Limite de quantification	NR	20 ng.L ⁻¹	NR
Fidélité	Répétabilité : 1 – 10% (écart type)	NR	Répétabilité : 8,2% (écart-type)
Justesse	NR	NR	NR
Etalon de référence	Solution commerciale : toluène dilué dans méthanol	Solution commerciale : toluène dilué dans méthanol Solution préparée : solution commerciale + urine de témoins non exposés	NR
Existence d'un programme de contrôle qualité inter- laboratoire	NR	NR	Programme d'assurance qualité inter-laboratoire du FIOH (Finlande)

O-CRESOL DANS L'URINE APRES HYDROLYSE			
Méthodes analytiques			
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse Références bibliographiques	GC-MS (EI) Fustinoni <i>et al.</i> , 2005	HPLC-FID Truchon <i>et al.</i> , 1996	HPLC-UV Angerer et Kramer 1997
Limite de détection	6 µg.L ⁻¹	39 µg.L ⁻¹	200 µg.L ⁻¹
Limite de quantification	NR	NR	NR
Fidélité	Répétabilité et fidélité intermédiaire : <15% (coefficient de variation ou écart type)	Répétabilité : 2% (coefficient de variation) Fidélité intermédiaire : 2 – 7% (coefficient de variation)	NR
Justesse	NR	NR	NR
Etalon de référence	NR	NR	NR
Existence d'un programme de contrôle qualité inter-laboratoire	Programme de contrôle qualité inter-laboratoire mais non précisé	NR	NR

6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Le CES recommande de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle-8h pour le toluène à 20 ppm (soit 75,4 mg.m⁻³).

Cette recommandation a pour objectif de prévenir, sur les lieux de travail, d'éventuels effets entraînant une altération visuelle portant sur la discrimination des couleurs. Cette valeur a été élaborée à partir des résultats de deux études (Cavalleri *et al.* 2000 ; Campagna *et al.* 2001) qui indiquent que ces premiers effets ont pu être observés chez l'homme (LOAEL) pour une exposition de 40 ppm soit 150,8 mg.m⁻³.

Le CES recommande de maintenir une mention « peau » pour le toluène car il existe des situations professionnelles pouvant conduire à une exposition cutanée au toluène liquide et pour lesquelles la pénétration cutanée est susceptible de contribuer substantiellement à une augmentation de la charge corporelle.

6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

6.1.1 Toluène sanguin (fin de semaine - début de poste)

Deux études de Zavalic *et al.* (1998a et 1998b) rapportaient des concentrations sanguines de toluène en relation avec l'absence ou la présence de dyschromatopsies. Cependant, les anomalies retrouvées concernant les unités présentées dans les différentes études ne permettent pas de conclure avec certitudes sur les concentrations sanguines.

Les concentrations sanguines de toluène diminuent très rapidement dans les premières heures après la fin de l'exposition ce qui peut entraîner de larges variations des concentrations pour une même exposition sur des dosages en fin de poste (les concentrations calculées pour une exposition à la VLEP-8h sont comprises entre 80 et 250 µg.L⁻¹). Il est donc proposé de réaliser les prélèvements en fin de semaine et début de poste pour le reflet des expositions de la semaine entière.

Des concentrations sanguines de toluène en début de poste et milieu ou fin de semaine ont pu être calculées à partir d'équations de régression. Ces concentrations sont comprises entre 18 et 38 µg.L⁻¹ pour une exposition à la VLEP-8h. La meilleure corrélation (r = 0,85) est rapportée dans une étude de Ghittori *et al.* (2004), la concentration calculée est égale à 21 µg.L⁻¹. Par ailleurs, cette corrélation a été calculée pour une concentration atmosphérique moyenne égale à 40 mg.m⁻³ (13 à 190 mg.m⁻³). Cette concentration peut être arrondie à 20 µg.L⁻¹ pour la construction d'une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h.

Aucune donnée n'est renseignée sur la limite de sensibilité du toluène sanguin en début de poste et fin de semaine.

Une étude menée dans une population italienne adulte non professionnellement exposée au toluène rapporte une valeur pour le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations sanguines de toluène égale à 1,16 µg.L⁻¹ qui peut être retenue (Fustinoni *et al.* 2000). Cette concentration peut être arrondie à 1 µg.L⁻¹ pour construire la valeur biologique de référence.

6.1.2 Toluène urinaire (fin de poste – quelque soit le jour de la semaine de travail)

L'étude de Cavalleri *et al.* (2000) ne permet pas d'établir une fonction dose-réponse entre les concentrations urinaires de toluène et la dyschromatopsie. Il est plus pertinent de prendre en compte les études mettant en relation les concentrations atmosphériques de toluène aux concentrations urinaires de toluène en fin de poste et de construire une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h.

