

**Développement d'une approche
basée sur l'analyse du risque
toxicologique pour déterminer
un niveau acceptable
d'exposition aux solvants
pour la travailleuse enceinte**

Projet pilote portant sur le toluène

**Jules Brodeur
Adolf Vyskocil
Claude Viau**

**ÉTUDES ET
RECHERCHES**

Septembre 1996 R-142

RAPPORT



IRSST
Institut de recherche
en santé et en sécurité
du travail du Québec



**Université de Montréal
Faculté de médecine
Département de médecine
du travail et d'hygiène du milieu**

La recherche, pour mieux comprendre

L'Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (IRSST) est un organisme de recherche scientifique voué à l'identification et à l'élimination à la source des dangers professionnels, et à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes. Financé par la CSST, l'Institut réalise et finance, par subvention ou contrats, des recherches qui visent à réduire les coûts humains et financiers occasionnés par les accidents de travail et les maladies professionnelles.

Pour tout connaître de l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par la CSST et l'Institut.

Les résultats des travaux de l'Institut sont présentés dans une série de publications, disponibles sur demande à la Direction des communications.

Il est possible de se procurer le catalogue des publications de l'Institut et de s'abonner à *Prévention au travail* en écrivant à l'adresse au bas de cette page.

ATTENTION

Cette version numérique vous est offerte à titre d'information seulement. Bien que tout ait été mis en œuvre pour préserver la qualité des documents lors du transfert numérique, il se peut que certains caractères aient été omis, altérés ou effacés. Les données contenues dans les tableaux et graphiques doivent être vérifiées à l'aide de la version papier avant utilisation.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec
ISBN: 2-551-17122-9 / ISSN: 0820-8395

IRSST - Direction des communications
505, boul. de Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1 551
Télécopieur: (514) 288-7636
Site internet : www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche en santé
et en sécurité du travail du Québec,
septembre 1996

**Développement d'une approche
basée sur l'analyse du risque
toxicologique pour déterminer
un niveau acceptable
d'exposition aux solvants
pour la travailleuse enceinte**

Projet pilote portant sur le toluène

Jules Brodeur, Adolf Vyskocil et Claude Viau
Université de Montréal

**FUMES ET
RECHERCHES**

RAPPORT

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	5
1. PROBLÉMATIQUE	7
2. OBJECTIF DE LA RECHERCHE	8
3. MÉTHODOLOGIE	8
3.1 Caractérisation de la toxicité du toluène durant la gestation.	8
3.2 Caractérisation de la relation dose/réponse du toluène durant la gestation.	9
3.3 Détermination d'une valeur limite d'exposition sécuritaire au toluène pour la femme enceinte.	10
3.4 Analyse critique d'autres études sur la détermination de valeurs limites d'exposition sécuritaire au toluène chez la femme enceinte.	10
4. CARACTÉRISATION DE LA TOXICITÉ DU TOLUÈNE DURANT LA GESTATION	12
4.1 Généralités sur l'atteinte de l'organisme en voie de développement	12
4.2 Le cas du toluène	16
5. CARACTÉRISATION DE LA RELATION DOSE/RÉPONSE DU TOLUÈNE DURANT LA GESTATION	17
5.1 Détermination des concentrations d'exposition correspondant aux valeurs NOAEL et LOAEL.	19
5.1.1 Etudes chez la souris	19
5.1.2 Etudes chez le rat	23
5.1.3 Etudes chez le lapin	24
5.2 Conversion des concentrations d'exposition NOAEL en doses absorbées.	25
6. DÉTERMINATION D'UNE VALEUR LIMITE D'EXPOSITION SÉCURITAIRE POUR LA FEMME ENCEINTE	27

6.1	Facteurs de sécurité utilisés lors de l'extrapolation des données animales vers l'humain.	27
6.2	Discussion sur les facteurs de sécurité à appliquer dans le cas du toluène.	30
6.2.1.	Facteur de sécurité interespèces [I].	30
6.2.2.	Facteur de sécurité intra-espèce [R].	32
6.2.3.	Autres facteurs de sécurité: [S], [Q ₁ , Q ₂ , Q ₃] et [U].	33
6.2.4.	Facteur de sécurité global.	33
6.3	Transformation de la valeur NOAEL en valeur limite d'exposition sécuritaire pour la femme enceinte.	33
7.	ANALYSE D'AUTRES ÉTUDES SUR LA DÉTERMINATION DE VALEURS LIMITES D'EXPOSITION SÉCURITAIRE AU TOLUÈNE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.	34
8.	CONTRIBUTION D'AUTRES ÉTUDES À LA DÉTERMINATION D'UNE VALEUR LIMITE D'EXPOSITION SÉCURITAIRE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.	41
8.1	Études épidémiologiques	41
8.2	Cas cliniques	46
8.3	Études sur des embryons en culture	47
8.4	Conclusion	50
9.	ÉTUDE PRÉLIMINAIRE SUR LA POSSIBILITÉ D'ÉTENDRE À D'AUTRES SUBSTANCES L'APPROCHE D'ANALYSE DU RISQUE TOXICOLOGIQUE UTILISÉE POUR LE TOLUÈNE	50
10.	CONCLUSION	
10.1	Valeur limite d'exposition sécuritaire au toluène pour la travailleuse enceinte.	52
10.2	Le gestionnaire du risque et la valeur limite d'exposition sécuritaire au toluène.	52
10.3	Possibilité d'étendre à d'autres substances l'approche d'analyse du risque toxicologique utilisée pour le toluène.	53
11.	BIBLIOGRAPHIE	54
12.	REMERCIEMENTS	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Effets du toluène sur le système reproducteur et sur le développement embryo-foetal chez les animaux de laboratoire	21
Tableau 2	Valeurs de référence pour le débit respiratoire chez diverses espèces	26
Tableau 3	Comparaison entre diverses démarches conduisant à l'établissement de valeurs limites d'exposition sécuritaire au toluène chez la femme enceinte	35
Tableau 4	Effets du toluène sur le système reproducteur et sur le développement embryo-foetal chez l'humain (études épidémiologiques et cas cliniques)	42
Tableau 5	Effets du toluène sur le développement embryonnaire <i>in vitro</i>	49
Tableau 6	Etude préliminaire sur la possibilité d'étendre à d'autres substances l'approche d'analyse du risque toxicologique utilisée pour le toluène	51

RÉSUMÉ

Le présent projet de recherche est un projet pilote qui pourra servir de modèle en vue de travaux futurs: il a pour objet, au terme d'une analyse critique de la littérature toxicologique humaine et animale, d'étudier la faisabilité d'exploiter les données toxicologiques existantes et, le cas échéant, de proposer une valeur limite d'exposition au toluène qui soit sécuritaire pour la travailleuse enceinte, à partir d'une démarche d'analyse du risque toxicologique. La méthodologie utilisée est celle de l'analyse du risque toxicologique.

Dans un premier temps, l'on a caractérisé la toxicité du toluène durant la gestation. L'examen détaillé de la littérature toxicologique permet de conclure qu'aux niveaux d'exposition qui n'induisent pas de toxicité maternelle sévère, le toluène est embry- et foetotoxique, mais non tératogène.

Puis, l'on a caractérisé la relation dose/réponse du toluène durant la gestation. La valeur NOAEL (non-observed-adverse-effect level) a été déterminée chez trois espèces: souris, rat et lapin. La valeur NOAEL correspond au niveau d'exposition le plus élevé pour lequel la réponse ne se distingue pas, sur le plan statistique, de celle d'un groupe de sujets non-exposés. Pour la souris, le rat et le lapin, les valeurs NOAEL trouvées sont les suivantes, dans l'ordre: 500, 2820 et 1880 mg/m³. Converties en unités de doses absorbées, en tenant compte des débits ventilatoires de ces espèces, ces valeurs deviennent, dans le même ordre: 147, 389 et 165 mg/kg pour une exposition d'une durée de 8 heures. La souris semble être l'espèce pour laquelle la susceptibilité aux effets embry-foetotoxiques du toluène est la plus élevée. C'est donc sur les données obtenues chez la souris que nous avons basé l'analyse du risque.

L'étape suivante a consisté à effectuer une extrapolation, vers l'humain, des données toxicologiques obtenues chez la souris. L'extrapolation requiert l'utilisation d'une série de facteurs de sécurité qui prennent en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à l'extrapolation. Dans le cas du toluène, les facteurs de sécurité retenus sont ceux qui permettent

un ajustement qui tienne compte de la différence entre les espèces (facteur de valeur 3), ainsi que de la différence de susceptibilité entre les individus d'une même espèce (facteur de valeur 10). Appliquant à la valeur NOAEL déterminée chez la souris un facteur de correction de 30, l'on obtient une dose absorbée pour la femme enceinte de 4.9 mg/kg/8 h: c'est la dose sécuritaire calculée selon l'approche d'analyse du risque basée sur les données toxicologiques animales. Convertie en concentration dans l'air, la valeur limite d'exposition sécuritaire s'établit à 82 mg/m³ ou 22 ppm.

Un examen critique de la littérature épidémiologique nous a amené à proposer un facteur de sécurité additionnel, de valeur 2, pour tenir compte d'une possible susceptibilité accrue de l'humain aux effets embryo-foetotoxiques du toluène. La valeur limite d'exposition sécuritaire au toluène pour la travailleuse enceinte est ainsi ramenée à 41 mg/m³ ou 11 ppm, valeur que nous arrondissons à 37 mg/m³ ou 10 ppm. Cette valeur tient compte de l'ensemble de l'évidence toxicologique et épidémiologique présentement disponible sur l'embryo-foetotoxicité du toluène.

Enfin, les résultats préliminaires d'une étude amorcée en vue d'explorer la possibilité d'étendre à d'autres substances l'approche d'analyse du risque toxicologique utilisée pour le toluène montrent que la chose est effectivement réalisable. Il faudra cependant composer avec le fait que, dans le cas de plusieurs de ces autres substances, la quantité de données toxicologiques disponibles semble réduite.

1. PROBLÉMATIQUE

L'exposition de la travailleuse enceinte à des substances tératogènes (susceptibles de provoquer des malformations non-létales chez l'enfant à naître en raison d'une perturbation spécifique du développement durant la période d'organogénèse) doit être complètement éliminée. D'autres substances, qui ne sont pas des tératogènes, peuvent néanmoins induire des effets toxique sévères dont la manifestation la plus fréquente chez l'humain est sans aucun doute l'avortement spontané. L'exposition à ces substances doit être rigoureusement contrôlée de façon à assurer un environnement sécuritaire à la travailleuse enceinte et à l'enfant à naître.

Comme il sera possible de le voir de façon plus détaillée plus loin dans ce travail, il est maintenant bien établi que le toluène n'est pas une substance tératogène chez l'animal de laboratoire. Ce qui, par ailleurs, est évident, également chez l'animal, c'est que le toluène possède des propriétés embryo-foetotoxiques qui se manifestent essentiellement par un retard de croissance *in utero*. Si maintenant l'on fait un parallèle avec l'humain, et ce pour des niveaux d'exposition susceptibles d'être rencontrés en milieu de travail, il semble raisonnable de conclure que le toluène ne possède pas de propriétés tératogènes. Par ailleurs, on ne saurait exclure que, sous ces conditions d'exposition, le toluène puisse exercer une certaine embryo-foetotoxicité chez l'enfant à naître, comme nous le verrons plus loin.

Comme la très vaste majorité des manifestations toxiques, l'embryotoxicité et la foetotoxicité n'apparaîtront qu'à partir du moment où l'exposition sera suffisamment élevée pour induire des effets néfastes (Karnofsky, 1965; Hart et coll., 1988; U.S. EPA, 1991; Kimmel et Kimmel, 1994; Moore et al., 1995). Ceci équivaut à reconnaître qu'il existe un seuil d'exposition en deçà duquel l'embryotoxicité et la foetotoxicité ne se manifesteront pas. Il importe donc de déterminer des valeurs limites d'exposition qui ne dépasseront pas le seuil critique et qui seront par conséquent sécuritaires pour la travailleuse enceinte. Cet objectif peut être atteint en faisant appel à l'approche d'analyse du risque toxicologique, telle qu'elle est utilisée pour les substances non-cancérogènes.

De façon simplifiée, cette approche consiste d'abord à identifier, à partir d'études toxicologiques réalisées en laboratoire, ainsi qu'à partir d'études cliniques et épidémiologiques, une valeur d'exposition en dessous de laquelle le risque d'atteinte à la santé est inexistant. Puis, il s'agit de transformer cette valeur en une valeur qui serait sécuritaire pour l'humain en utilisant des facteurs de sécurité qui tiennent compte des différences entre les espèces, de la variabilité interindividuelle, de la qualité des études toxicologiques, cliniques et épidémiologiques, ainsi que de l'incertitude qui caractérise toute démarche d'extrapolation telle qu'elle est conduite dans le cadre d'une analyse du risque toxicologique.

2. OBJECTIF DE LA RECHERCHE

Le présent projet de recherche est un projet pilote qui pourra servir de modèle en vue de travaux futurs: il a pour objet, au terme d'une analyse critique de la littérature toxicologique humaine et animale, d'étudier la faisabilité d'exploiter les données toxicologiques existantes et, le cas échéant, de proposer une valeur d'exposition au toluène qui soit sécuritaire pour la travailleuse enceinte, à partir d'une démarche d'analyse du risque toxicologique.

