

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Dernière mise à jour : 28/06/06

RESPONSABLE DU PROGRAMME

A. PICHARD : annick.pichard@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - R. DIDERICH - B. DOORNAERT - G. HEUZE - G. LACROIX -
J.P. LEFEVRE - S. JOACHIM - M.P. STRUB

DOCUMENTATION

C. GILLET

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Cette fiche a été examinée et discutée avec le Docteur Alain Baert, Benoît Hervé Bazin et le Professeur Jean-Marie Haguenoer

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

SOMMAIRE

1. GÉNÉRALITÉS	5
1.1 Identification/caractérisation	5
1.2 Principes de production	6
1.3 Utilisations	6
1.4 Principales sources d'exposition	7
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	8
2.1 Paramètres physico-chimiques	8
2.2 Comportement	12
2.2.1 Dans l'eau	12
2.2.2 Dans les sols	12
2.2.3 Dans l'air	13
2.3 Persistance	13
2.3.1 Dégradation abiotique	13
2.3.2 Biodégradation	13
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	14
2.4.1 Organismes aquatiques	14
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	14
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	14
3.1 Devenir dans l'organisme	15
3.2 Toxicologie aiguë	19
3.3 Toxicologie chronique	25
3.3.1 Effets systémiques	25
3.3.2 Effets cancérigènes	32

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

- Études principales	32
3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	33
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	35
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	36
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	42
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	44
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	45
4.1.1 Organismes aquatiques	45
4.1.2 Organismes terrestres	45
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	46
4.2.1 Organismes aquatiques	46
4.2.2 Organismes terrestres	46
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	46
5.1 Étiquetage - Milieu de travail	46
5.2 Nomenclature Installations classées (IC)	46
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France	47
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	47
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	47
5.4.2 Qualité de l'air	47
5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	48
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	49
Propositions de l'INERIS	49
5.5.1 Compartiment aquatique	49
5.5.2 Compartiment sédimentaire	49
5.5.3 Compartiment terrestre	51
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	53
6.1 Familles de substances	53
6.2 Principes généraux	53
6.2.1 Eau	53

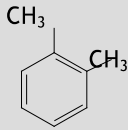
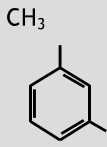
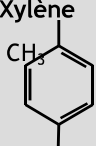
o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

6.2.2 Air	54
6.2.3 Sols	55
6.3 Principales méthodes	56
6.3.1 Présentation des méthodes	56
6.3.2 Autres méthodes	67
6.3.3 Tableau de synthèse	67
7. BIBLIOGRAPHIE	67

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
Xylène C_8H_{10} $C_6H_4 - (CH_3)_2$	1330-20-7	215-535-7	diméthylbenzène méthyltoluène xylol	liquide
<i>o</i>-Xylène 	95-47-6	202-422-2	1,2-xylène 2-xylène ortho-xylène 1,2-diméthylbenzène diméthyl-1,2-benzène o-diméthylbenzène o-méthyltoluène benzene, 1,2-dimethyl	liquide
<i>m</i>-Xylène 	108-38-3	203-576-3	1,3-xylène 3-xylène méta-xylène 1,3-diméthylbenzène diméthyl-1,3-benzène m-diméthylbenzène m-méthyltoluène benzene, 1,3-dimethyl	liquide
<i>p</i>-Xylène 	106-42-3	203-396-5	1,4-xylène 4-xylène para-xylène 1,4-diméthylbenzène diméthyl-1,4-benzène p-diméthylbenzène p-méthyltoluène benzene, 1,4-dimethyl	liquide

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Impuretés (HSDB, 2001)

Le xylène commercial (mélange des trois isomères) peut contenir des impuretés telles que :

- toluène,
- triméthylbenzène,
- phénol,
- thiophène,
- pyridine,
- benzène,
- pseudocumène
- hydrocarbures non aromatiques.