Les concentrations urinaires de toluène en fin de poste (ou fin d'exposition) calculées à partir d'équations de régression pour une exposition à la VLEP-8h sont comprises entre 11 et 42 $\mu\text{g.L}^{-1}$. La plupart des études de terrain permettent de calculer (régression linéaire ou logarithmique) que la concentration urinaire de toluène en fin de poste correspondant à une exposition à la VLEP-8h est proche de 30 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Par ailleurs, les études sur volontaires permettent de calculer des concentrations urinaires de toluène associées à une exposition à la VLEP-8h proche de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Les études de terrain menées pour des sujets professionnellement exposés permettent de mieux approcher la réalité des expositions et d'étudier des situations d'exposition très variées. Dans le cas du toluène, il est rapporté que les concentrations urinaires peuvent être doublées par la pratique d'une activité équivalente à 50 watts (activité professionnelle), ce qui met en évidence la pertinence d'approcher une concentration urinaire associée à une exposition à la VLEP-8h (fixée à partir d'études de terrain) en milieu professionnel par des études de terrain et non par des études sur volontaires. La concentration urinaire de 30 $\mu\text{g.L}^{-1}$ peut être retenue pour la construction d'une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h.

Les prélèvements réalisés en fin de poste permettent de refléter l'exposition de la journée de travail.

La limite de sensibilité pour le toluène urinaire en fin de poste se trouve à 5 ppm, soit environ 20 mg.m^{-3} (Kawai *et al.* 1996). La corrélation reste forte ($0,6 < r < 0,75$) entre les concentrations atmosphériques de toluène et les concentrations urinaires de toluène en fin de poste, même en dessous de cette limite de sensibilité.

Une étude menée sur une population italienne adulte non professionnellement exposée au toluène rapporte une valeur pour le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires de toluène égale à 0,38 $\mu\text{g.L}^{-1}$ qui peut être retenue (Fustinoni *et al.* 2007). Cette concentration peut être arrondie à 0,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour la construction d'une valeur biologique de référence.

6.1.3 O-crésol (fin de poste – fin de semaine)

Les deux études de Zavalic *et al.* (1998a et 1998b) rapportent une augmentation significative de la prévalence des dyschromatopsies et des indices CCI par rapport au groupe de témoins non exposés pour une concentration urinaire (médiane) d'o-crésol en fin de poste à 970 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine. Les larges écarts autour de la valeur médiane ne permettent pas de relier les concentrations urinaires d'o-crésol avec l'effet sanitaire. A titre d'exemple, pour une concentration urinaire moyenne d'o-crésol de 970 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine retrouvée chez des travailleurs présentant des altérations de la vision des couleurs les valeurs minimales et maximales sont égales à 300 et 4000 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine.

Plusieurs équations de régression rapportées dans des études de terrain permettent de calculer une concentration urinaire d'o-crésol en fin de poste proche de 300 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ($\pm 10\%$) en fin de poste pour une exposition à la VLEP-8h. Les corrélations les plus fortes sont retrouvées dans les études de Truchon *et al.* (1999) ($r = 0,89$) et Ducos *et al.* (2008) ($r = 0,87$). Cette concentration de 300 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine peut être retenue pour une exposition à la VLEP-8h.

L'o-crésol urinaire en fin de poste est moins sensible que le toluène urinaire en fin de poste, sa limite de sensibilité est égale à 8 ppm (environ 30 mg.m^{-3}). La corrélation entre les

concentrations atmosphériques de toluène et les concentrations urinaires d'*o*-crésol est moins forte en dessous de cette limite de sensibilité, les coefficients de corrélation en dessous de la limite sont compris entre 0,2 et 0,6, alors qu'ils sont compris entre 0,6 et 0,9 au dessus de la limite.

Il est proposé de réaliser les prélèvements en fin de poste et fin de semaine pour le reflet de l'exposition de la semaine de travail étant donné la capacité de l'*o*-crésol à s'accumuler dans les urines au cours de la semaine de travail.

Une étude menée une population italienne adulte non professionnellement exposée au toluène rapporte une valeur pour le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires d'*o*-crésol égale à 50 µg.g⁻¹ de créatinine pour les non fumeurs qui peut être retenue et 270 µg.g⁻¹ de créatinine pour les fumeurs (Fustinoni *et al.* 2007) qui peut être retenue et arrondie à 250 µg.g⁻¹ de créatinine.

6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques (pour chaque IBE retenu)

Les prélèvements de sang veineux sont recommandés en milieu professionnel afin d'éviter d'éventuelles contaminations. Les prélèvements de sang doivent être effectués dans un tube en verre hépariné fermé par un septum. Le volume de sang doit être supérieur à 4 mL et le flacon doit être rempli au minimum à 50% de sa capacité. Les échantillons de sang peuvent être conservés à 4°C pendant 1 semaine.