3. MÉTHODOLOGIE

L'approche utilisée sera celle de l'analyse du risque toxicologique. Les étapes de cette approche sont les suivantes:

3.1 Caractérisation de la toxicité du toluène durant la gestation.

Nous avons recensé les articles de la littérature toxicologique, ainsi que ceux de la littérature épidémiologique et clinique, qui traitent de l'effet de l'exposition au toluène sur la mère, durant la gestation, et sur le produit de la conception. Avec la collaboration du Répertoire toxicologique

de la CSST, nous avons identifié plus de 50 articles sur le sujet.

Chaque article a été évalué:

- quant à sa qualité, selon un ensemble de critères propres au domaine de l'évaluation de la toxicité au niveau du système reproducteur;
- quant à l'identification de la toxicité propre au toluène, selon l'une des deux catégories:
 - substance tératogène
 - substance embryo-foetotoxique;
- quant à l'information se rapportant à l'existence d'une relation dose/réponse toxique.

Cette étape nous a permis 1° d'identifier un certain nombre d'études fiables aux fins de l'analyse du risque toxicologique; 2° d'identifier l'atteinte toxique à considérer lors de l'analyse du risque.

3.2 Caractérisation de la relation dose/réponse du toluène durant la gestation.

La donnée la plus pertinente à extraire de la relation dose/réponse, lorsqu'il s'agit d'identifier une valeur limite d'exposition qui soit sécuritaire pour l'humain, est celle se rapportant à la valeur seuil de la relation: c'est-à-dire, le niveau d'exposition qui se situe, d'une part, à la limite supérieure de la zone d'exposition sans effet toxique et, d'autre part et par voie de conséquence, à la limite inférieure de la zone d'exposition suffisante pour produire un effet toxique.

Nous avons pu obtenir des données utiles sur la relation dose/réponse au toluène chez trois espèces animales différentes: la souris, le rat et le lapin.

3.3 Détermination d'une valeur limite d'exposition sécuritaire au toluène pour la femme enceinte.

Cette détermination a été effectuée par extrapolation à l'humain des données animales se rapportant à la valeur seuil trouvée chez l'animal.

Lors de l'exercice d'extrapolation, il est nécessaire d'utiliser une série de facteurs de sécurité qui prennent en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à l'extrapolation. Le résultat net de l'exercice est d'ajuster, à la baisse, la donnée animale se rapportant à la valeur seuil.

Les facteurs de sécurité utilisés ont habituellement une valeur numérique située sur une échelle allant de 1 à 10. A l'origine, il y a plusieurs années, les facteurs de sécurité permettaient de faire un ajustement dont on savait qu'il pouvait très bien, en certains cas, être surestimé par rapport à la valeur réelle de l'ajustement à effectuer (Lehman et Fitzhugh, 1954). La surestimation permettait alors d'introduire un élément additionnel de sécurité pour tenir compte de l'incertitude accompagnant l'ajustement.

La tendance actuelle est d'estimer de la façon la plus précise possible ("best estimate"), à l'aide des connaissances scientifiques disponibles, la valeur réelle de l'ajustement à effectuer et d'ajouter, au besoin, un facteur additionnel prenant en charge les éléments d'incertitude résiduelle (Lewis et coll., 1990). C'est cette approche que nous avons utilisée dans le présent travail.

3.4 Analyse critique d'autres études sur la détermination de valeurs limites d'exposition sécuritaire au toluène chez la femme enceinte.

Nous avons complété le travail relié à l'objectif premier de cette recherche en effectuant une analyse critique d'autres études portant sur la détermination de valeurs limites d'exposition sécuritaire au toluène chez la femme enceinte. Nous avons pu identifier six études de ce genre.

Enfin, en exploitant le caractère pilote de la présente recherche, nous avons amorcé un bref exercice visant à fournir de premiers indices sur la possibilité d'utiliser, avec d'autres substances, l'approche d'analyse du risque toxicologique préconisée pour le toluène.

4. CARACTÉRISATION DE LA TOXICITÉ DU TOLUÈNE DURANT LA GESTATION

Chez toutes les espèces animales, y compris l'humain, l'organe-cible de la toxicité du toluène est le système nerveux central. Durant la gestation, il faut se préoccuper, en plus, de l'atteinte possible de l'organisme en voie de développement.

4.1 Généralités sur l'atteinte de l'organisme en voie de développement

Cette atteinte peut se manifester chez l'animal de laboratoire sous l'une ou l'autre des trois modalités suivantes (Manson et Wise, 1991; Manson et Kang, 1994).

- 1° **Térogénicité** Il s'agit d'un phénomène à occurrence rare, qui se manifeste sous la forme de malformations morphologiques ou fonctionnelles spécifiques, compatibles avec la survie, et qui précède ou peut accompagner, sur l'échelle de la relation dose-réponse, l'apparition d'une manifestation vraisemblablement non-spécifique, tel un retard de croissance *in utero*. A des niveaux d'exposition maternelle plus élevés, niveaux où commencent à apparaître également des signes évidents de toxicité maternelle, on pourra observer de l'embryolétalité.

- 2° **Létalité**. Pour des substances qui agissent de façon spécifique sur les processus de la division cellulaire, tels les agents alkylants, les anti-néoplasiques et les mutagènes, la modalité prédominante d'atteinte embryonnaire est la létalité, laquelle se traduira habituellement, chez l'animal de laboratoire, par des résorptions intra-utérines. Aux niveaux d'exposition qui sont suffisants pour induire un début de réponse létale, on pourra observer également d'autres manifestations de toxicité (malformations et retard de croissance), alors qu'aux niveaux d'exposition plus élevés, la létalité sera la seule manifestation d'atteinte embryonnaire.

3° Embryo- et foetotoxicité. Sur l'échelle de la relation dose-réponse, l'embryo-foetotoxicité se manifeste, en premier lieu, par un retard de croissance habituellement général, plus rarement limité à un site (ex: retard d'ossification du sternum ou des vertèbres), et ce en l'absence de malformations morphologiques ou fonctionnelles. A des niveaux d'exposition plus élevés, on pourra observer de la létalité, mais toujours en l'absence de malformations. Pour faire image, on pourrait qualifier cette modalité de toxicité de "type adulte", signifiant par là qu'il s'agit d'une atteinte systémique, vraisemblablement non-spécifique, comme on peut l'observer chez tout organisme vivant à l'occasion d'atteintes qui touchent, par exemple, au métabolisme endogène ou au processus de transport cellulaire.

Il est possible de transposer à l'humain les modalités de toxicité observées chez l'animal de laboratoire, mais il faut le faire de façon nuancée et ce, pour plusieurs raisons, dont les suivantes (Manson et Kang, 1994).

- 1° Chez l'humain, il n'est pas possible d'étudier de façon systématique la relation dose-réponse, comme on peut le faire chez l'animal de laboratoire; la relation fine entre dose et modalités de toxicité ne peut donc être décrite avec le même degré de précision chez l'humain.
- 2° Chez l'humain, l'analyse des données est limitée aux seules observations que le suivi clinique habituel d'une grossesse permet de faire; il est donc possible que certains avortements spontanés survenant de façon très précoce passent inaperçus.
- 3° Chez l'humain, par contre, il est théoriquement possible que l'examen clinique durant la période post-natale et celle de la petite enfance mette en évidence des malformations fonctionnelles (donc, autres que morphologiques) que l'expérimentation animale a traditionnellement ignorées. C'est le cas, par exemple, des déficits cognitifs et neurocomportementaux, assimilables à des manifestations

d'embryo-foetotoxicité. Traditionnellement, l'expérimentation animale n'a pas inclus d'étude spécifique de ce type de toxicité, se limitant au suivi de la courbe de croissance pondérale à titre de marqueur global d'embryo-foetotoxicité. Dans l'état actuel des connaissances, il n'est donc pas possible de conclure si le seuil d'atteinte des fonctions cognitives et neurocomportementales se situe au-dessus ou en dessous du seuil d'atteinte de la croissance pondérale.

Malgré tout, il est possible de faire ressortir un assez fort degré de parallélisme entre données animales et données humaines pour chacune des trois modalités de toxicité (Schardein et Keller, 1989).

- 1° Retard de croissance comme manifestation d'embryo-foetotoxicité. Chez l'humain, le retard de croissance intra-utérine peut conduire à la naissance d'enfants de petits poids. Il n'est pas rare, cependant, que cette forme de toxicité systémique en vienne à être incompatible avec la survie: avortement spontanée durant la période embryonnaire ou morti-natalité durant la période foetale. Très souvent, également, le retard de croissance peut s'accompagner d'anomalies fonctionnelles sévères, comme par exemple des déficits neurologiques et neuro-comportementaux.
- 2° Létalité. Alors que chez les animaux du groupe des mammifères cette forme de toxicité se traduit principalement par des résorptions et de la morti-natalité, chez l'humain elle entraînera des avortements spontanés et de la morti-natalité souvent associée à des malformations morphologiques.
- 3° Tératogénicité. Chez l'humain, comme chez l'animal, les malformations témoignent d'une atteinte spécifique du processus d'organogénèse. Alors que les anomalies observées chez l'animal sont essentiellement morphologiques pour des raisons d'ordre méthodologique, elles débordent largement ce cadre chez l'humain en raison des possibilités de diagnostic qu'offre le suivi médical post-natal; elles

comportent donc également des atteintes fonctionnelles, aussi bien, par exemple, métaboliques que neuro-comportementales.

Comme on peut le voir, en matière de toxicité survenant lors du développement embryonnaire et foetal, les manifestations observées chez l'animal de laboratoire sont loin d'être étrangères à ce qui se passe chez l'humain. Ceci vaut non seulement pour la toxicité se manifestant sous la forme d'anomalies morphologiques, que les études animales réussissent à prédire avec un fort degré de sensibilité (Frankos, 1985), mais aussi pour les autres modalités de toxicité. Malgré ses limites, l'expérimentation animale décrit avec pertinence ce qui est susceptible de se produire chez l'humain. Ceci est d'autant plus vrai lorsque des observations qualitativement et quantitativement semblables peuvent être reproduites chez plusieurs espèces animales présentant en plus, entre elles, des similitudes sur le plan des mécanismes toxicodynamiques et toxicocinétiques; sous de telles conditions, il est prudent et réaliste d'assumer que toute manifestation de toxicité chez l'animal est susceptible d'avoir une contrepartie qualitativement semblable chez l'humain.

Il importe enfin de rappeler, comme le résumait bien Manson et Kang (1995) à la suite de plusieurs auteurs, que les manifestations de toxicité embryonnaire et foetale doivent survenir à des niveaux d'exposition qui ne perturbent pas de façon sévère l'homéostasie maternelle. En d'autres mots, la toxicité qui se manifeste chez l'embryon et le fœtus ne doit pas être le résultat d'une toxicité maternelle qui agirait de façon non-spécifique sur l'organisme en voie de développement. De façon pratique, dans la recherche d'une dose d'exposition qui cause une atteinte toxique mesurable chez l'embryon et le fœtus, la dose maternelle ne doit pas excéder celle qui entraîne une toxicité maternelle mesurable, mais modeste, soit une diminution significative du poids corporel.

S'il est important de respecter cette règle pour toute modalité de toxicité embryo-foetale, il l'est davantage dans le cas d'une modalité à manifestation non-spécifique, comme l'on pense que c'est le cas pour l'embryo-foetotoxicité résultant en un retard de croissance.

Même si l'on sait que l'organisme maternel, tant humain qu'animal, subit des modifications importantes sur les plans physiologique et métabolique durant la période de gestation, il est généralement fait peu de cas de ces conditions particulières lors de l'évaluation toxicologique en laboratoire. Nous n'avons pu trouver de discussion critique sur ce sujet dans la littérature, et ne pouvons conclure pour le moment autrement qu'en formulant l'hypothèse, fort réaliste d'ailleurs, qu'il s'agit là de modifications comparables d'une espèce à l'autre, qu'il n'est pas besoin de prendre en compte lorsque vient le temps d'extrapoler à l'humain les données obtenues chez l'animal.

4.2 Le cas du toluène

L'examen détaillé de la littérature toxicologique animale permet de conclure de façon certaine qu'aux niveaux d'exposition qui n'induisent pas de toxicité maternelle sévère, le toluène n'est pas tératogène; à des niveaux d'exposition suffisamment élevés, le toluène produit plutôt de l'embryotoxicité et de la foetotoxicité, lesquelles se manifestent essentiellement par un retard de croissance (Barlow et Sullivan, 1982; John et coll., 1984; Donald et coll., 1991; INRS, 1991; Commission des Communautés européennes, 1993; Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1993).

Chez l'humain, l'interprétation des données d'exposition au toluène est plus complexe. L'inhalation de très fortes quantités de toluène à des fins euphorisantes chez des femmes enceintes entraîne un ensemble de malformations, dont certaines se présentent sous la forme d'un syndrome très semblable au syndrome alcoo-foetal (Hersh et coll., 1985; Goodwin, 1988; Hersch, 1989; Wilkins-Haug et Gabow, 1991; Pearson et coll., 1994; Arnold et coll., 1994). Certains auteurs décrivent ce syndrome comme étant une manifestation de la tératogénicité du toluène (Arnold et coll., 1994). Toutefois, le fait que les malformations surviennent à des niveaux d'exposition qui sont nettement toxiques pour

la mère¹ va à l'encontre d'un mécanisme d'action tératogène spécifique pour le toluène. Cette conclusion est renforcée par le fait que les malformations observées semblent découler d'un mécanisme d'action commun au toluène et à l'éthanol (Pearson et coll., 1994).