1.2 Principes de production

Les xylènes sont produits à partir de matières premières brutes issues du pétrole par reformage catalytique ou par craquage pyrolytique.

La teneur en xylènes dépend de la composition du naphta employé et des conditions de reformage. Le choix des huiles brutes naphténiques permet d'obtenir des fractions de naphta bien adaptées pour le reformage et la production d'aromatiques.

La teneur en xylènes des essences obtenues par craquage pyrolytique dépend des hydrocarbures utilisés comme matière première. Seule l'utilisation d'hydrocarbures ayant un point d'ébullition élevé permet d'obtenir des concentrations en xylènes exploitables.

Des distillations successives permettent de séparer les isomères du xylène, l'éthylbenzène et les autres composés aromatiques. La séparation par cristallisation est également utilisée pour extraire le *p*-xylène.

Le xylène technique contient des pourcentages variables d'isomères et d'éthylbenzène. Le *m*-xylène est toujours majoritaire (40 à 70 %).

En 1995, la production totale de xylènes en Europe occidentale était de 2,7 millions de tonnes (Ullmann, 1996).

1.3 Utilisations

Le xylène est un solvant très utilisé dans la fabrication des peintures, des vernis, des colles, des encres d'imprimerie, des insecticides, des matières colorantes, dans l'industrie du caoutchouc et des produits pharmaceutiques.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Il est également employé dans les laboratoires d'histologie pour dissoudre la paraffine lors de la préparation des tissus à l'examen microscopique. En microscopie, il est utilisé pour les examens en immersion et comme agent de nettoyage.

Le xylène constitue la matière première pour la fabrication de l'acide benzoïque.

Les isomères sont employés en synthèse organique pour la fabrication de l'acide phtalique (*o*-xylène), de l'acide isophtalique (*m*-xylène), de l'acide téréphtalique servant à fabriquer des résines et fibres polyester (*p*-xylène).

1.4 Principales sources d'exposition

Le pétrole et les feux de forêts constituent les sources naturelles d'exposition environnementale de xylène.

L'exposition, essentiellement atmosphérique, résulte principalement du trafic automobile, des stations-services, des raffineries et des industries utilisant le xylène comme solvant ou comme intermédiaire chimique. Les isomères méta et para du xylène représentent de 1,3 à 5,6 % des hydrocarbures rejetés dans les fumées d'échappement des moteurs à essence (Verschuere, 1996).

Les pulvérisations agricoles (insecticides, herbicides), les aérosols domestiques, spécialement les peintures et antirouilles contenant du xylène, la combustion du bois (poêles et cheminées domestiques), la fumée de tabac sont également à l'origine de la présence de xylène dans l'atmosphère.

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	≈ 1 à 2 µg/m ³ (1)
Eau -eaux douces (de surface et souterraines) -eaux de mer	} < 0,1 µg/L(2)
Sol	
Sédiments	(3)

(1) Valeur estimée sur la base de données fournies par OMS IPCS (1997)

(2) Valeur estimée sur la base de données fournies par OMS IPCS (1997) et IUCLID (2000)

(3) Les données disponibles sont insuffisantes pour estimer une valeur

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

2. PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Isomère	Valeur	Etendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)		1 ppm = 4,41 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,227 ppm		
Seuil olfactif (ppm)	o		0,05 à 0,23	
Masse molaire (g/mol)	o-m-p	106,16 ₍₁₎	106,16 à 106,18	Guide de la chimie (1999), INRS (1992), OMS IPCS (1997), Ullmann (1996), Weiss (1986)
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	o	144,4 ₍₁₎	144 à 144,5	Guide de la chimie (1999), Howard (1990), HSDB (2001), IUCLID (2000), INRS (1992), OMS IPCS (1997), Kirk-Othmer (1984), Lide (1997), Prager (1995), Ullmann (1996), Weiss (1986)
	m	139,1 ₍₁₎	139 à 139,3	
	p	138,3 ₍₁₎	138 à 138,5	
Pression de vapeur (Pa)	o	663 ₍₂₎ à 20 °C	660 à 667	OMS IPCS (1997), Weiss (1986)
	o	880 à 25 °C		Howard (1990), HSDB (2001), Kirk-Othmer (1983)
	m	790 à 20 °C		OMS IPCS (1997)
	m	1 100 à 25 °C	860 à 867	Howard (1990), HSDB (2001), Kirk-Othmer (1983)
	p	863 ₍₂₎ à 20 °C		OMS IPCS (1997), Weiss (1986)
	p	1 172 ₍₂₎ à 25 °C	1 150 à 1 200	Howard (1990), HSDB (2001), IUCLID (2000), Kirk-Othmer (1983)