Pour le dosage du toluène, les urines peuvent être recueillies dans un flacon en polypropylène ou polyéthylène à condition que le transfert dans un tube en verre fermé par un septum soit rapidement réalisé (moins de 20 minutes). Les prélèvements peuvent être conservés une semaine au maximum à 4°C, le volume d'urine doit être supérieur à 6,7 mL et le flacon doit être rempli au minimum à 85% de sa capacité. Les échantillons peuvent être conservés jusqu'à deux semaines à -20°C. Dans ce cas, le volume d'urine doit être de 30 mL et le flacon doit être rempli à 80% de sa capacité.

Les échantillons d'urine pour le dosage de l'*o*-crésol peuvent être conservés jusqu'à 24 heures à température ambiante sans diminution significative de sa concentration.

6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

Les concentrations de toluène (sang et urine) peuvent être influencées par la consommation d'alcool, des co-expositions à des solvants partageant les mêmes voies métaboliques. La prise de certains médicaments (*a priori* le paracétamol plus particulièrement) peut influencer les concentrations sanguines de toluène. Les concentrations d'*o*-crésol sont largement influencées par le statut tabagique et les concentrations de toluène urinaires peuvent également être influencée par le statut tabagique mais pour de faibles expositions (inférieures à 2 ppm, soit 1/10^{ème} de la VLEP-8h). De plus l'activité physique liée au travail peut doubler les concentrations toluène et d'*o*-crésol dans l'urine ou tripler les concentrations de toluène dans le sang. Notons cependant que dans ces cas, la mesure de l'IBE traduit mieux l'exposition réelle des salariés que la mesure de la concentration atmosphérique du toluène.

6.4 Conclusions

Indicateurs biologiques d'exposition retenus : toluène dans le sang, toluène dans l'urine et *o*-crésol dans l'urine.

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h :

- Toluène dans le sang en fin de semaine et début de poste : $20 \mu\text{g.L}^{-1}$
- Toluène dans l'urine en fin de poste quelque soit le jour de la semaine de travail : $30 \mu\text{g.L}^{-1}$
- O-crésol dans l'urine en fin de semaine et fin de poste : $300 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine

Valeurs biologiques de référence :

- Toluène dans le sang : $1 \mu\text{g.L}^{-1}$
- Toluène dans l'urine : $0,4 \mu\text{g.L}^{-1}$
- O-crésol dans l'urine : $50 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine chez les non fumeurs et $250 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine chez les fumeurs

7 Références bibliographiques

- Ameno K, Kiriu T, Fuke C, Ameno S, Shinohara T, Ijiri I. Regional brain distribution of toluene in rats and in a human autopsy. *Arch Toxicol.* 1992;66(2):153-6.
- Andreoli R, Manini P, Bergamaschi E, Mutti A, Franchini I, Niessen WM. Determination of naphthalene metabolites in human urine by liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionization. *J Chromatogr A.* 1999 Jun 25;847(1-2):9-17.
- Angerer J, Schildbach M, Krämer A. S-p-toluymercapturic acid in the urine of workers exposed to toluene: a new biomarker for toluene exposure. *Arch Toxicol.* 1998;72(2):119-23.
- Angerer J, Krämer A. Occupational chronic exposure to organic solvents. XVI. Ambient and biological monitoring of workers exposed to toluene. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;69(2):91-6.
- Angerer J. Occupational chronic exposure to organic solvents. VII. Metabolism of toluene in man. *Int Arch Occup Environ Health.* 1979 Mar 7;43(1):63-7.
- Angerer J. [Occupational chronic exposure to organic solvents. IV. Thin-layer chromatographic-densitometric determination of hippuric acid in urine (author's transl)]. *Int Arch Occup Environ Health.* 1976;36(4):287-97.
- Astrand, I. Effect of physical exercise on uptake, distribution, and elimination of vapours in man. V. In: Vern Fiserova - Bergerova, ed. *Modeling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution, and elimination*, Boca Raton, CRC Press, Vol II (Chapter 5). 1983.
- Astrand I. Uptake of solvents in the blood and tissues of man. A review. *Scand J Work Environ Health.* 1975;1(4):199-218.
- ATSDR. (2000). Toxicological profile: toluene: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Brugnone F, Gobbi M, Ayyad K, Giuliani C, Cerpelloni M, Perbellini L. Blood toluene as a biological index of environmental toluene exposure in the "normal" population and in occupationally exposed workers immediately after exposure and 16 hours later. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;66(6):421-5.
- Brugnone F, De Rosa E, Perbellini L, Bartolucci GB. Toluene concentrations in the blood and alveolar air of workers during the workshift and the morning after. *Br J Ind Med.* 1986 Jan;43(1):56-61.
- Benoit FM, Davidson WR, Lovett AM, Nacson S, Ngo A. Breath analysis by API/MS--human exposure to volatile organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health.* 1985;55(2):113-20.
- Carlsson A. Exposure to toluene: uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health.* 1982;8(1):43-55.
- Carlsson A, Ljungvist E. Exposure to toluene: concentration in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health.* 1982;8(1):56-62.
- Carlsson A, Lindqvist T. Exposure of animals and man to toluene. *Scand J Work Environ Health.* 1977;3(3):135-43.
- Cavalleri A, Gobba F, Nicali E, Fiocchi V. Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Arch Environ Health.* 2000;55(6):399-404.
- Chou JS, Lin YC, Ma YC, Sheen JF, Shih TS. Measurement of benzylmercapturic acid in human urine by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem quadrupole mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2006;30(5):306-12.
- Ducos P, Berode M, Francin JM, Arnoux C, Lefèvre C. Biological monitoring of exposure to solvents using the chemical itself in urine: application to toluene. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008;81(3):273-84.