De ce qui précède, il faut retenir que l'effet toxique-cible, spécifique au toluène sur lequel doit porter notre attention en ce qui a trait aux concentrations susceptibles d'être rencontrées en milieu de travail est l'embryo-foetotoxicité. Celle-ci se manifeste, comme nous l'avons vu plus haut, par un retard de croissance chez l'animal de laboratoire.

L'étape suivante consistera à établir à quels niveaux d'exposition surviennent les manifestations d'embryo-foetotoxicité chez l'animal de laboratoire.

5. CARACTÉRISATION DE LA RELATION DOSE/RÉPONSE DU TOLUÈNE DURANT LA GESTATION

La relation dose/réponse décrit le rapport existant entre l'exposition à un agent chimique, d'une part, et le nombre de sujets atteints au sein d'une population, d'autre part. La zone la plus importante de cette relation est celle qui se situe à la partie inférieure de la relation, là où le niveau d'exposition est juste suffisant pour provoquer une réponse toxique mesurable, qui soit significativement différente, sur le plan statistique, de celle d'un groupe de sujets non exposés.

¹ On peut avoir une bonne idée de la sévérité de l'exposition au toluène, lors d'un épisode de consommation de toluène à des fins euphorisantes, à l'examen des données de Goodwin (1988). Cet auteur a en effet rapporté un taux de toluène sérique de 21.7 mg/L dix heures après la fin d'un épisode d'inhalation chez une femme enceinte sur le point d'accoucher. Pour fins de comparaison, la valeur de l'indice biologique d'exposition en fin de quart de travail pour un travailleur exposé à 100 ppm de toluène est de 1 mg/L de sang (ACGIH, 1995).

Le niveau d'exposition qui correspond à ce point s'appelle le LOAEL² (lowest-observed-adverse-effect level). Un autre point qui mérite attention est le NOAEL² (non-observed-adverse-effect level), lequel correspond au niveau d'exposition le plus élevé pour lequel la réponse ne se distingue pas, sur le plan statistique, de celle d'un groupe de sujets non exposés.

On comprendra facilement que la détermination d'une relation dose/réponse se fait habituellement chez l'animal de laboratoire. La précision avec laquelle il sera possible d'établir les valeurs NOAEL et LOAEL pour une espèce animale est reliée de près:

- au nombre de doses (niveaux d'exposition) auxquelles sont soumis les sujets expérimentaux, particulièrement au voisinage de l'exposition-seuil (dose-seuil);
- au nombre de sujets expérimentaux pour chaque niveau d'exposition.

La littérature toxicologique sur le toluène est relativement riche en études susceptibles de produire des valeurs NOAEL et LOAEL pour des effets embryo-foetotoxiques. Toutes les études ne sont cependant pas d'égale qualité. Règle générale, on cherchera à identifier, pour une espèce animale donnée, une étude-type, c'est-à-dire une étude réunissant à un plus haut degré possible les qualités d'une étude bien faite. Souvent, des études de moindre qualité conserveront une certaine utilité, en ce sens qu'elles viendront renforcer les conclusions de l'étude-type.

De façon pratique, les principaux critères qui guideront le toxicologue dans le choix des études de qualité sont les suivants (Tyl, 1993; Manson et Kang, 1994):

- l'étude reproduit, chez l'animal, l'effet toxique observé chez l'humain, et elle le fait selon un mécanisme d'action semblable pour chaque espèce;
- l'effet est reproduit chez plus d'une espèce, soit une espèce de rongeurs (rat, souris) et une

² Afin de faciliter la référence aux articles de la littérature, les acronymes anglais NOAEL et LOAEL seront utilisés tout au long de ce texte.

espèce de non-rongeurs (lapin);

- l'effet toxique reproduit chez l'animal de laboratoire survient à des niveaux d'exposition qui n'induisent pas de toxicité sévère chez la mère;
- la voie d'exposition de l'animal est semblable à celle de l'humain;
- la durée d'exposition de l'animal est proportionnellement semblable à celle de l'humain;
- le nombre de doses (niveaux d'exposition) est suffisant, de préférence supérieur à deux;
- le nombre d'animaux est suffisant, soit 20 chez le rat et la souris, soit 10 ou 12 chez le lapin.

En s'appuyant sur ces critères, il devient possible d'analyser chacune des études réalisées chez trois espèces (souris, rat, lapin) et d'en tirer des informations utiles à la détermination des valeurs NOAEL et LOAEL. L'ensemble des études, au nombre de 14, apparaît en résumé sur le tableau 1.

5.1 Détermination des concentrations d'exposition correspondant aux valeurs NOAEL et LOAEL.

5.1.1 Etudes chez la souris

Ces études sont au nombre de 5. Quatre d'entre elles sont de moindre utilité. Celle de Shigeta et coll. (1982) ne comporte que deux niveaux d'exposition qui sont beaucoup trop éloignés l'un de l'autre pour permettre de définir avec précision des valeurs NOAEL et LOAEL. Les données de Gleich et Hofmann (1983), cités dans Klimisch et coll. (1992), ne comportent également que deux niveaux d'exposition; de plus, il n'a pas été possible d'avoir accès aux données originales puisqu'elles font l'objet d'une citation par des auteurs autres que ceux qui ont produit les résultats.

L'étude de Hudak et Ungvary (1978) ne comporte que deux niveaux d'exposition; la durée d'exposition est de 24 heures par jour, ce qui ne reflète pas bien la réalité du milieu de travail. Enfin, l'étude de Courtney et coll. (1986) ne comporte que deux niveaux d'exposition; les données présentées sont par ailleurs difficiles à interpréter, car la relation dose/réponse n'est pas respectée: les effets rapportés sont présents à la dose la plus faible, mais absents à la dose plus élevée.

Tableau 1. Effets du toluène sur le système reproducteur et sur le développement embryono-foetal chez les animaux de laboratoire

Espèce	Nombre d'animaux	Concentration (mg/m ³)	Durée de l'exposition ^a	Jour du prélèvement	Effets sur ^b		NOAEL (mg/m ³)	LOAEL (mg/m ³)	Source
					Portée	Mère			
Lapin	10	500	7-20; 24h/j	30	Aucun	Aucun	500		Ungvary et Tatrai (1985)
	8	1000	7-20; 24h/j	30	Tous morts	L,R			
Lapin	15	111, 370, 1110	6-18; 6h/j	29	Aucun	Aucun			Klimisch et al. (1992)
	20	370, 1880	6-18; 6h/j	29	Aucun	Aucun	1880		
Souris	18	376	2-17; 6h/j	18	Aucun	?	376		Shigeta et al. (1982)
	14	3760	2-17; 6h/j	18	M	?	3760		
Souris	15	500	6-15; 3x4h/j	18	Aucun	Aucun	500		Ungvary et Tatrai (1985)
	15	1000	6-15; 3x4h/j	18	R	Moderé	1000		
	15	1500	6-15; 24h/j	18		L			
Souris	5	740	6-15; 7h/j	?	Aucun	?	740		Gleich et Hofmann (1983) [cité dans Klimisch et al. (1992)]
	30	1480	6-15; 7h/j	?	L	?	1480		
Souris	16	740	7-16; 7h/j	17	M ^d	A			Courtney et al. (1986)
	16	1480	7-16; 7h/j	17	Aucun	A			
Souris	11	500	6-13; 24h/j	18	R	Aucun	500		Hudak et Ungvary (1978)
	15	1500	6-13; 24h/j	18		L			
Rat	18	1000	7-14; 24h/j	21	R	A	1000		Tatrai et al. (1980)
Rat	13	800	14-20; 6h/j	21	R	Aucun	800		Da-Silva (1990)
Rat	27	376	6-15; 6h/j	?	Aucun	?			Litton Bionetics Inc. (1978) [cité dans Klimisch et al. (1992)]
	27	1480	6-15; 6h/j	?	Aucun	?	1480		

Espèce	Nombre d'animaux	Concentration (mg/m ³)	Durée de l'exposition ^a	Jour du prélèvement	Effets sur ^b		NOAEL (mg/m ³)	LOAEL (mg/m ³)	Source
					Portée	Mère			
Rat	22	940	6-15; 6h/j	20	Aucun	Aucun			American Petroleum Institute (1992)
	20	2820	6-15; 6h/j	20	Aucun	Aucun	2820		
	19	5640	6-15; 6h/j	20	R	R,A		5640	
	22	11 280	6-15; 6h/j	20	R	R,A			
Rat	19	1500	9-14; 24h/j	21	M	L			Hudak et Ungvary (1978)
	10	1000	1-21; 8h/j	21	R	Aucun		1000	
	9	1500	1-8; 24h/j	21	R	L			
Rat ^c	20	376	6h/j; 7j/s		Aucun	Aucun			American Petroleum Institute (1985)
	19	1880	6h/j; 7j/s		Aucun	Aucun	1880		
	19	7520	6h/j; 7j/s		R	Aucun		7520	
Rat	20	3760	10-13; 24h/j	21	Aucun	A			Ungvary et al. (1983)

^a Indique les jours de la gestation pendant lesquels l'exposition a été effectuée; la durée d'exposition, en heures par jour est également indiquée

^b Effets: R = retard de croissance, y compris les délais d'ossification
L = létalité (résorption, avortement, mort foetale)
A = altérations fonctionnelles (physiologiques, biochimiques)
M = malformations

^c ? = donnée manquante

^d Les auteurs de ce rapport ne sont pas d'accord avec la conclusion qu'il s'agit d'une malformation; il s'agit plutôt d'un retard de croissance

^e Étude de fertilité et d'aptitude générale à la reproduction (2 générations)

Reste donc une étude de qualité plus acceptable, celle de Ungvary et Tatrai (1985). Il ne s'agit quand même pas d'une étude idéale:

- elle ne comporte que deux niveaux d'exposition (500 et 1000 mg/m³) d'une durée inférieure à 24 heures, mais ces niveaux sont suffisamment rapprochés dans la région des valeurs NOAEL/LOAEL;
- l'exposition quotidienne est d'une durée de 12 heures, réparties en trois séances de 4 heures chacune, ce qui excède la durée normale d'une journée de travail; cette situation est toutefois acceptable, car le biais introduit pêche par excès de prudence en raison de la durée exceptionnellement longue de l'exposition dans le modèle animal;
- le nombre de femelles gestantes est de 15 par groupe, alors que le nombre optimal est de 20.

Si l'on s'en tient à l'étude de Ungvary et Tatrai (1985), la valeur NOAEL s'établit à 500 mg/m³ et la valeur LOAEL, à 1000 mg/m³.

Si maintenant l'on tient compte de deux autres études dont la qualité nous est apparue moindre que celle de Ungvary et Tatrai (1985), l'on obtient les valeurs suivantes pour le NOAEL: ≥ 376 mg/m³ (Shigata et coll., 1982) et ≥ 740 mg/m³ (Gleich et Hofmann, 1983). A la lumière de ces données, la valeur de 500 mg/m³ suggérée par l'étude de Ungvary et Tatrai (1985) nous apparaît tout à fait acceptable.

Nous retiendrons donc, comme valeur NOAEL chez la souris, la concentration 500 mg/m³.

5.1.2 Etudes chez le rat

Les études sont au nombre de 7. Deux d'entre elles ressortent nettement par leur qualité, toutes deux conduites par l'American Petroleum Institute (API, 1985; API, 1992). L'étude API (1985)

en est une portant sur la fertilité et l'aptitude générale à la reproduction. C'est une étude d'envergure nettement plus importante que toutes les autres apparaissant au tableau 1: les géniteurs des deux sexes sont exposés au toluène avant l'accouplement, les femelles continuent à l'être pendant toute la durée de la gestation et de l'allaitement, puis le même cycle est repris chez les animaux de la deuxième génération. L'étude déborde donc largement celle de la seule embryotoxité, laquelle fait l'objet de toutes les autres études du tableau 1. Cette étude permet néanmoins d'établir un NOAEL à 1880 mg/m^3 et une LOAEL à 7520 mg/m^3 . Il faut souligner cependant l'écart important entre ces deux niveaux successifs d'exposition: le NOAEL est donc au moins égal à 1880 mg/m^3 et possiblement supérieur à cette valeur.

L'étude que nous retiendrons pour les fins du présent travail est celle de l'API (1992). Elle est d'excellente qualité et elle porte spécifiquement sur l'étude de l'embryo-foetotoxicité du toluène. On en tire une valeur NOAEL de 2820 mg/m^3 et une valeur LOAEL de 5640 mg/m^3 .

Une autre étude (Litton Bionetics Inc., 1978) citée par Klimisch et al. (1992) suggère une valeur NOAEL au moins égale à 1480 mg/m^3 .

De toutes ces valeurs, nous retiendrons comme valeur NOAEL, chez le rat, celle de l'API (1992), soit la concentration 2820 mg/m^3 .