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Paramètre	Isomère	Valeur	Etendue	Référence
Densité				
- vapeur (par rapport à l'air)	<i>o-m-p</i>	3,66		
- liquide	<i>o</i>	d_4^{20} : 0.880	0,880 à 896	HSDB (2001), IUCLID (2000), INRS (1992), Kirk-Othmer (1983) Prager (1995), Ullmann (1996) Weiss (1986)
	<i>o</i>	d_4^{25} : 0.876		OMS IPCS (1997) Ullmann (1996)
	<i>m</i>	d_4^{20} : 0.864		Guide de la chimie (199), IUCLID (2000) INRS (1992), Kirk-Othmer (1983), Lide (1997), Ullmann (1996), Weiss (1986)
	<i>m</i>	d_4^{25} : 0.860		OMS IPCS (1997), Ullmann (1996)
	<i>p</i>	d_4^{20} : 0.861		Guide de la chimie (1999), HSDB 2001), IUCLID (2000), INRS (1992), Kirk-Othmer (1983), Lide (1997), Prager (1995), Ullmann (1996), Weiss (1986)
	<i>P</i>	d_4^{25} : 0.857		Ullmann (1996), OMS IPCS (1997)

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Paramètre	Isomère	Valeur	Etendue	Référence
Tension superficielle (N/m)	o	3,01.10 ⁻² à 20 °C	2,86.10 ⁻² à 2,89.10 ⁻²	Guide de la chimie (1999)
	o	2,98.10 ⁻² à 25 °C		HSDB (2001)
	m	2,88.10 ⁻² à 20 °C ₍₂₎		Guide de la chimie (1999), HSDB (2001), Weiss (1986)
	p	2,83.10 ⁻² à 20 °C		Guide de la chimie (1999), HSDB (2001), Prager (1995), Weiss (1986)
Viscosité dynamique (Pa.s)	o	0,81.10 ⁻³ à 20 °C		Guide de la chimie (1999), Prager (1995), Ullmann (1996)
	o	0,76.10 ⁻³ à 25 °C		HSDB (2001)
	m	0,62.10 ⁻³ à 20 °C		Guide de la chimie (1999), HSDB (2001), Ullmann (1996)
	p	0,65.10 ⁻³ à 20 °C		Guide de la chimie (1999), HSDB (2001), Prager (1995)
Solubilité (mg/L)	o	175 à 20 °C	146 à 162	IUCLID (2000), Verschuieren (1996)
	o	178 à 25 °C		HSDB (2001), IUCLID (2000)
	m	151 ₍₂₎ à 25 °C		Howard (1990), HSDB (2001), IUCLID (2000)
	p	177 ₍₂₎ à 25 °C		Howard (1990), HSDB (2001), IUCLID (2000), Verschuieren (1996)