Dossing M, Baelum J, Hansen SH, Lundqvist GR, Andersen NT. Urinary hippuric acid and orthocresol excretion in man during experimental exposure to toluene. *Br J Ind Med.*;1983;40(4):470-3.

El Masry AM, Smith JN, Williams RT. Studies in detoxication. 69. The metabolism of alkylbenzenes: n-propylbenzene and n-butylbenzene with further observations on ethylbenzene. *Biochem J.* 1956;64(1):50-6.

Foo SC, Jeyaratnam J, Ong CN, Khoo NY, Koh D, Chia SE. Biological monitoring for occupational exposure to toluene. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1991;52(5):212-7.

Fustinoni S, Mercadante R, Campo L. Self-collected urine sampling to study the kinetics of urinary toluene (and o-cresol) and define the best sampling time for biomonitoring. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009;82(6):703-13.

Fustinoni S, Mercadante R, Campo L, Scibetta L, Valla C, Consonni D, Foà V. Comparison between urinary o-cresol and toluene as biomarkers of toluene exposure. *J Occup Environ Hyg.* 2007;4(1):1-9.

Fustinoni S, Mercadante R, Campo L, Scibetta L, Valla C, Foà V. Determination of urinary ortho- and meta-cresol in humans by headspace SPME gas chromatography/mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005 Mar 25;817(2):309-17.

Fustinoni S, Buratti M, Giampiccolo R, Brambilla G, Foà V, Colombi A. Comparison between blood and urinary toluene as biomarkers of exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000;73(6):389-96.

Geller AM, Hudnell HK. Critical issues in the use and analysis of the Lanthony Desaturate Color Vision test. *Neurotoxicol Teratol.* 1997 Nov-Dec;19(6):455-65.

Ghittori S, Alessio A, Negri A, Maestri L, Zadra P, Imbriani M. A field method for sampling toluene in end-exhaled air, as a biomarker of occupational exposure: correlation with other exposure indices. 2004;42:226-34.

Hjelm EW, Naslund PH, Wallen M. Influence of cigarette smoking on the toxicokinetics of toluene in humans. *J Toxicol Environ Health.* 1988;25(2):155-63.

Imbriani M, Ghittori S. Effects of ethanol on toluene metabolism in man. *G Ital Med Lav Ergon.* 1997;19(4):177-81.

Inoue O, Kawai T, Ukai H, Maejima Y, Fukui Y, Ohashi F, Okamoto S, Takada S, Sakurai H, Ikeda M. Limited validity of o-cresol and benzylmercapturic acid in urine as biomarkers of occupational exposure to toluene at low levels. *Ind Health.* 2008;46(4):318-25.

Inoue O, Kanno E, Kasai K, Ukai H, Okamoto S, Ikeda M. Benzylmercapturic acid is superior to hippuric acid and o-cresol as a urinary marker of occupational exposure to toluene. *Toxicol Lett.* 2004;147(2):177-86.

Inoue O, Seiji K, Watanabe T, Nakatsuka H, Jin C, Liu SJ, Ikeda M. Effects of smoking and drinking on excretion of hippuric acid among toluene-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993;64(6):425-30.

INRS. (2009). Base de données Biotox: <http://www.inrs.fr/biotox>, consulté le 23/11/2009.

Iregren A, Andersson M, Nylén P. Color vision and occupational chemical exposures: I. An overview of tests and effects. *Neurotoxicology.* 2002a;23(6):719-33.

Iregren A, Andersson M, Nylén P. Color vision and occupational chemical exposures. II. Visual functions in non-exposed subjects. *Neurotoxicology.* 2002b;23(6):735-45.