5.1.3 Etudes chez le lapin

Des deux études rapportées dans la littérature, une seule comporte une durée d'exposition comparable à celle d'une journée de travail, soit 6 heures par jour. Il s'agit de l'étude de Klimisch et coll. (1992). Cette étude est de bonne qualité. Seule une valeur NOAEL peut être tirée de cette étude, car même le niveau d'exposition le plus élevé, 1880 mg/m^3 , n'a produit aucun effet embryo-foetotoxique.

La valeur NOAEL chez le lapin est au moins égale et possiblement supérieure à 1880 mg/m^3 ; nous

retiendrons la valeur 1880 mg/m³.

5.2 Conversion des concentrations d'exposition NOAEL en doses absorbées.

Une exposition à une concentration ambiante donnée d'une substance volatile comme le toluène ne se traduit pas en une dose absorbée équivalente chez toutes les espèces animales, l'homme y compris. La raison en est que le volume respiratoire normalisé pour le poids, par unité de temps, diffère de façon parfois importante d'une espèce à l'autre. Règle générale, les espèces dont le poids est petit ont un débit respiratoire plus élevé proportionnellement à leur poids (tableau 2).

La dose absorbée par une espèce animale aux concentrations d'exposition correspondant aux valeurs NOAEL se calcule comme suit:

$$\begin{array}{l} \text{Dose absorbée} = \text{Débit respiratoire} \times \text{Concentration d'exposition} \times 0.5 \\ (\text{mg/kg/8h}) \quad (\text{m}^3/\text{kg/8h}) \quad (\text{mg/m}^3) \end{array}$$

La dose obtenue est en général corrigée par un facteur égal à 0.5 dans le cas du toluène pour tenir compte d'une absorption pulmonaire de 50% (Donald et al., 1991).

Pour la souris, la dose absorbée à la concentration d'exposition NOAEL de 500 mg/m³ s'établit ainsi:

$$0,587\text{m}^3/\text{kg/8h} \times 500\text{mg/m}^3 \times 0.5 = 146.8 \text{ mg/kg/8h}$$

Pour le rat, à la concentration d'exposition NOAEL de 2820 mg/m³:

$$0,276\text{m}^3/\text{kg/8h} \times 2820 \text{ mg/m}^3 \times 0.5 = 389.2 \text{ mg/kg/8h}$$

Pour le lapin, à la concentration d'exposition NOAEL de 1880 mg/m³:

$$0,175\text{m}^3/\text{kg/8h} \times 1880 \text{ mg/m}^3 \times 0.5 = 164.5 \text{ mg/kg/8h}$$

Tableau 2. Valeurs de référence pour le débit respiratoire chez diverses espèces^a

Paramètre	Espèce					
	Souris	Rat	Lapin	Humain ^b		
				Repos	Exercice léger	
Poids corporel (kg)	0.030	0.350	3.8	60	60	
Débit respiratoire						
L/h	2.2	12.1	83.3	600	900	
L/kg/h	73.3	34.6	21.9	10	15	
L/8h	17.6	96.8	666.4	4800	7200	
L/kg/8h	587.0	276.0	175.0	80	120	

^a Adapté de Derelanko (1995)

^b Valeurs tirées de Klimisch et al. (1992), pour une femme adulte

Au terme de cet exercice, et à la lumière de l'ensemble des données disponibles sur la relation dose/réponse au toluène, nous avons choisi d'asseoir l'analyse du risque toxicologique sur les valeurs obtenues chez la souris. Il arrive en plus qu'il s'agit là de l'espèce pour laquelle la susceptibilité aux effets embryo- et foetotoxiques au toluène semble être la plus élevée.

6. DÉTERMINATION D'UNE VALEUR LIMITE D'EXPOSITION SÉCURITAIRE POUR LA FEMME ENCEINTE

La valeur NOAEL obtenue chez l'espèce animale la plus susceptible représente la dose à partir de laquelle sera déterminée une valeur limite d'exposition (VLE) sécuritaire pour la femme enceinte.

Déterminer une VLE sécuritaire pour la femme enceinte veut dire: proposer une concentration d'exposition (ou une dose absorbée) qui, basée sur les données toxicologiques animales et compte tenu de la qualité de ces données, donnera une assurance raisonnable que l'embryon et le foetus humains seront protégés contre la toxicité du toluène, et ce même dans le cas des sujets les plus vulnérables au sein d'une population. L'exercice consiste donc à effectuer une extrapolation des données animales vers l'humain tout en tenant compte d'un ensemble d'éléments d'incertitude inhérents à l'extrapolation.

6.1 Facteurs de sécurité utilisés lors de l'extrapolation des données animales vers l'humain.

Ces éléments d'incertitude ont été abondamment discutés dans la littérature scientifique (pour revue, voir Lewis et coll., 1990). Pour les prendre en compte, à l'occasion d'une analyse du risque toxicologique, l'on a introduit la notion de facteurs de sécurité. L'approche de Lewis et coll. (1990) nous apparaît être celle qui analyse, de la façon la plus complète, les divers éléments d'incertitude rencontrés lors de l'extrapolation de l'animal à l'humain et qui propose, en conséquence, l'ensemble des facteurs de sécurité les plus pertinents. C'est sous la forme de l'équation suivante que Lewis et coll. décrivent ces facteurs de sécurité:

$$\text{NAEL}^3 \text{ (humain)} = \frac{\text{NOAEL (animal)}}{[\text{I}] [\text{R}] [\text{Q}_1] [\text{Q}_2] [\text{Q}_3] [\text{U}] [\text{C}]} [\text{S}]$$

où:

-[S] représente un facteur d'ajustement global qui tient compte de différences entre les conditions expérimentales et celles de la réalité du milieu de travail, ainsi que de différences entre les espèces. (Note des auteurs: il est rare que ce facteur, à effet multiplicateur, soit utilisé: on lui attribue habituellement une valeur égale à 1, voulant dire par là que l'on n'a aucune raison de penser que la réalité clinique impose des conditions moins sévères que celles rencontrées en situation expérimentale (comme ce serait le cas, par exemple, lors de l'apparition d'un phénomène de tolérance clinique) ou que l'animal soit plus susceptible que l'humain sous le rapport des paramètres étudiés);

- [I] représente un facteur d'ajustement qui tient compte de la différence entre les espèces; la valeur attribuée varie de 1 à 10. (Note des auteurs: contrairement à ce qui est le cas pour le facteur [S], l'on a de bonnes raisons de penser que l'humain est en général plus susceptible que l'animal aux effets toxiques des substances chimiques; c'est ce qui est pris en charge par le facteur [I]);

- [R] représente un facteur d'ajustement qui tient compte de la différence entre les individus d'une même espèce; l'application de ce facteur vise à protéger les sujets les plus susceptibles au sein d'une population; la valeur attribuée est habituellement de 10;

³ Le terme NAEL (no-adverse-effect level) est utilisé ici pour indiquer que la valeur obtenue résultera d'un ensemble d'ajustements dont l'un, soit le facteur [R], aura pour effet de généraliser cette valeur à l'ensemble de la population humaine.

- [Q₁] reflète le degré de certitude avec lequel une évaluation scientifique peut conclure que l'effet critique reproduit chez l'animal est identique à celui observé chez l'humain; une valeur inférieure à 1 suggère qu'il existe un doute sur la similitude des effets;

- [Q₂] représente un facteur d'ajustement qui tient compte de la plus ou moins grande représentativité du protocole expérimental par rapport à la situation d'exposition en milieu de travail. (Note des auteurs: dans le présent cas, la valeur attribuée à ce facteur est égale à 1, car la totalité des protocoles expérimentaux retenus comportent une exposition des femelles gestantes qui couvre, de façon convenable, la période de la gestation durant laquelle la susceptibilité aux substances chimiques est la plus élevée; la durée quotidienne d'exposition reproduit également celle rencontrée en milieu de travail;

- [Q₃] représente un facteur d'ajustement additionnel lorsque la donnée toxicologique à la base de l'extrapolation de l'animal vers l'humain est le LOAEL; l'on attribue habituellement à ce facteur une valeur égale à 10 pour permettre la conversion d'une valeur LOAEL en valeur NOAEL; nous sommes cependant d'avis, avec Lewis et coll. (1990), qu'un facteur de 3 représente la meilleure estimation du degré d'ajustement à effectuer à ce chapitre;

- [U] représente un facteur d'ajustement qui reflète de façon globale l'incertitude résiduelle entourant les estimations des facteurs [S], [I] et [R]. (Note des auteurs: l'utilisation de ce facteur d'ajustement peut s'appliquer, par exemple, à une situation où l'emploi d'une échelle de 1 à 10 pour les facteurs sus-mentionnés ne suffirait pas à rendre compte de l'importance des différences observées ou estimées);

- [C] représente un facteur d'ajustement basé sur des considérations autres que scientifiques; cet ajustement peut se fonder, par exemple, sur un jugement d'ordre social, économique ou politique; la valeur attribuée à ce facteur est habituellement égale ou inférieure à 3. (Note des auteurs: c'est le gestionnaire du risque, et non le scientifique, qui décide de l'applicabilité du facteur [C], ainsi que de la dimension de celui-ci).

Dans le cas du toluène, les seuls facteurs de sécurité qui devront être retenus sont ceux qui permettront un ajustement qui tienne compte de la différence entre les espèces [I], ainsi que de la différence de susceptibilité entre les individus d'une même espèce [R]. Comme ces facteurs sont au dénominateur, ils auront pour effet de diminuer la valeur du NOAEL trouvée chez l'animal.

Pour tous les autres facteurs: [S], [Q₁], [Q₂], [Q₃] et [U], le facteur [C] étant mis à part, il existe de solides motifs pour leur attribuer une valeur égale à 1 dans le cadre de la présente étude, comme nous le verrons plus loin.

6.2 Discussion sur les facteurs de sécurité à appliquer dans le cas du toluène.

6.2.1. Facteur de sécurité interespèces [I].

Ce facteur de sécurité se situe habituellement à l'intérieur d'une échelle de 1 à 10. Il est maintenant accepté que le facteur maximal de 10 se décompose en deux sous-facteurs contribuant également ($3,16^2$) à la différence interespèces: 1) le premier sous-facteur est la façon dont l'organisme dispose de la substance chimique au cours des phases d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion (dimension toxicocinétique); 2) le deuxième sous-facteur est la façon dont les cellules réceptrices de l'organisme répondent à la présence de la substance chimique (dimension toxicodynamique) (Renwick, 1991; 1993).

Dans un premier temps, il sera question de la contribution de la dimension toxicodynamique. Il y a tout lieu de croire que les organes-cibles des effets toxiques du toluène sont identiques chez l'animal et chez l'humain, et ce aussi bien pour les effets sur le système nerveux que ceux sur l'organisme en voie de développement durant la gestation. Sur ce dernier point, les études cliniques sur l'issue des grossesses survenues chez des femmes abusant du toluène pour des fins euphorisantes sont révélatrices; l'observation que les niveaux d'exposition, lors des épisodes d'abus, atteignent des sommets qui dépassent de beaucoup les valeurs limites d'exposition admissibles en milieu de travail (Goodwin, 1988) ne suggère en rien une susceptibilité

remarquablement accrue chez l'espèce humaine vis-à-vis les effets embryo-foetotoxiques du toluène.

Nous sommes toutefois conscients que ce qui précède découle d'un raisonnement basé sur des évidences à caractère qualitatif plutôt que quantitatif. Pour cette raison, nous croyons qu'il est plus prudent de retenir un facteur de sécurité de 3,16, arrondi à 3, pour tenir compte de potentielles différences interespèces attribuables à la dimension toxicodynamique.

Quant à la dimension toxicocinétique, il y a également lieu de croire qu'il existe des différences interespèces, mais il y a lieu de croire aussi que l'effet net de ces différences est neutre. En effet, si l'animal est à risque accru dans le cas d'une substance chimique aéroportée du fait d'une ventilation pulmonaire plus élevée que celle de l'humain, il l'est moins du fait d'une disposition (bio-transformation, excrétion) plus efficace de la substance chimique une fois absorbée.

Cette observation, à caractère général, a amené l'Environmental Protection Agency américain (U.S. EPA) à réduire à une valeur de 3 le facteur de sécurité applicable aux différences interespèces dans le cas de substances inhalées (Jarabek, 1994). Autrement dit, ce que l'U.S. EPA reconnaît par le fait de cette recommandation, c'est que dans le cas de substances qui entrent dans l'organisme par voie d'inhalation⁴, la contribution toxicocinétique aux différences interespèces est négligeable; seule demeure la contribution toxicodynamique.

Dans le cadre de nos recherches sur le développement de modèles toxicocinétiques à base physiologique, nous avons recueilli des données qui montrent bien que s'il existe des différences toxicocinétiques dans la façon dont l'animal et l'humain absorbent le toluène et disposent de ce solvant, les conséquences de ces différences sur la dose interne (sanguine) du toluène sont mineures.

⁴ Il s'agit bien entendu, de substances pour lesquelles les voies respiratoires ne sont rien d'autre qu'un tube inerte servant à l'entrée de vapeurs ou de gaz dans l'organisme.