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Paramètre	Isomère	Valeur	Etendue	Référence
Log Kow	O	3,01 ₍₂₎	2,77 à 3,13	Howard (1990), STF (1991)
	M	3,21 ₍₂₎	3,20 à 3,26	Veerkamp et ten Berge (1994)
	p	3,15 ₍₂₎	3,15 à 3,17	US EPA (1996), Verschueren (1996), OMS IPCS (1997), ATSDR (1995), HSDB (2001)
Koc (L/kg)	o	234 ₍₃₎	129 à 537	Walton <i>et al.</i> , (1989), STF (1991),
	m	157 ₍₃₎	129 à 289	US EPA (1996), ATSDR (1995),
	p	317 ₍₃₎	204 à 540	HSDB (2001)
Coefficient de partage sol-eau : Kd (L/kg)	o	(4)		
	m			
	p			
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg)	o	(4)		
	m			
	p			
Coefficient de partage Matières en Suspension-eau : Kd (L/kg)	o	(4)		
	m			
	p			
Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)	o	523 ₍₂₎	517 à 526	Howard (1990), STF (1991),
	m	758 ₍₂₎	727 à 778	US EPA (1996), ATSDR (1995),
	p	758 ₍₂₎	699 à 778	HSDB (2001)

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

Paramètre	Isomère	Valeur	Etendue	Référence
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s)	o	8,4.10 ⁻² ₍₂₎	7,3.10 ⁻² à 8,7.10 ⁻²	STF (1991), US EPA (1996),
	m	6,95.10 ⁻² ₍₂₎	6,9.10 ⁻² et 7,0.10 ⁻²	ATSDR (1995)
	p	7,2.10 ⁻² ₍₂₎	6,7.10 ⁻² et 7,69.10 ⁻²	
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s)	o	1,0.10 ⁻⁵ ₍₅₎	7,1.10 ⁻⁶ et 1.10 ⁻⁵	STF (1991), US EPA (1996)
	m	7,8.10 ⁻⁶ ₍₅₎	7,1.10 ⁻⁶ et 7,8.10 ⁻⁶	
	p	8,44.10 ⁻⁶ ₍₅₎	7,1.10 ⁻⁶ et 8,44.10 ⁻⁶	
Coefficient de diffusion à travers le PEHD(m ² /j)	o	/		Veerkamp et ten Berge (1994)
	m	1,6.10 ⁻⁶		
	p	/		
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	o	/		US EPA (1992)
	m	8.10 ⁻²		
	p	/		

Choix des valeurs :

Valeur la plus fréquemment citée.

(1) Moyenne arithmétique des valeurs trouvées.

(2) Moyenne géométrique des valeurs trouvées.

(3) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = f_{oc} \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de f_{oc} est issue de mesures de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour f_{oc_sol} , de 0,05 pour f_{oc_sed} , de 0,1 pour f_{oc_mes} .

(4) La valeur de STF étant la même pour les trois isomères, elle n'a pas été retenue.

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Etant donné leur volatilité importante, les xylènes ne sont généralement pas persistants dans les eaux de surface à des concentrations très importantes.

2.2.2 Dans les sols

Comme dans les eaux superficielles, les xylènes présents à la surface des sols seront pour la plus grande partie volatilisés.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Dans des sols plus profonds, les xylènes auront tendance à être lixiviés.

2.2.3 Dans l'air

D'une manière générale, la plus grande partie (99,68 %) des xylènes libérés dans l'environnement se retrouve dans l'atmosphère (ATSDR, 1995).

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Les isomères du xylène sont facilement dégradés dans l'atmosphère, la photooxydation étant le processus le plus important.

Les xylènes ne sont pas détruits directement par photolyse (absence de fonction absorbant les radiations supérieures à 290 nm).

L'oxydation atmosphérique des xylènes est rapide, elle a lieu par réaction avec les radicaux libres et principalement les radicaux hydroxyles.

En se basant sur des données de concentration de radicaux hydroxyles dans l'air, Brice et Derwent (1978) ont calculé des demi-vies atmosphériques de 2,6 h, 1,5 h et 2,4 h respectivement pour le *o*, *m* et *p*-xylène.