Janasik B, Jakubowski M, Jałowicki P. Excretion of unchanged volatile organic compounds (toluene, ethylbenzene, xylene and mesitylene) in urine as result of experimental human volunteer exposure. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008;81(4):443-9.

- Kaubisch N, Daly JW, Jerina DM. Arene oxides as intermediates in the oxidative metabolism of aromatic compounds. Isomerization of methyl-substituted arene oxides. *Biochemistry*. 1972;11(16):3080-8.
- Kawai T, Ukai H, Inoue O, Maejima Y, Fukui Y, Ohashi F, Okamoto S, Takada S, Sakurai H, Ikeda M. Evaluation of biomarkers of occupational exposure to toluene at low levels. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008 Jan;81(3):253-62.
- Kawai T, Mizunuma K, Okada Y, Horiguchi S, Ikeda M. Toluene itself as the best urinary marker of toluene exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1996;68(5):289-97.
- Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Horiguchi S, Iguchi H, Uchida Y, Iwami O, Ikeda M. Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;64(4):223-34.
- 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.
- Leung HW, Paustenbach DJ. Application of pharmacokinetics to derive biological exposure indexes from threshold limit values. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1988;49(9):445-50.
- Lof A, Wigaeus Hjelm E, Colmsjo A, Lundmark BO, Norstrom A, Sato A. Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to 2H8-toluene. *Br J Ind Med*. 1993;50(1):55-9.
- Lof A, Wallén M, Wigaeus Hjelm E. Influence of paracetamol and acetylsalicylic acid on the toxicokinetics of toluene. *Pharmacol Toxicol*. 1990;66(2):138-41.
- Lovreglio P, Barbieri A, Carrieri M, Sabatini L, Fracasso ME, Doria D, Drago I, Basso A, D'Errico MN, Bartolucci GB, Violante FS, Soleo L. Validity of new biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low concentrations of benzene and toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83(3):341-56.
- Maestri L, Ghittori S, Imbriani M. Determination of specific mercapturic acids as an index of exposure to environmental benzene, toluene, and styrene. *Ind Health*. 1997;35(4):489-501.
- Nakajima T, Wang RS, Elovaara E, Gonzalez FJ, Gelboin HV, Raunio H, Pelkonen O, Vainio H, Aoyama T. Toluene metabolism by cDNA-expressed human hepatic cytochrome P450. *Biochem Pharmacol*. 1997;53(3):271-7.
- Nakajima T, Wang RS. Induction of cytochrome P450 by toluene. *Int J Biochem*. 1994 Dec;26(12):1333-40.
- Nakajima T, Wang RS, Elovaara E, Park SS, Gelboin HV, Hietanen E, Vainio H. Monoclonal antibody-directed characterization of cytochrome P450 isozymes responsible for toluene metabolism in rat liver. *Biochem Pharmacol*. 1991;41(3):395-404.
- NIOSH. Pocket guide to chemical hazards. Atlanta: National Institute for Occupational Safety and Health. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0619.html>, consultée le 09/04/2010.
- Nise G. Urinary excretion of o-cresol and hippuric acid after toluene exposure in rotogravure printing. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;63(6):377-81.
- Nise G, Attewell R, Skerfving S, Orbaek P. Elimination of toluene from venous blood and adipose tissue after occupational exposure. *Br J Ind Med*. 1989 Jun;46(6):407-11.
- Nise G, Orbaek P. Toluene in venous blood during and after work in rotogravure printing. *Int Arch Occup Environ Health*. 1988;60(1):31-5.
- Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Int Arch Arbeitsmed*. 1974a;32(1):75-83.