En effet, les modèles prédisent qu'une exposition au toluène, à la concentration de 50 ppm durant 7 heures, résultera en une concentration sanguine de 562 $\mu\text{g/L}$ chez l'humain et de 735 $\mu\text{g/L}$ chez le rat (Tardif et Brodeur, résultats non publiés). Ces données vont dans le même sens que les résultats obtenus à l'occasion d'études d'inhalation expérimentale chez des rats et chez des volontaires humains (Tardif et coll., 1991; Tardif et coll., 1992). Elles suggèrent que pour un niveau d'exposition donné, l'animal de laboratoire est légèrement désavantagé, du fait que le jeu combiné d'une ventilation pulmonaire plus élevée, d'une part, et d'un métabolisme plus actif, d'autre part, résulte en une dose interne légèrement supérieure comme nous l'avons vu plus haut. Dans le cas d'une analyse du risque toxicologique, cette différence offre une garantie additionnelle de sécurité pour l'humain, en ce sens qu'elle suggère qu'à exposition égale, l'humain n'est pas soumis à une charge corporelle supérieure à celle de l'animal, bien au contraire.

Nous n'avons pas de données permettant d'effectuer une comparaison semblable entre la souris et l'humain. Sachant d'une part que la souris a une ventilation pulmonaire plus élevée que celle du rat (tableau 2), mais sachant d'autre part que la souris possède un métabolisme plus actif que le rat, il est raisonnable de penser que la souris occupe, vis-à-vis l'humain, une position assez voisine à celle du rat.

Pour tous les motifs énoncés dans la discussion qui précède, nous retenons, sur une échelle de 1 à 10, la valeur 3 comme étant celle devant être appliquée au chapitre du facteur de sécurité interspèces pour le toluène.

6.2.2. Facteur de sécurité intra-espèce [R].

Ce facteur de sécurité se situe habituellement à l'intérieur d'une échelle de 1 à 10. Son application vise à protéger les sujets les plus susceptibles au sein d'une population. Nous croyons qu'il n'existe aucune raison d'utiliser un facteur qui soit inférieur à 10 dans le présent cas. C'est donc cette valeur qui sera appliquée au chapitre du facteur de sécurité intra-espèce.

6.2.3. Autres facteurs de sécurité: [S], [Q₁, Q₂, Q₃] et [U].

L'ensemble des autres facteurs prend en compte divers aspects tels la qualité des études toxicologiques (par exemple, le nombre d'espèces utilisées, le nombre d'animaux dans les groupes expérimentaux, le caractère représentatif du modèle expérimental vis-à-vis la situation clinique), le type de données obtenues (NOAEL ou LOAEL) et la possibilité que l'attribution de valeurs aux facteurs [I] et [R] n'ait pas complètement saisi tous les éléments d'incertitude inhérents à l'extrapolation de l'animal à l'humain, et de l'humain le moins susceptible à celui qui l'est le plus.

Quant au facteur [C], dont l'assise est d'ordre social ou politique, il n'appartient pas au scientifique d'en établir la valeur. Rappelons simplement cette dernière se situe habituellement autour du nombre 2.

6.2.4. Facteur de sécurité global.

Le produit de la valeur attribuée au facteur de sécurité interespèces (3) par celle attribuée au facteur de sécurité intraespèce (10) nous amène à proposer l'utilisation d'un facteur de sécurité global de 30 lors de la transformation de la valeur NOAEL animale en valeur limite d'exposition sécuritaire pour la femme enceinte.

6.3 Transformation de la valeur NOAEL en valeur limite d'exposition sécuritaire pour la femme enceinte.

Au terme de la section 5, nous avons conclu que la souris était l'espèce pour laquelle la susceptibilité aux effets embryo-foetotoxiques du toluène semblait être la plus élevée et que c'était sur cette donnée que devrait être basée l'analyse du risque toxicologique visant à déterminer un niveau d'exposition sécuritaire au toluène pour la travailleuse enceinte.

La valeur NOAEL, exprimée en dose absorbée par kg de poids par 8 h, s'établit à 146.8 mg/kg/8 h chez la souris. Appliquant un facteur de sécurité de 30, on obtient une dose absorbée pour la femme enceinte de 4.9 mg/kg/8 h: c'est la valeur sécuritaire.

Si maintenant cette donnée exprimée en dose absorbée est convertie en concentration ambiante (mg/m³), si on le fait pour une femme dont le poids est de 60 kg et l'activité physique modérément élevée (ventilation respiratoire à 120L/kg/8 hr) et si l'on assume toujours un pourcentage d'absorption pulmonaire égal à 50%, l'on obtient:

$$4.9 \text{ mg/kg/8 h} \div 0.12 \text{ m}^3/\text{kg/8 h} \times 100\%/50\% = 81.7 \text{ mg/m}^3 \quad (21.8 \text{ ppm})$$

C'est la valeur limite d'exposition sécuritaire exprimée en concentration ambiante.

7. ANALYSE D'AUTRES ÉTUDES SUR LA DÉTERMINATION DE VALEURS LIMITES D'EXPOSITION SÉCURITAIRE AU TOLUÈNE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.

D'autres auteurs et certains organismes ont également cherché à établir des valeurs limites d'exposition au toluène pour la femme enceinte. Le tableau 3 permet de comparer les diverses démarches en ce sens. Ce qui étonne le plus, à l'examen de ce tableau, c'est l'apparente disparité:

- 1° entre les données animales qui ont servi de base à l'établissement de valeurs limites d'exposition pour l'humain;
- 2° entre les facteurs de sécurité utilisés lors de l'extrapolation des données animales vers les données humaines;
- 3° entre les valeurs limites d'exposition calculées pour l'humain.

Tableau 3. Comparaison entre diverses démarches conduisant à l'établissement de valeurs limites d'exposition sécuritaire au toluène chez la femme enceinte

Données animales servant de base à l'extrapolation				Facteur de sécurité	Valeur limite d'exposition (VLE) sécuritaire chez la femme enceinte		Source ^d	
NOAEL (mg/m ³)	LOAEL (mg/m ³)	Source ^a	Conversion en dose absorbée (mg/kg/h) ^b		VLE (mg/kg/h) ^b	VLE ^c (ppm)		
500 (souris)		Ungvary et Tatrai (1986)	18,4	3 x [I] 10 x [R]	0,61	81.7	21.8	Le présent rapport
1880 (rat)		API (1985)	18,8	10 x [I] 10 x [R]	0,19	25	6.6	Donald et al. (1991)
376 ^e (rat)		Tardiff (1990)	11,3	5 x [I] 5 x [R]	0,45	60.4	16.1	Tardiff (1994)
740 (souris)		Gleich et Hofmann (1983) [cités par Klimisch et al. (1992)]	Aucune conversion	10 x [R]	-	74	20	Klimisch et al. (1992)
740 (?) ^f		Barlow et Sullivan (1987); Fletcher (1985) [cité par Stijkel et Reinjders (1995)]	Aucune conversion	6 x [R] 7 x [Q ₂] 3 x [Q ₃]	-	6	1.6	Stijkel et Reinjders (1995)
740 (souris)		Courtney et al. (1986)	Aucune conversion	10 x [?]	-	74	20	Commission des Communautés européennes (1993)

- [I] Tient compte de la différence interspèces
- [R] Tient compte de la différence intraespèce
- [Q₂] Tient compte de la durée d'exposition de l'étude animale par rapport à la durée d'exposition humaine
- [Q₃] Tient compte de la différence LOAEL - NOAEL
 - a. Source bibliographique d'où provient la valeur NOAEL ou LOAEL
 - b. Dans le texte, la valeur correspondante est exprimée pour une durée quotidienne d'exposition (6 ou 8 heures)
 - c. Lorsque les auteurs ont calculé une VLE sous la forme d'une dose absorbée (mg/kg/h), cette valeur a été convertie en concentration ambiante (mg/m³ ou ppm) en utilisant les données paramétriques suivantes: poids corporel = 60 kg; ventilation pulmonaire à l'occasion d'un exercice léger = 900 L/h; taux d'absorption pulmonaire = 50 %)
 - d. Source bibliographique pour la VLE sécuritaire chez la femme enceinte
 - e. Valeur estimée par Tardiff (1990)
 - f. L'espèce animale n'est pas précisée

Donald et coll. (1991) ont conclu que la valeur limite d'exposition sécuritaire, exprimée en dose absorbée, s'établissait à 0.19 mg/kg/hr. Exprimée en concentration dans l'air ambiant, cette valeur devient 25 mg/m³ ou 6 ppm; elle est environ trois fois inférieure à la nôtre. La différence s'explique bien par l'écart entre le facteur global de sécurité utilisé par Donald et coll. (1991) et le nôtre (100 vs 30). N'eut été de cet écart, la valeur limite d'exposition de Donald et coll. aurait été 83.0 mg/m³ ou 22 ppm. Il importe de noter que la valeur NOAEL retenue par Donald et coll. est égale à 1880 mg/m³; comme cette valeur a été obtenue chez le rat, dont le volume respiratoire est environ 2 à 3 fois inférieur à celui de la souris, on comprendra que la dose absorbée soit proportionnellement moindre.

Tardiff (1994) a calculé que la valeur limite d'exposition sécuritaire, exprimée en dose absorbée, s'établissait à 0.45 mg/kg/hr; en concentration dans l'air ambiant, cette valeur correspond à 60.4 mg/m³ ou 16.1 ppm. La différence, plutôt minime, entre ces valeurs et les nôtres s'explique surtout par la valeur NOAEL plus faible estimée par Tardiff (1994). Celui-ci reconnaît d'ailleurs que la valeur NOAEL qu'il a estimée est plus faible que toutes les valeurs NOAEL publiées, choisissant ainsi de retenir sur ce plan un scénario carrément pessimiste.

Pour leur part, Klimisch et coll. (1992) proposent une valeur limite d'exposition sécuritaire, exprimée en concentration dans l'air ambiant, de 74 mg/m³ ou 20 ppm. Le principe de la transformation conduite par ces auteurs est très simple: ils divisent la valeur NOAEL obtenue chez la souris (740 mg/m³) par un facteur de sécurité de 10 pour tenir compte de la différence intra-espèce. En effectuant cette transformation de façon directe, sans convertir la concentration ambiante en dose absorbée, les auteurs appliquent, à leur insu, un facteur de correction interespèces (3 à 5) qui correspond à l'écart séparant les volumes respiratoires respectifs de la souris et de l'humain (dimension toxicocinétique). Par ailleurs, ils n'appliquent aucun facteur de correction pour la dimension toxicodynamique de la différence interespèces.

C'est un peu le même raisonnement qui pourrait s'appliquer dans le cas de l'étude réalisée par la Commission des communautés européennes (1993), laquelle arrive à une conclusion identique à

celle de Klimisch et coll. (1992). Il existe cependant une différence importante entre les deux études: la donnée animale retenue par la Commission, donnée qui sert de base à l'extrapolation, est une valeur LOAEL (basée sur l'étude de Courtney et coll., 1986), alors que celle retenue par Klimisch et coll. est une valeur NOAEL (basée sur l'étude de Gleich et Hofmann, 1983).

Nous avons déjà émis de sérieuses réserves sur la qualité de l'étude de Courtney et coll. (1986) en tant que modèle pour l'établissement de la relation dose/réponse: en effet, dans cette étude, le degré d'atteinte toxique ne progresse pas de façon normale, en fonction des concentrations d'exposition. On peut donc remettre en question la valeur LOAEL retenue. Par ailleurs, il ne nous a pas été possible de ventiler les composantes du facteur de sécurité de 10 retenu par la Commission. Dans les circonstances, il nous apparaît préférable de ne pas commenter davantage sur la justesse de la valeur limite proposée par la Commission.

Enfin, Stijkel et Reijnders (1995) proposent une valeur limite d'exposition sécuritaire, exprimée en concentration dans l'air ambiant, de 6 mg/m^3 ou 1.6 ppm. Il s'agit de la valeur la plus faible de toutes celles proposées. Ici encore, le principe de la transformation est relativement simple. La donnée qui sert de base à l'extrapolation est une valeur LOAEL. Cette valeur est divisée par trois facteurs de sécurité: un facteur de 3 pour la transformation d'une valeur LOAEL en valeur NOAEL, un facteur de 7 pour le fait que l'étude animale en soit une à court terme plutôt qu'à long terme et un facteur de 6 pour tenir compte de la différence intra-espèce.

A partir des références citées par Stijkel et Reijnders, il ne nous a pas été possible de retrouver la source de la valeur LOAEL retenue par ces auteurs; nous ne connaissons donc pas l'espèce animale en cause et nous ne pouvons vérifier la qualité de l'étude, ni la justesse de la valeur LOAEL.

En ce qui a trait aux facteurs de sécurité utilisés, nous sommes d'accord avec la valeur 3 attribuée à la conversion LOAEL/NOAEL. L'utilisation d'un facteur de sécurité de 6 pour tenir compte de la différence intra-espèce nous apparaît sous-estimer le degré de variabilité intra-individuelle;

c'est un facteur de 10 qui est habituellement utilisé à ce chapitre. Enfin, ne connaissant pas, comme nous l'avons dit plus haut, la qualité de l'étude à l'origine de la valeur LOAEL retenue, il nous est donc difficile de commenter sur l'attribution d'un facteur de correction de 7 reflétant, pour les auteurs, le fait que l'étude animale en soit une à court terme. Il suffira d'ajouter que la décision d'attribuer un tel facteur de correction est étonnante, les études animales sur l'embryo-foetotoxicité du toluène, tel celles résumées sur le tableau 1, respectant habituellement le critère de durée d'exposition reconnu pour un tel type d'étude.