2.3.2 Biodégradation

- **Eaux de surface**

Le *m*-xylène et le *p*-xylène sont facilement biodégradables : en 13 jours, ces deux isomères ont été dégradés par des microorganismes provenant de boue de station d'épuration (Tabak *et al.*, 1989).

L'*o*-xylène s'est avéré être moins biodégradable que le *m*-xylène ou le *p*-xylène (OMS IPCS, 1997). Il peut être supposé qu'il est dégradable de façon inhérente, mais des essais de simulation en eau de surface ne sont pas disponibles. La Commission Européenne (CE, 1996) propose d'utiliser une demi-vie de 150 jours dans les eaux de surface.

- **Sol**

Aucune information valide n'est disponible.

- **Milieu anaérobie**

En 63 jours et en présence de bactéries dénitrifiantes, aucune dégradation du *m*-xylène et de l'*o*-xylène n'est observée (Hutchins *et al.*, 1991).

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Aucune information valide n'est disponible sur la biodégradation en anaérobie du *p*-xylène.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Pour le *m*-xylène, plusieurs résultats d'essais sont disponibles :

Poissons : *Anguilla japonica* : BCF: 23,6 (Ogata et Myake, 1979),

Mollusques : *Tapes semidecussa* (2-8 jours) BCF : 6 (Nunes et Benville, 1979).

Pour le *o*-xylène les résultats d'essais sont les suivants :

Poissons : *Anguilla japonica* : BCF : 21,4 (Ogata et Myake, 1979),

Mollusques : *Tapes semidecussa* (2-8 jours) BCF : 7,25 (Nunes et Benville, 1979).

Pour le *p*-xylène, aucun résultat valide n'est disponible.

Les BCFs mesurés pour ces deux espèces sont faibles. Néanmoins, ces données ne sont pas suffisantes pour pouvoir extrapoler pour l'ensemble des organismes aquatiques. Il paraît donc plus approprié d'estimer les facteurs de bioaccumulation à partir du Kow et d'une relation QSAR (CE,1996) : pour le *m*-xylène : BCF = 106, pour le *o*-xylène : BCF = 72 et pour le *p*-xylène: BCF = 94.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques citées ci-dessous provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (ATSDR, 1995 ; OMS-IPCS, 1997 ; US EPA (IRIS), 1987).

Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

3.1 Devenir dans l'organisme

- Études chez l'homme

Le taux d'absorption des 3 isomères du xylène et d'un mélange de xylènes contenant les 3 isomères a été mesuré chez l'homme après inhalation ou application dermique d'un des isomères du xylène.

Le taux de rétention pulmonaire mesuré pour chaque isomère du xylène (*m*-, *o*-, *p*-xylène) est compris entre 62 et 64 % après exposition par voie pulmonaire de volontaires sains aux 3 isomères du xylène à des concentrations comprises entre 196 et 391 mg/m³ (45-90 ppm) pendant 7 heures (Sedivec et Flek, 1976). Une étude a également montré, chez des individus exposés à des concentrations de *m*-xylène comprises entre 304 et 957 mg/m³ (70-220 ppm), que le taux de rétention pulmonaire restait relativement constant (moyenne de 59 %), que les individus soient au repos ou en activité physique (Riihimäki, 1979b). Par contre, l'augmentation de la ventilation pulmonaire durant les exercices physiques est associée à une augmentation du taux des xylènes inhalés (Riihimäki, 1979b ; Astrand *et al.*, 1978).