- Nomiyama K, Nomiyama H. Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed.* 1974b;32(1):85-91.
- Pierce C, Chen Y, Hurtle W, Morgan M. Exponential modeling, washout curve reconstruction, and estimation of half-life of toluene and its metabolites. *J Toxicol Environ Health A.* 2004 Jul 23;67(14):1131-58.
- Ogata M, Tomokuni K, Takatsuka Y. Urinary excretion of hippuric acid and m-or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure. *Br J Ind Med.* 1970;27(1):43-50.
- Ovrum P, Hultengren M, Lindqvist T. Exposure to toluene in a photogravure printing plant. Concentration in ambient air and uptake in the body. *Scand J Work Environ Health.* 1978;4(3):237-45.
- OSHA. Table Z-2. Washington: Occupational Safety and Health Administration. <http://www.osha.gov>, consulté le 09/04/2010.
- Sabatini L, Barbieri A, Indiveri P, Mattioli S, Violante FS. Validation of an HPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of phenylmercapturic acid, benzylmercapturic acid and o-methylbenzyl mercapturic acid in urine as biomarkers of exposure to benzene, toluene and xylenes. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 Feb 15;863(1):115-22.
- Sari-Minodier I, Truchon G, Charest-Tardif G, Bérubé A, Tardif R. The effect of workload on biological monitoring of occupational exposure to toluene and n-Hexane: contribution of physiologically based toxicokinetic modeling. *J Occup Environ Hyg.* 2009;6(7):415-32.
- Sato A, Nakajima T, Fujiwara Y, Hirose K. Pharmacokinetics of benzene and toluene. *Int Arch Arbeitsmed.* 1974;33(3):169-82.
- Skender L, Brcic I, Karacic V. Urine analysis for the evaluation of environmental exposures to aromatic hydrocarbons. *Arch Environ Health.* 2004;59(5):237-44.
- Takeuchi A, Kawai T, Zhang ZW, Miyama Y, Sakamoto K, Higashikawa K, Ikeda M. Toluene, xylenes and xylene isomers in urine as biological indicators of low-level exposure to each solvent; a comparative study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002;75(6):387-93.
- Tardif R, Laparé S, Plaa GL. et Brodeur J. Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *Int Arch Occup Environ Health.* 1991;63:279-84.
- Truchon G, Tardif R, Brodeur J. o-cresol: a good indicator of exposure to low levels of toluene. *Appl Occup Environ Hyg.* 1999;14(10):677-81.
- Truchon G, Tardif R, Brodeur J. Gas chromatographic determination of urinary o-cresol for the monitoring of toluene exposure. *J Anal Toxicol.* 1996 Sep;20(5):309-12.
- Ukai H, Kawai T, Inoue O, Maejima Y, Fukui Y, Ohashi F, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M. Comparative evaluation of biomarkers of occupational exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007;81:81-93.
- van Doorn R, Bos RP, Brouns RM, Leijdekkers CM, Henderson PT. Effect of toluene and xylenes on liver glutathione and their urinary excretion as mercapturic acids in the rat. *Arch Toxicol.* 1980;43(4):293-304.
- Veulemans H, Masschelein R. Experimental human exposure to toluene, III. Urinary hippuric acid excretion as a measure of individual solvent uptake. *Int Arch Occup Environ Health.* 1979;43(1):53-62.
- Woiwode W, Drysch K. Experimental exposure to toluene: further consideration of cresol formation in man. *Br J Ind Med.* 1981;38(2):194-7.
- Woiwode W, Wodarz R, Drysch K, Weichardt H. Metabolism of toluene in man: gas-chromatographic determination of o-, m- and p-cresol in urine. *Arch Toxicol.* 1979;43(2):93-8.

Zavalic M, Turk R, Bogadi-Sare A, Skender L. Colour vision impairment in workers exposed to low concentrations of toluene. *Arh Hig Rada Toksikol.* 1996;47(2):167-75.

Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D. Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *Am J Ind Med.* 1998a;33(3):297-304.

Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D, Skender LJ. Qualitative color vision impairment in toluene-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1998b;71(3):194-200.

Zavalic M, Mandic Z, Turk R, Bogadi-Sare A, Plavec D, Gomzi M, Skender LJ. Assessment of colour vision impairment in male workers exposed to toluene generally above occupational exposure limits. *Occup Med (Lond).* 1998c;48(3):175-80.

ANNEXES

Annexe 1 : Données disponibles pour l'acide benzylmercapturique

Informations générales.

Nom	Acide S-benzylmercapturique (BMAu)
Synonymes	acide benzylmercapturique, N-acétyl-S-(phénylméthyl)-L-cystéine, S-benzyl-N-acétyl-L-cystéine, L-cystéine
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Certains dérivés benzylique
Expression des résultats Valeurs usuelles	<ul style="list-style-type: none"> Population exposée étude de terrain : [8 – 100] mg.m⁻³ : [1 – 25] µg.g⁻¹ créatinine Etudes sur volontaires : 25 ppm (≈ 100 mg.m⁻³) – 4 h : 30 µg.g⁻¹ créatinine (concentration maximale)
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM = 253,32 1 µg.L ⁻¹ = 0,004 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.L ⁻¹ = 253,32 µg.L ⁻¹ 1 µg.g ⁻¹ créatinine = 0,45 µmol.L ⁻¹ créatinine 1 µmol.L ⁻¹ créatinine = 2,24 µg.L ⁻¹ créatinine
Valeur dans la population générale française non professionnellement exposée	Non fumeurs : 4 µg.g ⁻¹ créatinine Fumeurs : 6 µg.g ⁻¹ créatinine

Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés.

Selon Inoue *et al.* (2004), la limite de sensibilité pour l'acide benzylmercapturique (BMA) en fin de poste est égale à 4 ppm (environ 16 mg.m⁻³).

Les concentrations urinaires d'acide benzylmercapturique sont bien corrélées avec les concentrations atmosphériques de toluène au dessus de la limite de sensibilité du BMA. Par ailleurs, les concentrations de BMA sont mieux corrélées aux concentrations atmosphériques de toluène après correction sur la créatininurie.