Dans une approche d'ajustement tout à fait différente, un comité formé de scientifiques des pays scandinaves recommande d'abaisser la valeur limite d'exposition sécuritaire aux solvants organiques à une valeur égale à 10% de la valeur limite d'exposition (VLE, TLV) en milieu de travail (Taskinen, 1992). A première vue, cette approche n'est pas sans intérêt en raison de sa grande simplicité et en raison du fait qu'elle semble faire appel à une certaine sagesse puisqu'elle s'appuie sur des données à valeur historique que sont les VLE (TLV) établies pour le milieu de travail. Par contre, l'approche demeure discutable en ce sens qu'elle attribue de façon implicite une valeur prédictive à des normes qui ont été établies pour protéger des travailleurs contre des manifestations toxiques autres que celles reliées au développement embryonnaire et foetal.

Discussion. Il semble à première vue exister un écart assez considérable (6 à 82 mg/m³ ou 1.6 à 22 ppm) dans les valeurs limites d'exposition sécuritaire au toluène, lorsque l'on examine les propositions formulées par divers auteurs. Une partie importante de l'écart s'explique par le fait que les facteurs de sécurité utilisés ne sont pas les mêmes d'un auteur à l'autre. Nous avons expliqué en détail pourquoi il nous semblait qu'un facteur de sécurité global de 30 était suffisant, dans le cas spécifique du toluène, pour permettre une extrapolation des données animales vers les données humaines. Une contribution moins importante à l'écart relève du choix de la donnée animale servant de base à l'extrapolation: nous croyons, en effet, que cette contribution est relativement peu importante étant donné le fait que les valeurs NOAEL et LOAEL se situent à l'intérieur de limites raisonnablement restreintes.

De toutes les données examinées, nous écartons d'emblée celles de la Commission des Communautés européennes (1993) car elles s'appuient sur un raisonnement dont la logique nous échappe. D'autre part, nous ne pouvons commenter les données de Stijkel et Reijnders (1995) puisque nous ne connaissons pas la qualité de l'étude ayant mené à la valeur LOAEL retenue.

L'étude de Donald et coll. (1991) pêche, à notre avis, par une surestimation du facteur global de sécurité (100 vs notre valeur de 30). Si l'on tient compte de cette différence et si l'on corrige en conséquence, la valeur limite d'exposition sécuritaire de Donald et coll. devient semblable à la nôtre.

La valeur limite d'exposition sécuritaire calculée à partir des données de Tardiff (1994) est un peu inférieure à la nôtre (60 vs 82 mg/m³ ou 16 vs 22 ppm). Il importe de souligner que Tardiff utilise une valeur NOAEL estimée qui est exceptionnellement basse, compte tenu des valeurs réelles publiées dans la littérature.

A partir d'une démarche qui diffère de la nôtre, ainsi que de celles de Donald et coll. (1991) et de Tardiff (1994), et en appliquant un facteur de sécurité intra-espèce de 10, Klimisch et coll. (1992) concluent à une valeur limite d'exposition sécuritaire semblable à la nôtre. Nous avons déjà expliqué, plus haut, que Klimisch et coll. avaient déjà appliqué, à leur insu, une correction additionnelle de l'ordre de 3 à 5 au chapitre de la différence interespèces. Il n'est donc pas étonnant que la conclusion de ces auteurs soit semblable à la nôtre.

En conclusion, après examen critique et réévaluation des valeurs limites d'exposition sécuritaire au toluène proposées par divers auteurs, il se dégage une très forte évidence que ces valeurs se situent à l'intérieur d'une fourchette assez étroite allant de 60 à 82 mg/m³ ou de 16 à 22 ppm.

8. CONTRIBUTION D'AUTRES ÉTUDES À LA DÉTERMINATION D'UNE VALEUR LIMITE D'EXPOSITION SÉCURITAIRE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.

8.1 Études épidémiologiques

Dans une recension exhaustive des études épidémiologiques portant sur les effets de l'exposition de la femme enceinte aux agresseurs de nature chimique, Goulet (1992) conclut que les résultats de ces études suggèrent, dans l'ensemble, la possibilité d'une augmentation du risque de mortinatalité et de malformations congénitales associées à l'exposition aux solvants organiques. Le tableau 4 résume celles de ces études comportant une exposition au toluène, seul ou associé à d'autres substances.

Taskinen et coll. (1986) ont observé une augmentation non-significative du risque d'avortement spontané chez les personnes travaillant dans des laboratoires d'industries pharmaceutiques. McDonald et coll. (1987) ont pour leur part rapporté un excès d'anomalies du système urinaire, relié à l'exposition au toluène, chez des travailleuses du secteur manufacturier. Lindbohm et coll. (1990) ont observé un risque accru d'avortement spontané chez des personnes exposées au toluène dans l'industrie de la chaussure; les auteurs n'ont pu mettre en évidence une relation entre l'effet observé et l'importance de l'exposition au toluène et ils n'ont pu éliminer une contribution possible de l'hexane.

Ces études, ainsi que celles de Michon (1965) et Syrovadko (1977), ont cependant une utilité restreinte sur le plan de la détermination d'une valeur limite d'exposition au toluène car elles comportent toutes une exposition mixte. Une étude plus récente de Ng et coll. (1992b) comporte, pour sa part, une exposition au toluène seul.

L'étude de Ng et coll. (1992b) comprend deux groupes de travailleuses. Un premier groupe est formé de 55 femmes d'une usine de fabrication de haut-parleurs où elles ont été exposées à des concentrations ambiantes relativement élevées de toluène (187 à 562 mg/m³ ou 50 à 150 ppm)

Tableau 4. Effets du toluène sur le système reproducteur et sur le développement embryo-foetal chez l'humain (études épidémiologiques et cas cliniques)

Nombre de femmes	Conditions d'exposition	Durée de l'exposition	Effets sur l'enfant	Source
Études épidémiologiques				
7	? - solvants mixtes	< 1 fois/semaine ou > 1 fois/semaine	Avortements spontanés	Taskinen et al. (1986)
19	? - mixte	Durant grossesse, > 30h/s, 13 semaines au moins	Malformations du système urinaire	McDonald et al. (1987)
5	? - mixte,	Avant et durant grossesse	Avortements spontanés (le risque n'augmente pas en fonction de la dose)	Lindbohm et al. (1990)
31	0-94 mg/m ³	Avant et durant grossesse	Aucun	Ng et al. (1992)
55	188-564 mg/m ³		Avortements spontanés entre 12 et 28 semaines de grossesse	
58	0-94 mg/m ³	6,7 ans	Pas de troubles menstruels chez les deux groupes	Ng et al. (1992)
231	188-564 mg/m ³	6 ans		
500	? - mixte	?	Troubles menstruels (saignements prolongés, intensité anormale)	Michon (1965)
140	mixte (jusqu'à 70 % toluène) 25-450 mg/m ³		Troubles menstruels, asphyxie foetale, diminution du poids corporel des rejetons à la naissance, retard à prendre le sein maternel	Syrovadko (1977)

Nombre de femmes	Conditions d'exposition	Durée de l'exposition	Effets sur l'enfant	Source
Cas cliniques				
3	? - mixte, reniflement (peinture en aérosol, diluant à peinture)	Durant grossesse - tous les jours	Embryopathie (microcéphalie, dysfonction du système nerveux central, troubles de l'attention, retard du développement avec déficit du langage, troubles de croissance)	Hersh et al. (1985)
5	? - mixte, reniflement (peintures)	Avant et durant grossesse - tous les jours	Retard de croissance intra-utérine, acidose hyperchlorémique néonatale temporaire	Goodwin et al. (1988)
2	? - mixte, (peinture en aérosol, diluant à peinture)	Avant et durant grossesse - tous les jours	Embryopathie (microcéphalie, dysfonction du système nerveux central, troubles de l'attention ou hyperactivité, retard du développement avec déficit du langage, troubles de croissance)	Hersh (1989)
15	? - mixte reniflement	Avant et durant grossesse	Diminution du poids corporel moyen et de la longueur corporelle moyenne des rejetons à la naissance, microcéphalie, retard du développement	Arnold et al. (1994)
18	? - mixte reniflement	Avant et durant grossesse	Mortalité périnatale, retard de croissance, retard du développement, accouchement prématuré	Wilkins-Haug et Gabow (1991)
18	? - mixte reniflement (peinture en aérosol)	Avant et durant grossesse	Accouchement prématuré, mortalité périnatale, retard de croissance, microcéphalie prénatale et postnatale, retard du développement, caractéristiques cranio-faciales semblables à celles du syndrome alcoo-foetal	Pearson et al. (1994)

* ? = donnée manquante sur la concentration du toluène

retrouvé dans des colles. Ces femmes ont été soumises à un questionnaire sur l'issue de leurs grossesses antérieures, lesquelles totalisent 105 grossesses. Un autre groupe, formé de femmes travaillant dans un autre secteur de l'usine et relativement peu exposées au toluène (0 à 94 mg/m³ ou 0 à 25 ppm), comprend 31 femmes avec un total de 68 grossesses. Ces deux groupes ont été comparés à un groupe contrôle de 190 femmes totalisant 444 grossesses; ces dernières ont été choisies au sein de la communauté locale, parmi des femmes se présentant à une clinique de soins pré- et post-nataux.

Les résultats de cette étude montrent un taux d'avortements spontanés significativement plus élevé chez les femmes exposées aux plus fortes concentrations de toluène (12.4%), comparativement à un taux de 2.9% chez le groupe peu ou pas exposé au toluène et 4.5% chez le groupe contrôle.

Il nous est apparu que l'ensemble des données épidémiologiques sur l'exposition aux solvants, et encore davantage celles de Ng et coll. (1992b) sur l'exposition au toluène, ne sauraient être écartées dans notre démarche d'analyse du risque ayant pour objet de déterminer une valeur limite d'exposition sécuritaire au toluène chez la travailleuse enceinte. Nous croyons en effet que les études conduites chez l'humain doivent occuper une position hiérarchique élevée dans l'appréciation du risque toxique chez l'humain. Il importe donc de déterminer quel est le poids relatif des études épidémiologiques face aux études toxicologiques et d'évaluer si les études épidémiologiques peuvent contribuer à mieux caractériser le risque.

Pour leur part, les études toxicologiques animales permettant d'établir les relations dose/réponse chez trois espèces animales convergent et sont généralement bien faites. Selon nous, ceci confère à l'étude d'analyse du risque toxicologique que nous avons menée, sur la base des données toxicologiques animales, un degré de fiabilité élevé.

D'un autre côté, les résultats des études épidémiologiques, celles de Ng et coll. (1992b) en particulier, sont préoccupants. Il est clair, toutefois, que cette dernière étude, à elle seule, ne possède pas les attributs qui permettraient d'en tirer directement des valeurs NOAEL/LOAEL

fiables en vue d'établir une valeur limite d'exposition pour l'humain.

Un premier commentaire qui s'impose, en ce qui regarde cette étude, porte sur le découpage des plages d'exposition au toluène. Bien sûr, ces plages correspondent à la réalité physique des lieux de travail qui font l'objet de l'étude. Il reste néanmoins que ce découpage en deux plages ne favorise pas la mise en évidence d'une relation dose/réponse claire, où il serait possible de discerner avec une plus grande précision une concentration seuil pour les effets embryotoxiques. En d'autres mots, l'étude telle que réalisée ne réussit pas à nous convaincre que l'embryo-foetotoxicité est susceptible de se manifester dès que l'exposition atteint la concentration de 187 mg/m³ ou 50 ppm.

Une autre remarque est que les taux d'avortements spontanés rapportés sont exceptionnellement faibles chez les sujets contrôles (4.5%) et, encore davantage, chez les sujets les moins exposés (2.9%). En fait, chez les sujets fortement exposés, le taux d'avortements spontanés (12.4%) se situe à la limite inférieure du taux retrouvé au sein de la population: selon McDonald (1994), ce taux s'établit à des valeurs situées entre 12 et 18%. D'autres données de la littérature suggèrent que ce taux n'est pas inférieur à 7% (Hemminki et coll. 1980, 1982, 1983). En soi, cette remarque ne suffit pas à invalider l'étude de Ng et coll. (1992b): sous des conditions de contrôle qui semblent raisonnables, ces auteurs ont réussi à démontrer un effet néfaste de l'exposition au toluène. Il reste que l'étude comporte certaines lacunes et soulève certaines questions.

Sous ces conditions, et en l'absence d'autres études confirmant les résultats de Ng et coll., il nous apparaît raisonnable d'attribuer à l'ensemble des études épidémiologiques une cote de fiabilité modérément élevée en ce qui a trait à la caractérisation de la relation dose/réponse. Dans la définition des critères scandinaves permettant de classer divers agents comme étant néfastes sur le système reproducteur humain ou sur le développement embryotoxique, on retrouve l'exigence que l'évidence nécessaire à ce classement s'appuie sur au moins deux études épidémiologiques bien contrôlées (Taskinen, 1995). Il nous apparaît raisonnable d'entretenir un niveau d'exigence comparable pour ce qui est de la caractérisation de la relation dose/réponse. D'où une cote de

fiabilité modérément élevée attribuée à ce chapitre.

