

Toluène

Famille _____ Hydrocarbures aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 74

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 108-88-3

Substances concernées _____
▪ **Synonymes :**
Toluol ; Méthylbenzène

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide hippurique urinaire
- Acide S-benzylmercapturique (S-BMA) urinaire
- Ortho-crésol urinaire
- Toluène sanguin
- Toluène urinaire

Renseignements utiles sur la substance

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané, ainsi qu'une mention peau proposée par le CES VLEP de l'ANSES pour le toluène.

Le toluène pénètre dans l'organisme par voie pulmonaire (environ 40 à 60 % du toluène inhalé sont absorbés), mais aussi par voie cutanée, de façon non négligeable à l'état liquide, et possiblement par voie digestive.

Le toluène se distribue dans les graisses, le foie, les poumons et dans le système nerveux central où il s'accumule. La concentration de toluène sanguin est maximale 2 heures après le début de l'exposition. Les demi-vies du toluène sanguin sont de quelques minutes, 3 à 12 heures et 40 heures.

Environ 7 à 20 % du toluène inhalé sont éliminés inchangés dans l'air expiré, tandis que 60 à 80 % sont métabolisés dans le foie par hydroxylation pour former de l'alcool benzylique et de l'acide benzoïque puis conjugaison à la glycine pour former de l'acide hippurique ; une très faible part (< 1 %) est métabolisée en ortho, méta et paracrésol. Des métabolites mineurs (acides S-benzylmercapturique et S-p-toluylmercapturique) sont également formés et éliminés dans les urines.

L'acide hippurique est éliminé dans les urines, 65 % dans les 4 premières heures et 80 % dans les 20 heures ; son élimination est totale en 24 heures (demi-vie d'élimination de 3 à 5 heures environ).

Le pic d'élimination de l'ortho-crésol apparaît entre 1 et 2 heures après le début de l'exposition ; il représente moins de 1 % de la quantité absorbée et est éliminé dans les urines avec une demi-vie d'élimination biphasique : 3-4 heures et 22 heures (sa cinétique d'élimination est soumise à une très grande variabilité). Le toluène libre urinaire représenterait moins de 0,1 % du toluène absorbé (pic d'élimination à la fin de l'exposition) ; sa demi-vie est biphasique : 1-2 heures et 5 à 22 heures. Le toluène s'accumule dans l'organisme tout au long de la semaine de travail.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Le dosage du toluène urinaire en fin de poste de travail est très intéressant pour la surveillance biologique, reflet de l'exposition de la journée de travail. La corrélation avec les concentrations atmosphériques est bonne même à de faibles expositions (< 5 ppm) et meilleure qu'avec l'ortho-crésol ou l'acide hippurique urinaires.

Parmi les paramètres urinaires, le toluène urinaire est le paramètre le plus sensible et spécifique, intéressant pour des expositions faibles (< 5 ppm), soumis à une moins forte variabilité interindividuelle que l'ortho-crésol, mais nécessite quelques précautions simples lors du prélèvement.

Pour une exposition de l'ordre de 20 ppm, les concentrations urinaires de toluène en fin de poste de travail seraient de l'ordre de 30 µg/L pour une activité physique moyenne et de 15 µg/L au repos.

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm (VLEP réglementaire et contraignante).

Le dosage du toluène sanguin (au mieux sur sang total) prélèvement réalisé en début de poste et fin de semaine, 16 heures après la fin de l'exposition reflète l'exposition de la veille et de la semaine entière. Les taux sanguins diminuant très rapidement dès la fin de l'exposition, les prélèvements en fin de poste ne sont pas conseillés (sauf s'ils sont réalisés immédiatement en fin de poste). Ce dosage est spécifique de l'exposition au toluène et très sensible pour de faibles expositions de l'ordre de 3 ppm.

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm (VLEP réglementaire et contraignante).

Le dosage de l'ortho-crésol urinaire en fin de poste de travail (et fin de semaine) est le reflet de l'exposition du jour même et est bien corrélé à l'intensité de l'exposition. La sensibilité de ce paramètre est moyenne et ne permet d'apprécier que des expositions supérieures à 10 ppm. Ce paramètre est moins sensible que le toluène sanguin et urinaire, mais s'avère plus spécifique que l'acide hippurique urinaire. Ce dosage permet de confirmer l'exposition en cas de doute. La différence entre le BEI de l'ACGIH et le BAT de la DFG pour l'o-crésol urinaire est liée à une différence d'évaluation des données et à des différences analytiques (hydrolyse forte pour les allemands de la DFG).