Dans une étude incluant 18 travailleurs d'une usine de colle, la moyenne géométrique des concentrations atmosphériques de toluène est égale à 21 ppm (de 5 à 70 ppm) et la moyenne géométrique des concentrations urinaires de BMA en fin de poste est égale à 17 µg.L⁻¹ (Maestri *et al.* 1997). Le coefficient de corrélation retrouvé entre les concentrations atmosphériques de toluène et les concentrations urinaires d'acide S-benzylmercapturique en fin de poste est de 0,74.

Dans l'étude d'Inoue *et al.* (2004) précédemment décrite, les auteurs estiment que les concentrations urinaires d'acide benzylmercapturique lorsqu'elles sont corrigées sur la créatininurie sont mieux corrélées ($r = 0,744$) aux concentrations atmosphériques de toluène que lorsque qu'elles ne sont pas corrigées ($r = 0,6$). La moyenne géométrique des concentrations atmosphériques est égale à 8 ppm et les moyennes géométriques des concentrations urinaires de BMA en fin de poste sont égales à 6 µg.g⁻¹ de créatinine et 8 µg.L⁻¹.

L'étude de Chou *et al.* (2006) porte sur 109 ouvriers d'une fabrique de ruban adhésif. La moyenne géométrique des concentrations atmosphériques de toluène est égale à 17 ppm et la moyenne géométrique des concentrations urinaires de BMA (en fin de poste) est égale à 32 µg.g⁻¹ de créatinine. La meilleure corrélation ($r = 63$) est retrouvée pour les concentrations

urinaires corrigées sur la créatininurie sans transformation logarithmique des concentrations (urinaires et atmosphériques). Les corrélations entre les concentrations atmosphériques et urinaires sont moins fortes lorsqu'elles sont calculées sur des données logarithmiques ($r = 0,606$ après correction sur la créatininurie et $r = 0,558$ sans correction).

Dans l'étude d'Inoue *et al.* (2008), pour ces niveaux d'exposition, considérés comme faibles (médiane égale à 2 ppm), les concentrations urinaires d'acide benzylmercapturique en fin de poste (corrigé ou non sur la créatininurie) ne sont pas significativement corrélées avec les concentrations atmosphériques de toluène. Les auteurs concluent, au regard des autres publications que les concentrations urinaires d'acide benzylmercapturique ne sont corrélés avec les concentrations atmosphériques de toluène que pour des expositions élevées (à partir de 4 ppm, limite de sensibilité pour le BMA).

Equation reliant l'exposition aux concentrations urinaires de BMA en fin de poste	[BMAu] ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	[BMAu] ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Référence
	pour 75,84 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ou 20 ppm (VLEP-8h)		
Etudes de terrain			
$[\text{BMAu}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ creat}) = 0,506 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 4,624$ $r = 0,74$		15	Maestri <i>et al.</i> , 1997
$[\text{BMAu}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ creat}) = 1,51 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 0,81$ $r = 0,74$		24	Inoue <i>et al.</i> , 2004
$[\text{BMAu}] (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}) = 2,29 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) - 0,85$ $r = 0,73$	45		Inoue <i>et al.</i> , 2004
$[\text{BMAu}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ créat}) = 3,666 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) - 30,6$ $r = 0,629$		43	Chou <i>et al.</i> , 2006
$[\text{BMAu}] (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}) = 7,774 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) - 106,9$ $r = 0,610$	50		Chou <i>et al.</i> , 2006
$\log[\text{BMAu}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1} \text{ créat}) = 0,608 \log[\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 0,763$ $r = 0,606$		35	Chou <i>et al.</i> , 2006
$\log[\text{BMAu}] (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}) = 0,613 \log[\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 0,829$ $r = 0,558$	40		Chou <i>et al.</i> , 2006
$[\text{BMAu}] (\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}) = 0,71 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 5,4$ $r = 0,118$		20	Inoue <i>et al.</i> , 2008*
$[\text{BMAu}] (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}) = 0,83 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 6,8$ $r = 0,114$	23		Inoue <i>et al.</i> , 2008*

* Etudes dans lesquelles les corrélations ont été évaluées à partir d'expositions inférieures à la limite de sensibilité du BMA dans l'urine (fin de poste).

Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats

Une étude de Maestri *et al.* (1997) porte sur 4 volontaires exposées d'une part à 25 ppm de toluène pendant 4h dans une chambre d'inhalation et d'autre part, pour la même exposition, ingèrent 0,5 g d'ETOH/kg 2 minutes avant l'exposition et au bout de 2 heures après le début de l'exposition. Les urines sont collectées avant l'exposition, à la fin de l'exposition, puis 2, 5 et 13 heures après pour doser le BMA. Les concentrations de BMA sont triplées, voire quadruplées lors de la consommation d'alcool.