Si l'on ne peut utiliser l'étude de Ng et coll. (1992b) ni aucune autre étude épidémiologique pour déterminer des valeurs NOAEL/LOAEL pour l'humain, l'on ne peut cependant éviter de tenir compte de la contribution des études épidémiologiques dans la caractérisation du risque embryotoxique, plus particulièrement en ce qui a trait à une meilleure appréciation de susceptibilité propre à chaque espèce.

Il nous apparaît indiqué de quantifier cette contribution sous la forme d'un facteur de sécurité additionnel, de valeur 2, que nous attribuons au chapitre de la différence interespèces; la valeur totale de l'ajustement interespèces est ainsi portée à 6.

Ce facteur de sécurité additionnel s'applique à la valeur limite d'exposition sécuritaire résultant de l'analyse du risque basée sur les données toxicologiques animales (paragraphe 6.3); elle ramène cette valeur limite à 41 mg/m³ ou 11 ppm, nombres que nous arrondissons à 37 mg/m³ ou 10 ppm. Cette valeur tient compte de l'ensemble de l'évidence toxicologique et épidémiologique présentement disponible sur l'embryo-foetotoxicité au toluène. Elle se situe, en plus, au centre de la plage d'exposition où aucun effet sur l'avortement spontané n'a été observé dans l'étude de Ng et coll. (1992b).

Il est utile de rappeler que dans les pays scandinaves où les travailleuses peuvent exercer leur droit au retrait préventif, celui-ci est justifié, dans le cas des solvants organiques y compris le toluène, lorsque la concentration atteint 10% de la valeur limite d'exposition réglementaire pour l'ensemble des travailleurs (Taskinen, 1992; Taskinen et coll., 1995).

8.2 Cas cliniques

Quant aux cas cliniques rapportés au tableau 4, il s'agit de sujets qui ont inhalé, pour des fins euphorisantes, pendant leur grossesse, des vapeurs de solvants mixtes contenant une proportion

importante de toluène. Nous avons déjà brièvement discuté de ces cas plus haut. L'étude de Goodwin (1988) suggère que les anomalies observées surviennent à des niveaux d'exposition très élevés. Il semble que le syndrome observé ne soit pas spécifique à l'exposition au toluène, puisqu'il ressemble à celui produit chez les femmes abusant de l'alcool durant leur grossesse.

Ces études ne sont d'aucune utilité pour l'établissement de la relation dose/réponse au toluène. Le fait que les anomalies observées surviennent à des niveaux d'exposition élevés suggère néanmoins que l'humain n'est pas une espèce exceptionnellement susceptible aux effets embryotoxiques du toluène, loin de là.

8.3 Études sur des embryons en culture

Le tableau 5 fait état des études réalisées *in vitro* sur le développement d'embryons isolés de rats, cultivés dans du sérum contenant diverses concentrations de toluène. Ces études démontrent que, sous ces conditions d'exposition, le toluène exerce de l'embryotoxicité. La concentration de toluène dans le milieu d'incubation qui correspond à la valeur NOAEL pour ce genre d'étude est de 134 mg/L (Brown-Woodman et coll., 1994). Pour avoir une idée de ce que représente cette valeur, on peut la comparer avec la concentration sanguine de toluène atteinte chez des travailleurs exposés à 375 mg/m³ ou 100 ppm de toluène durant 8 heures: cette concentration est égale à 1 mg/L de sang entier (ou approximativement 2 mg/L de sérum, le milieu d'incubation de l'embryon étant semblable au sérum). Si l'on fait une extrapolation linéaire des concentrations sériques de toluène pour des niveaux d'exposition plus faibles, on note que chaque tranche d'exposition au toluène de 37 mg/m³ ou 10 ppm résulte en une concentration sérique accrue de 0.2 mg/L. Ainsi, dans l'hypothèse d'une valeur limite d'exposition sécuritaire chez la femme enceinte qui serait établie à 37 mg/m³ ou 10 ppm, les résultats de Brown-Woodman montrent qu'il existe un ratio de 670 entre la concentration sans effet toxique *in vitro* et la concentration sérique attendue chez une personne qui serait exposée à la valeur limite d'exposition sécuritaire pour la femme enceinte.

Quelle conclusion tirer de ces données? La communauté des toxicologues a assez peu d'expérience dans l'interprétation des études *in vitro* sur l'embryotoxicité. L'approche est cependant intéressante et permet d'effectuer un rangement cohérent de l'embryotoxicité de divers solvants aromatiques et de l'un de leurs métabolites réactifs, l'oxyde de styrène (Brown-Woodman et coll., 1994). Nous retenons le fait que ces études suggèrent qu'il existe un écart relativement élevé entre les valeurs caractérisant, d'une part, une zone sans effet nocif pour l'embryon en culture et, d'autre part, le niveau d'exposition reconnu sécuritaire pour la femme enceinte. Ces données ajoutent un élément de plausibilité aux résultats de notre démarche d'analyse du risque toxicologique.

Tableau 5. Effets du toluène sur le développement embryonnaire *in vitro*

Espèce	Organisme	Milieu d'incubation	Concentration	Durée de l'exposition	Effets	Source
Rat	Embryon	Sérum de rat	0,1; 0,5; 1,0 $\mu\text{L}/\text{mL}$	48 h	Embryotoxicité (retard de la croissance et du développement)	Brown-Woodman et al. (1990, 1991a)
Rat	Embryon	Sérum de rat	0,12; 1,0 $\mu\text{L}/\text{mL}$	40 h	0,12 $\mu\text{L}/\text{mL}$: aucun effet 1,0 $\mu\text{L}/\text{mL}$: malformation du télencéphale	Brown-Woodman (1991b)
Rat	Embryon	Sérum de rat	0,1; 0,5; 0,75 et 1,0 $\mu\text{L}/\text{mL}$	40 h	0,1 et 0,5 $\mu\text{mol}/\text{mL}$: aucun effet 0,75 et 1,0 $\mu\text{L}/\text{mL}$: diminution du diamètre du sac vitellin, de la longueur tête-croupe, du nombre des somites et des protéines/embryon	Brown-Woodman (1990, 1994)

8.4 Conclusion

L'ensemble des études présentées dans cette section du rapport n'ajoute pas de façon substantielle à notre connaissance de la relation dose/réponse du toluène en matière d'embryo-foetotoxicité. Cependant, les résultats des études épidémiologiques nous ont amené à introduire un facteur de sécurité additionnel de valeur 2 au chapitre de la différence interespèces, ramenant ainsi la valeur limite d'exposition sécuritaire arrondie à 37 mg/m³ ou 10 ppm.

9. ÉTUDE PRÉLIMINAIRE SUR LA POSSIBILITÉ D'ÉTENDRE À D'AUTRES SUBSTANCES L'APPROCHE D'ANALYSE DU RISQUE TOXICOLOGIQUE UTILISÉE POUR LE TOLUÈNE

Est-il possible d'étendre à d'autres substances l'approche d'analyse du risque toxicologique utilisée pour le toluène? Dans la mesure où des données toxicologiques ou épidémiologiques permettent d'établir une relation dose/réponse, la réponse à cette question est affirmative.

Le tableau 6 résume les résultats d'une première recherche bibliographique sur une série de neuf solvants organiques. Au terme de cet examen rapide, qui ne peut certes pas être qualifié d'exhaustif, on peut conclure qu'il est possible d'estimer une valeur LOAEL pour chacun des solvants considérés. Les valeurs LOAEL apparaissant au tableau 6 doivent cependant être interprétées avec prudence, en ce sens que nous n'avons pu analyser de façon critique chacune des études identifiées, ni vérifier la justesse des valeurs LOAEL estimées.

Nous concluons qu'il est possible d'étendre à d'autres substances l'approche d'analyse du risque toxicologique utilisée pour le toluène. Force nous est toutefois de constater, à la lumière de cette étude préliminaire, que le cas du toluène, envisagé sous l'angle de l'abondance et de la qualité des études toxicologiques, est unique parmi les solvants organiques. Il en résulte, pour tous les solvants autres que le toluène, qu'un soin considérable devra être apporté à l'estimation des facteurs de sécurité à utiliser lors de l'exercice d'extrapolation de l'animal à l'humain.

Tableau 6. Étude préliminaire sur la possibilité d'étendre à d'autres substances l'approche d'analyse du risque toxicologique utilisée pour le toluène

Substance	LOAEL (mg/m ³)	Nombre d'études	Nombre d'espèces	Source
Alcool isopropylique	8 575 (rat)	1	1	Nelson et al. (1988)
Méthyl éthyl cétone	8 850 (rat, souris)	3	2	Schwetz et al. (1974,1981, 1991)
Chlorure de méthylène (Dichlorométhane)	4 350 (rat, souris)	1	2	Schwetz et al. (1975)
Méthylchloroforme (1,1,1- Trichloroéthane)	11 340 (rat, souris)	2	2	Schwetz et al. (1975) York et al. (1982)
Acétone	5 280 (rat, souris)	1	2	Mast et al. (1988)
Trichloroéthylène	1 605 (rat, souris)	2	2	Schwetz et al. (1975) Healy et al. (1982)
Tétrachloroéthylène	2 010 (rat, souris)	1	2	Schwetz et al. (1975)
Styrène	1 050 (rat, souris, lapin, hamster)	2	4	Murray et al. (1978) Kankaanpaa et al. (1980)
Xylène	1 000 (rat, souris, lapin)	2	3	Ungvary et al. (1980) Ungvary and Tatrai (1985)

10. CONCLUSION

10.1 Valeur limite d'exposition sécuritaire au toluène pour la travailleuse enceinte.

Au terme d'une analyse du risque toxicologique basée sur des données toxicologiques animales, ainsi que des données épidémiologiques humaines, nous concluons que la valeur limite d'exposition sécuritaire au toluène pour la travailleuse enceinte et l'enfant à naître s'établit à 41 mg/m³ ou 11 ppm (valeur qui peut être arrondie à 37 mg/m³ ou 10 ppm).

Le sens à donner à cette valeur est le suivant: il s'agit d'une concentration d'exposition qui, basée sur des données toxicologiques animales et épidémiologiques humaines et compte tenu de la qualité de ces données, donnera une assurance raisonnable que l'embryon et le fœtus humains seront protégés contre la toxicité du toluène, et ce même dans le cas des sujets les plus vulnérables au sein d'une population.

De façon pratique, confronté à une situation d'exposition au toluène chez une travailleuse enceinte, un médecin serait justifié, à notre avis, de prendre l'une ou l'autre des décisions suivantes, s'il choisit d'appuyer sa décision sur le raisonnement toxicologique élaboré au cours de la présente recherche: maintenir la travailleuse à son poste si l'exposition est égale ou inférieure à 37 mg/m³ ou 10 ppm, ou retirer la travailleuse si l'exposition excède 37 mg/m³ ou 10 ppm.

10.2 Le gestionnaire du risque et la valeur limite d'exposition sécuritaire au toluène.

Pour des raisons d'ordre socio-économiques, par exemple, le gestionnaire de risque pourrait choisir de modifier, habituellement à la baisse, la valeur d'exposition sécuritaire suggérée par la démarche d'analyse du risque toxicologique.

Nous avons vu, plus haut, que la valeur attribuée à ce facteur d'ajustement est de l'ordre de 2.

La décision d'appliquer ce facteur ne permet pas de conclure que le risque serait ainsi diminué par un facteur de 2: la décision permet plutôt de croire, avec une assurance accrue, que la valeur retenue protégerait de façon raisonnable l'embryon et le fœtus humains.

10.3 Possibilité d'étendre à d'autres substances l'approche d'analyse du risque toxicologique utilisée pour le toluène.

Les résultats préliminaires d'une étude amorcée en ce sens montrent qu'il est possible d'étendre à d'autres substances l'approche utilisée pour le toluène. Il ressort de cette étude, toutefois, que la quantité réduite de données toxicologiques animales se rapportant à ces autres substances exigera qu'un soin considérable soit apporté à l'estimation des facteurs de sécurité à utiliser lors de l'exercice d'extrapolation de l'animal à l'humain.

11. BIBLIOGRAPHIE

ACGIH (1995). Threshold Limit Values (TLVs) for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices (BEIs). *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*, Cincinnati, page 66.

American Petroleum Institute (1985). Two-generation inhalation reproduction/fertility study on a petroleum derived hydrocarbon with toluene. *API Med. Res. Publ. No. 32-32854*, Washington, D.C.

American Petroleum Institute (1991). The effect of toluene on pregnancy of the rat. *API*, Washington, D.C., pages 1 à 132.

Arnold, G.L., Kirby, R.S., Langendoerfer, S. et Wilkins-Haug, L. (1994). Toluene embryopathy: clinical delineation and developmental follow-up. *Pediatrics* 93: 216-220.

Barlow, S.M., et Sullivan F.M. (1982). Toluene. Chapitre 42 dans: Reproductive hazards of industrial chemicals, Academic Press, Londres, pages 538 à 549.

Brown-Woodman, P.D.C., Webster, W.S., Picker, K. et Huq, F. (1994). In vitro assessment of individual and interactive effects of aromatic hydrocarbons on embryonic development of the rat. *Reproductive Toxicol.* 8: 121-135.

Brown-Woodman, P.D.C., Webster, W.S., Picker, K. et Ritchie, H.E. (1990). An in vitro study of the teratogenic potential of xylene and toluene. *Teratology* 42: 328.

Brown-Woodman, P.D.C., Webster, W.S., Picker, K. et Ritchie, H.E. (1991b). Embryotoxicity of xylene and toluene: an in vitro study. *Ind. Health* 29: 139-152.