L'absorption du xylène (liquide ou sous forme de vapeur) par voie dermique a été également étudiée. 0,2 mL de *m*-, *o*-, *p*-xylène ont été appliqués sur l'avant bras de volontaires sains. Les valeurs de pénétration cutanée de chaque isomère de xylène sont comprises entre 50 et 160 µg/cm² par minute (Dutkiewicz et Tyras, 1968). Dans une étude plus récente, menée chez huit volontaires sains, l'absorption du *m*-xylène liquide a été mesurée en prenant en compte le taux d'acide *m*-méthylhippurique (métabolite du *m*-xylène) présent dans les urines après immersion de la main dans du *m*-xylène liquide pendant 15 à 20 minutes. Ce taux d'absorption est de 2 µg/cm² par minute (Engström *et al.*, 1977). Le taux d'absorption par voie dermique pour les deux mains est environ de 35 mg et correspond pour le même temps d'absorption à celui mesuré après inhalation de 435 mg/m³ de xylène (100 ppm). L'étude de Riihimäki et Pfaffli (1978) a montré, chez 2 volontaires sains, que le taux d'absorption est environ de 0,01 µg/cm² par minute après une exposition à 2 610 mg/m³ (600 ppm) de *m*-xylène pendant 3 heures 30.

Chez l'homme, les informations concernant la distribution des xylènes dans l'organisme sont succinctes. Néanmoins, il a été constaté la présence de xylène dans le sang d'individus exposés à des concentrations comprises entre 435 et 870 mg/m³ (100-200 ppm), 15 minutes après le début de l'exposition. Un exercice physique léger augmente la concentration de xylène dans le sang (Astrand *et al.*, 1978). Une analyse post mortem, réalisée chez une femme ayant avalé du xylène, a révélé que le xylène se

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

trouvait dans l'estomac, le foie, les reins, le cerveau, le myocarde, les tissus adipeux et le sang.

Le ratio des trois isomères, *o*-, *m*- et *p*-xylène est respectivement de : 3, 5, et 2 au niveau de l'estomac, de : 3, 6 et 1 dans le sang et de : 4, 4 et 2 dans les tissus adipeux. Dans le cerveau, le foie et les reins, l' *o*-xylène représente 80 % du xylène total (Takatori *et al.*, 1982).

Il faut également noter que le *m*-xylène est capable de s'accumuler dans l'organisme humain (Riihimäki *et al.*, 1979a, 1982a,b).

Le métabolisme des xylènes a été bien étudié chez l'homme. Les xylènes sont d'abord oxydés en acide méthylbenzique (Sedivec et Flek, 1976 ; Riihimäki *et al.*, 1979a ; Riihimäki, 1979b). Cet acide peut se conjuguer principalement avec la glycine et être excrété dans les urines sous forme d'acide méthylhippurique. De faibles quantités de glucuronide ester, provenant de l'acide méthylbenzoïque et des traces d'alcool méthylbenzylique, ont été également détectées dans les urines humaines (Ogata *et al.*, 1980 ; Campbell *et al.*, 1988). À moindre degré, le noyau aromatique des xylènes peut être hydroxylé, entraînant la formation de diméthylphénols. Le type de diméthylphénol formé varie en fonction de l'isomère du xylène dont il provient. Ainsi chez l'homme, du 2,3- et du 3,4-diméthylphénol sont retrouvés dans les urines après exposition au *o*-xylène et du 2,4- ou du 2,5-diméthylphénol après exposition au *p*-xylène, (Sedivec et Flek, 1976 ; Engström *et al.*, 1984).