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm (VLEP réglementaire et contraignante).

Le dosage de l'acide hippurique urinaire est de moins en moins utilisé, car il ne permet d'apprécier que des expositions fortes (> 50 ppm) auxquelles il est bien corrélé. Pour de faibles expositions et à l'échelle d'un individu, cet indicateur n'est pas fiable en raison des variations individuelles du métabolisme et de sa faible spécificité.

Le dosage de l'acide S-benzylmercapturique (S-BMA) dans les urines de fin de poste de travail a été proposé comme biomarqueur d'exposition. Ce paramètre est bien corrélé à l'exposition au delà de 4 ppm. Pour des concentrations moyennes dans l'air de 8 ppm (et 17 ppm respectivement), les concentrations urinaires moyennes de S-BMA en fin de poste avoisinent 6 µg/g. de créatinine (et 32 µg/g. de créatinine respectivement). Il n'est pas spécifique puisqu'il peut provenir de la biotransformation des composés benzyles (comme l'acétate de benzyle ou l'alcool benzyle contenus dans les cosmétiques). Il n'existe que peu de données sur la cinétique d'élimination du S-BMA.

Le dosage du toluène dans l'air expiré, immédiatement en fin de poste de travail, bien corrélé à l'exposition, peut éventuellement être utilisé comme test de confirmation de l'exposition car il est spécifique. Ce dosage pose le problème de la reproductibilité des méthodes de prélèvement.

Interférences - Interprétation

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'interférer avec le métabolisme du toluène : certains médicaments (paracétamol) et certains solvants à fortes doses (styrène, benzène, xylènes, trichloroéthylène) inhibent le métabolisme du toluène.

La consommation d'alcool concomitante à l'exposition inhibe le métabolisme du toluène (augmentation des concentrations de toluène sanguin et urinaire, mais aussi de S-BMA urinaire) tandis que la consommation chronique d'alcool induit le métabolisme du toluène.

Le tabac augmente les concentrations surtout d'o-crésol urinaire ; son influence sur les concentrations de toluène urinaire doit être prise en compte lors d'expositions faibles (< 2 ppm).

L'activité physique augmente les concentrations urinaires de toluène et d'ortho-crésol (x 2) et de toluène sanguin (x 3).

L'ortho-crésol est un produit du métabolisme endogène ; l'exposition à des crésols (résines, brai de houille...) peut entraîner une augmentation des crésols urinaires.

L'acide hippurique urinaire est un métabolite commun à d'autres substances : éthylbenzène, styrène, acide benzoïque d'origine alimentaire (conservateur), métabolisme des acides aminés.

Pour le dosage du toluène sanguin ou urinaire, il faut privilégier le prélèvement sur tube en verre (ou éventuellement polyéthylène ou polypropylène pour l'urine, sous réserve d'un transfert sur tube en verre), complètement rempli avec un bouchon polytétrafluoroéthylène. On se méfiera d'une contamination de l'échantillon.

La correction sur la créatininurie n'est pas pertinente pour le toluène urinaire.

Bibliographie

- Brugnone F, Gobbi M, Ayyad K, Giuliani C et al. - 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) : 421-25.
- Ducos P, Berode M, Francin JM, Amoux C et al. - 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.
- 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 et al. - Comparison between urinary o-cresol and toluene as biomarkers of toluene exposure. *J Occup Environ Hyg*. 2007 ; 4 (1) : 1-9.
- Hopf NB, Kirkeleit J, Bratveit M, Succop P et al. - Evaluation of exposure biomarkers in offshore workers exposed to low benzene and toluene concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 ; 85 (3) : 261-71.
- Ikeda M, Ukai H, Kawai T, Inoue O et al. - Changes in correlation coefficients of exposure markers as a function of intensity of occupational exposure to toluene. *Toxicol Lett*. 2008 ; 179 (3) : 148-54.
- Lovreglio P, Barbieri A, Carrieri M, Sabatini L et al. - 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.
- Ogawa M, Sasahara T - A pilot study on the stability of toluene in blood from workers. *J Occup Med Toxicol*. 2012 ; 7 (1) : 24.

- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Toluene. SCOEL/SUM/18. European Commission, 2001 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3816&langId=en>).
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
- Toluene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 218-41, 638 p.
- Toluene. Update 2010. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- 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.
- Ukai H, Kawai T, Inoue O, Maejima Y et al. - Comparative evaluation of biomarkers of occupational exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007 ; 81 (1) : 81-93.
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène et fixation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2011 : 67 p.

Pour en savoir plus

Valeur de la Finlande

<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Valeur de l'Allemagne

http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide hippurique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide hippurique urinaire < 1,5 g/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (Lauwerys RR, 2001).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 179 mg/L
Intervalle de coût	Methode Chromatographie liquide à haute performance avec détection par barrettes de diodes : de 12.0 € à 38.0 €, prix moyen 25.67 € Methode Chromatographie liquide à haute performance avec détection en Ultraviolet : de 13.5 € à 40.0 €, prix moyen 30.5 € Methode Chromatographie liquide à haute pression avec détection en Ultraviolet : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide S-benzylmercapturique (S-BMA) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide S-benzylmercapturique (S-BMA) urinaire < 22 µg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (Lovreglio P, 2010).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 287 µg/L
Intervalle de coût	Methode Chromatographie liquide couplée à deux spectrométries de masse en tandem (CL-MS/MS) (voir HPLC-SM/SM) : 44.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Ortho-crésol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	o-crésol urinaire = 50 µg/g. de créatinine chez les non-fumeurs (= 250 µg/g. de créatinine chez les fumeurs) (95 ^{ème} percentile) (VBR ANSES, 2011).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	o-crésol urinaire = 300 µg/g. de créatinine en fin de poste et fin de semaine (VLB ANSES) (dernière modification 2011).
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	o-crésol urinaire (avec hydrolyse) = 0,3 mg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2010).

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	Valeur BAT : o-crésol urinaire (après hydrolyse) = 1,5 mg/L en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine ou indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 108 mg/L
Intervalle de coût _____	Methode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) : 54.0 € Methode Chromatographie liquide à haute performance avec détection par fluorescence : 50.0 € Methode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - espace de tête (HS-GC-MS) : 60.0 € Methode Chromatographie liquide à haute performance avec détection en Ultraviolet : 32.4 € Methode Chromatographie liquide à haute pression avec détection en Ultraviolet : 18.9 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Toluène sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	Toluène sanguin = 1 µg/L (95 ^{ème} percentile) (VBR ANSES, 2011).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	Toluène sanguin = 20 µg/L en début de poste et fin de semaine (VLB ANSES) (dernière modification 2011).
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	Toluène sanguin = 0,02 mg/L avant le dernier poste de la semaine (dernière modification 2010).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	Valeur BAT : Toluène sanguin = 600 µg/L immédiatement en fin d'exposition (dernière modification 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	Toluène sanguin = 500 nmol/L (soit 46 µg/L) avant le poste, le dernier jour de la semaine. Pour des expositions occasionnelles le prélèvement est effectué le matin du jour suivant l'exposition (dernière modification 2009).
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	début de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 92 mg/L
Intervalle de coût _____	Methode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - espace de tête (HS-GC-MS) : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 44.6 € Methode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - détection en espace de tête et piégeage sur adsorbant : 41.15 € Methode Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme - espace de tête (HS-GC-FID) : 20.25 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Toluène urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	Toluène urinaire = 0,4 µg/L (95 ^{ème} percentile) (VBR ANSES, 2011).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	Toluène urinaire = 30 µg/L en fin de poste (VLB ANSES) (dernière modification 2011).
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	Toluène urinaire = 0,03 mg/L en fin de poste (dernière modification 2010).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	Valeur BAT : Toluène urinaire = 75 µg/L en fin de poste (dernière modification 2017).
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 92 mg/L

Intervalle de coût _____ Methode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - espace de tête (HS-GC-MS) : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.13 €
Methode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - détection en espace de tête et piégeage sur adsorbant : 41.15 €
Methode Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme - espace de tête (HS-GC-FID) : 37.8 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2017