Brown-Woodman, P.D.C., Webster, W.S. et Ritchie, H. (1991a) Effect of the aromatic hydrocarbons toluene, xylene, and benzene on rat embryonic development in vitro. *Teratology* 44: 479.

Commission des Communautés Européennes (1993). Occupational exposure limits. Criteria document for toluene (auteur: J.E. Jelnes). Health and Safety Series, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 71 pages.

Courtney, K.D., Andrews, J.E., Springer, J., Ménache, M., Williams, T., Dalley, L. et Graham, J.A. (1986). A perinatal study of toluene in CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6: 145-154.

- Da Silva, V.A., Malheiros, L.R. et Bueno, F.M. (1990). Effects of toluene exposure during gestation on neurobehavioral development of rats and hamsters. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 23: 533-537.
- Deacon, M.H., Pilny, M.D., John, J.A., Schwetz, B.A., Murray, F.J., Yakel, H.D. et Kuna, R.A. (1981). Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketones in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59: 620-622.
- Derelanko, M.J. (1995) Risk assessment. Chapitre 16 dans: *CRC Handbook of Toxicology*, édité par Derelanko, M.J. et Hollinger, M.A., CRC Press, Boca Raton, pages 591 à 676.
- Donald, J.M., Hooper, K. et Hopenhayn-Rich C. (1991). Reproductive and developmental toxicity of toluene: a review. *Environ. Health Perspect.* 94: 237-244.
- Fletcher, A.C. (1985). Reproductive hazards of work. *Manchester Equal Opportunities Commission* (cité par Stijkel et Reijnders, 1995).
- Frankos, V.H. (1985). FDA perspectives on the use of teratology data for human risk assessment. *Fund. Appl. Toxicol.* 5: 615-625.
- Gleich, J. et Hofmann, A. (1983). Prenatal toluene inhalation toxicity studies in mice. *Research Report E. Merck, Darmstadt* (cité par Klimisch et coll., 1992).
- Goodwin, T.M. (1988). Toluene abuse and renal tubular acidosis in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 71: 715-718.
- Goulet, L. (1992). Recension des études épidémiologiques portant sur les effets de l'exposition de la femme enceinte aux agresseurs de nature chimique (1970-1990). Rapport No. B-041, *Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec*, 200 pages plus annexes.
- Hart, W.L., Reynolds, R.C., Krasavage, W.J. Ely, T.S., Bell, R.H. et Raleigh, R.L. (1988). Evaluation of developmental toxicity data: a discussion of some pertinent factors and a proposal. *Risk Anal.* 8: 59-69.
- Healy, T.E.J., Poole, T.R. et Hopper, A. (1982). Rat fetal development and maternal exposure to trichloroethylene 100 ppm. *Br. J. Anaesth.* 4: 337-341.
- Hemminki, K., Kyyronen, P., Niemi, M.L., Koskinen, K., Sallmen, M. et Vainio, H. (1983). Spontaneous abortions in an industrialized community in Finland. *Am. J. Public Health* 73: 32-37.
- Hemminki, K. et Niemi, M.L. (1982). Community study of spontaneous abortions: relation to occupation and air pollution by sulfur dioxide, hydrogen sulfide and carbon disulfide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 51: 55-63.

- Hemminki, K., Niemi, M.L., Salonieori, I., Vainio, H. et Hemminki, E. (1980). Spontaneous abortions by occupation and social class in Finland. *Int. J. Epidemiol.* 9: 149-153.
- Hersh, J.H. (1989) Toluene embryopathy: two new cases. *J. Med. Genet.* 26: 333-337
- Hersh, J.H., Podruch, P.E., Rogers, G. et Weisskopf, B. (1985). Toluene embryopathy. *J. Pediatr.* 106: 922-927.
- Hudak, A. et Ungvary, G. (1978). Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology* 11: 55-63.
- Institut National de Recherche et de Sécurité (1991). Toluène. Fiche toxicologique N° 74, 6 pages.
- Jarabek, A.M. (1994). Inhalation RfC methodology: dose metric adjustments and dose-response estimation of noncancer toxicity in the upper respiratory tract. *Inhal. Toxicol.* 6 (suppl): 301-325.
- John, J.A., Wroblewski D.J. et Schwetz B.A. (1984). Teratogenicity of experimental and occupational exposure to industrial chemicals. *Issues and Reviews in Teratology* 2: 267-324.
- Kankaanpaa, J.T.J., Elovaara, E., Hemminki, K. et Vainio, H. (1980). The effect of maternally inhaled styrene on embryonal and fetal development in mice and Chinese hamsters. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 47: 127-129.
- Karnofsky, D.A. (1965). Mechanisms of action of certain growth-inhibiting drugs. Dans: *Teratology: Principles and Techniques*, édité par Wilson, J.G. et Warkany, J., University of Chicago Press, Chicago, pages 185 à 213.
- Kimmel, C.A. et Kimmel, G.L. (1994). Risk assessment for developmental toxicity. Dans: *Developmental Toxicology*, 2^e édition, éditée par Kimmel, C.A. et Buelke-Sam, J. Raven Press, New York, pages 429-453.
- Klimisch, H.J., Hellwig, J. et Hofmann, A. (1992). Studies on the prenatal toxicity of toluene in rabbits following inhalation exposure and proposal of a pregnancy guidance value. *Arch. Toxicol.* 66: 373-381.
- Lehman, A.J. et Fitzhugh, O.G. (1954). 100-fold margin of safety. *Association of Food and Drug Officials. U.S.Q. Bull.* 18: 33-35.
- Lewis, S.C., Lynch, J.R. et Nikiforov (1990). A new approach to deriving community exposure guidelines from "no-observed-adverse-effect levels". *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 11: 314-330.

- Lindbohm, M.L., Taskinen, H., Sallmen, M. et Hemminki, K. (1990). Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am. J. Ind. Med.* 17: 449-463.
- Litton Bionetics Inc. (1978). Teratology study in rats. *American Petroleum Institute Med. Res. Publ. No 26-60019*, Washington, D.C. (cité par Klimisch et coll., 1992).
- Loi Canadienne sur la Protection de l'environnement (1993). Toluène. Gouvernement du Canada, 26 pages.
- Manson, J.M. et Kang, Y.J. (1994). Tests methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. Chapitre 28 dans: *Principles and Methods of Toxicology*. 3^e édition, éditée par Hayes, A.W., Raven Press, Ltd., New York, pages 989 à 1037.
- Manson, J.M. et Wise, L.D. (1991). Teratogens. Chapitre 7 dans: Casarett and Doull's *Toxicology; the basic science of poisons*, 4^e édition, éditée par AMDUR, M.O., J. DOULL and C.D. KLASSEN, Pergamon Press, New York, pages 226 à 257.
- Mast, T.J., Evanoff, J.J., Rommerein, R.L., Stoney, K.H., Weigel, R.J. et Westerberg, R.B. (1988). Inhalation developmental toxicology studies: teratology study of acetone in mice and rats. *Final Report, N° NIH-Y01-ES-70153, Niehs, National Toxicology Program*.
- McDonald, A.D. (1994). The "Retrait Préventif": an evaluation. *Rev. Can. Santé Publ.* 85: 136-139.
- McDonald, J.C., Lavoie, J., Coté, R. et McDonald, A.D. (1987). Chemical exposures at work in early pregnancy and congenital defect: a case-referent study. *Br. J. Ind. Med.* 44: 527-533.
- Michon, S. (1965). Disturbances of menstruation in women working in an atmosphere polluted with aromatic hydrocarbons. *Pol. Tyg. Lek.* 20: 1648-1649.
- Moore, J.A., Daston, G.P., Golub, M. Hart, W.L., Hughes, C. Jr, Kimmel, C.A., Lamb, J.C., Schwetz, B.A. et Scialli, A.S. (1995). An evaluative process for assessing human reproductive and developmental toxicity of agents. *Reprod. Toxicol.* 9: 61-65.
- Murray, F.J., John, J.A., Balmer, M.F., et Schwetz, B.A. (1978). Teratologic evaluation of styrene given to rats and rabbits by inhalation or by gavage. *Toxicology* 11: 335-343.
- Nelson, B.K., Brightwell, W.S., MacKenzie-Taylor, D.R., Khan, A., Burg, J.R., Weigel, W.W. et Goad, P.T. (1988). Teratogenicity of n-propanol and isopropanol administered at high inhalation concentrations to rats. *Food Chem. Toxicol.* 26: 247-254.
- Ng, T.P., Foo, S.C. et Yoong, T. (1992a). Menstrual function in workers exposed to toluene. *Br. J. Ind. Med.* 49: 799-803.

Ng, T.P., Foo, S.C. et Yoong, T (1992b). Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *Br. J. Ind. Med.* 49: 804-808.

Pearson, M.A., Hoyme, H.E., Seaver, L.H. et Rimsza M.E. (1994). Toluene embryopathy: delineation of the phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 93: 211-215.

Renwick, A.G. (1991). Safety factors and establishment of acceptable daily intakes. *Food Addit. Contamin.* 8: 135-150.

Renwick, A.G. (1993). Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Addit. Contamin.* 10: 275-305.

Schardein, J.L. et Keller, K.A. (1989). Potential human developmental toxicants and the role of animal testing in their identification and characterization. *Crit. Rev. Toxicol.* 19: 251-339.

Schwetz, B.A., Leong, B.K.J. et Gehring, P.J. (1974). Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1- dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28: 452-464.

Schwetz, B.A., Leong, B.K.J. et Gehring, P.J. (1975). The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 32: 84-96.

Schwetz, B.A., Mast, T.J., Weigel, R.J., Dill, J.A. et Morrissey, R.E. (1991). Developmental toxicity of inhaled methyl ethyl ketone in Swiss mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 16: 742-748.

Shigeta, S., Aikawa, H. et Misawa, T. (1982). Effects of maternal exposure to toluene during pregnancy on mouse embryos and fetuses. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 7: 265-270.

Stijkel, A. et Reijnders, L. (1995). Implementation of the precautionary principle in standards for the workplace. *Occup. Environ. Med.* 52: 304-312.

Syrovadko, O.N. (1977). Working conditions and health status of women handling organosiliceous varnishes containing toluene. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 12: 15-19.

Tardif, R., Laparé, S., Plaa, G.L. et Brodeur J. (1991). Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63: 279-284.

Tardif, R., Plaa, G.L., et Brodeur J. (1992). Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on the biological monitoring of exposure to these solvents in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70: 385-393.

- Tardiff, R.G. (1994). Risk analysis in industrial hygiene. Dans *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3^e édition, Volume 3, Section A, édité par Harris, R.L., Cralley, L.J. et Cralley, L.V. John Wiley and Sons, Inc., New-York, pages 667-714.
- Taskinen, H. (1992). Prevention of reproductive health hazards at work. *Scand. J. Work Envir. Health* 18 (Suppl. 2): 27-29.
- Taskinen, H.K. (1995). Nordic criteria for reproductive toxicity. *J. Occup. Environ. Med.* 37: 970-973.
- Taskinen, H., Lindbohm, M.I. et Hemminki, K. (1986) Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br. J. Ind. Med.* 43: 199-205.
- Taskinen, H.K., Olsen, J. et Bach, B. (1995). Experiences in developing legislation protecting reproductive health. *J. Occup. Environ. Health* 37:974-979.
- Tatrai, E., Rodics, K. et Ungvary, G. (1980). Embryotoxic effects of simultaneously applied exposure of benzene and toluene. *Folia Morphol.* 28: 286-289.
- Tyl, R.W. (1993). Developmental toxicology. Chapitre 44 dans: *General and Applied Toxicology*, édité par Ballantyne, B., Marrs, T. et Turner, P., Stockton Press, New York, pages 1021 à 1046.
- Ungvary, G. et Tatrai, E. (1985) On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch. Toxicol.* Suppl. 8: 425-430.
- Ungvary, G., Tatrai, E., Hudak, A., Barcza, G. et Lorincz, M. (1980). Studies on the embryotoxic effects of ortho-, meta-, and para-xylene. *Toxicology* 18: 61-74.
- Ungvary, G., Tatrai, E., Lorincz, M. et Barcza, G. (1983). Combined embryotoxic action of toluene, a widely used industrial chemical, and acetylsalicylic acid (aspirin). *Teratology* 27: 261-269.
- U.S. Environmental Protection Agency (1991). Guidelines for developmental toxicity risk assessment. Fed. Register 56 (#234, part V 56 FR): 63, 798-63,826.
- Wilkins-Haug, L. et Gabow P.A. (1991). Toluene abuse during pregnancy: obstetric complications and perinatal outcomes. *Obstet. Gynecol.* 77: 504-509.
- York, R.G., Sowry, B.M., Hastings, L. et Manson, J.M. (1982). Evaluation of teratogenicity and neurotoxicity with maternal inhalation exposure to methyl chloroform. *J. Toxicol. Environ. Health* 9: 251-266.

12. REMERCIEMENTS

Les auteurs de ce rapport tiennent à remercier les personnes qui ont collaboré à la réalisation de cette recherche et à la confection de ce rapport:

- le docteur Gilles Lapointe, du Répertoire toxicologique de la CSST, pour son aide à colliger la bibliographie pertinente;

- madame Lise Asselin pour la dactylographie soignée du rapport.