Dans la même publication, le BMA est dosé dans les urines de 10 fumeurs et 10 non fumeurs de la population générale. Les auteurs concluent que les concentrations urinaires d'acide benzylmercapturique ne sont pas influencées par le tabagisme.

Lovreglio *et al.* (2010) retrouvent des concentrations de BMA dans les urines dans la population générale qu'ils n'estiment pas attribuables au tabagisme (concentrations non significativement différentes entre les fumeurs et les non fumeurs). Ces concentrations seraient attribuables, d'une part à la présence ubiquitaire de toluène dans des produits de consommations commun (d'où également des concentrations de base de tous les métabolites du toluène dans les urines) et d'autre part au fait que le BMA est un métabolite commun à certains dérivés benzyliques

(acide benzylique, chlorate de benzyle, benzaldéhyde...) parfois présents dans des cosmétiques. Le tabagisme ne semble pas influencer significativement les concentrations urinaires de BMA probablement car les fractions de toluène présentes dans la fumée de cigarette sont faibles, cette source de BMA est donc sûrement masquée par d'autres sources (cosmétiques).

Biométrie

ACIDE BENZYL MERCAPTURIQUE DANS L'URINE			
Méthodes analytiques			
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse Références bibliographiques	HPLC-fluo <i>Maestri et al., 1997</i>	LC-ESI/MS-MS <i>Chou et al., 2006 ; Sabatini et al., 2008 ; Manini et al., 2006</i>	HPLC-UV/visible <i>Inoue et al., 2002</i>
Limite de détection	0,5 µg.L ⁻¹	NR	0,2 µg.L ⁻¹
Limite de quantification	NR	0,5 µg.L ⁻¹	NR
Fidélité	NR	Répétabilité : ≈ 3% (coefficient de variation) Fidélité intermédiaire : 2 – 5% (coefficient de variation)	NR
Justesse	NR	NR	NR
Etalon de référence	NR	NR	NR
Existence d'un programme de contrôle qualité inter-laboratoire	NR	NR	NR

Annexe 2 : suivi des mises à jour du rapport

Date	Version	Page	Description de la modification
05/05/2010	01		<u>Première version</u> Modifications membres du sous-groupe de travail : Conclusion de l'expertise Passage percutané Définition sensibilité Corrections forme
20/05/2010	02		<u>Deuxième version</u> Modifications membres du sous-groupe de travail : Remplacement débit de perméabilité par constante de perméation Corrections forme Ajout références Ghittori <i>et al.</i> 2004 et Ukai <i>et al.</i> 2007 et équations de régression
26/05/2010	03		<u>Troisième version</u>
10/06/2011	04		Validation du rapport en CES

Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine (Toluène)

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Dates de déclaration des intérêts
Analyse Afsset :		

BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
BISSON	Michèle Aucun lien déclaré	18 octobre 2007 17 mars 2008 17 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
DIERS	Brigitte VB Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS)	14 décembre 2006 09 juillet 2007
Analyse Afsset :	N'a pas participé aux travaux	

DONNADIEU-CLARAZ	Marie Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	N'a pas participé aux travaux	
FALCY	Michel Aucun lien déclaré	27 octobre 2006 30 octobre 2007 17 mars 2008 15 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
FALSON	Françoise	17 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	N'a pas participé aux travaux	
FASTIER	Antony Aucun lien déclaré	14 décembre 2006 11 juillet 2007 04 mars 2008
Analyse Afsset :	/	
GRIMBUHLER	Sonia Aucun lien déclaré	18 octobre 2007
Analyse Afsset :	/	
HAGUENOER	Jean-Marie Aucun lien déclaré	29 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
IWATSUBO	Yuriko Aucun lien déclaré	18 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
KERDINE-ROEMER	Saadia	03 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	N'a pas participé aux travaux	
MACÉ	Tatiana Aucun lien déclaré	13 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
MATRAT	Mireille Aucun lien déclaré	19 janvier 2007 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
NISSE	Catherine Aucun lien déclaré	29 octobre 2007
Analyse Afsset :	/	
PAQUET	François Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 10 juillet 2007 05 juin 2008
Analyse Afsset:	/	

PILLIÈRE	Florence Aucun lien déclaré	26 octobre 2007 17 mars 2008
Analyse Afsset :	/	
RAMBOURG	Marie-Odile Aucun lien déclaré	16 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
SLOIM	Michel Aucun lien déclaré	15 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
SOYEZ	Alain Aucun lien déclaré	02 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
STOKLOV	Muriel Aucun lien déclaré	20 décembre 2006 10 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VIAU	Claude Aucun lien déclaré	08 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VINCENT	Raymond Aucun lien déclaré	15 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	