Chez l'homme, les xylènes absorbés sont principalement excrétés sous forme de leurs métabolites dans les urines. De faibles quantités de xylène sont excrétées dans l'air exhalé et l'excrétion de xylène dans les excréments paraît peu importante. La clairance rénale du *p*-xylène est de 2,6 litres/kg par heure pour une exposition à 87 mg/m³ de *p*-xylène (20 ppm) et de 1,6 litres/kg par heure pour une exposition à 304 mg/m³ de *p*-xylène (Wallen *et al.*, 1985). Après inhalation, le xylène est principalement excrété dans les urines. Ainsi, après exposition de volontaires à environ 195 mg/m³ de *o*-xylène, de *m*-xylène ou de *p*-xylène pendant 8 heures, 95 à 99 % de la dose inhalée sont excrétés dans les urines sous forme d'acide méthylhippurique alors que 0,1 à 2 % de la dose inhalée sont excrétés dans les urines sous forme de diméthylphénol (Sedivec et Flek, 1976). Les mêmes résultats ont été retrouvés après exposition d'individus à 435 mg/m³ (100 ppm) de *m*-xylène pendant 4 heures (Lauwerys *et al.*, 1978 ; Campell *et al.*, 1988). L'excrétion de l'acide méthylhippurique dans les urines est proportionnelle à la quantité de xylène inhalé (Kawai *et al.*, 1991 ; Huang *et al.*, 1994). Une étude a montré que l'excrétion de l'acide méthylhippurique dans les urines, après inhalation de xylène pendant une semaine, suivait deux phases distinctes. En effet, la demie-vie d'excrétion de l'acide méthylhippurique dans les urines est de 3,6 heures pendant les 10 premières heures d'exposition et de 30,1 heures pour les deux jours après l'exposition (Engström *et al.*, 1978). Une faible partie du xylène inhalé peut être exhalée. En effet, après

***o*-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES**

exposition d'individus à 870 mg/m³ (200 ppm) de xylène (Sedivec et Flek, 1976 ; Astrand *et al.*, 1978 ; Riihimäki *et al.*, 1979a ; Riihimäki, 1979b), environ 4 à 5 % de la dose de xylène absorbée dans le poumon sont exhalés sans être transformés.

Le xylène absorbé par voie orale est principalement excrété dans les urines. Après administration par voie orale de 39 mg/kg de *o*-xylène, les taux de glycine et d'acide méthylbenzoïque conjugué, retrouvés dans les urines, correspondent respectivement à 33,1 et à 1 % de la dose de xylène administrée (Ogata *et al.*, 1979 ; Ogata *et al.*, 1980).

Les personnes les plus sensibles à l'exposition aux xylènes sont les femmes enceintes, le fœtus et les jeunes enfants (Barlow et Sullivan, 1982 ; Mirkova *et al.*, 1983).

La sensibilité du fœtus et des enfants aux xylènes et aux autres produits toxiques est due à l'immaturation de leur système enzymatique de détoxification (Calabrese, 1978). La consommation d'alcool (Riihimäki *et al.*, 1982b ; Savolainen, 1980), de tabac et d'aspirine augmente la sensibilité des personnes aux xylènes. Enfin, certaines pathologies comme l'épilepsie, certaines maladies respiratoires (asthme) (Hipolito, 1980), les maladies cardiaques, rénales et hépatiques (Hipolito, 1980 ; Morley *et al.*, 1970 ; Von Burg, 1982) peuvent augmenter la sensibilité des personnes aux xylènes.

- **Études chez l'animal**

Chez l'animal, le xylène, quel que soit son isomère, est absorbé aussi bien par voie pulmonaire que par voie orale ou par voie cutanée. L'exposition complète de souris à des vapeurs de *m*-xylène radioactif, pendant 10 minutes a montré que l'absorption du *m*-xylène se faisait dans un premier temps par le tractus respiratoire (Bergman, 1979, 1983). Une étude menée sur les rats exposés par voie orale aux différents isomères de xylène a montré que tous les isomères du xylène étaient absorbés (Gut et Flek, 1981). Enfin, le taux d'absorption d' *o*-xylène liquide a été calculé après application de la molécule (quantité non précisée) sur la peau excisée de rats. Ce taux est de 0,103 µg/cm² par minute (Tsuruta, 1982).

La distribution des xylènes dans l'organisme a été essentiellement étudiée chez la souris et le rat après inhalation. Un taux important des métabolites des xylènes a été rapporté dans le sang, le poumon, le foie et les reins, 8 heures après l'exposition aux xylènes ainsi qu'au niveau des intestins et de la muqueuse bronchique et nasale, plus de 24 heures après l'exposition (Bergman, 1979, 1983). Chez la souris, le *m*-xylène inhalé (1 435 mg/m³, soit 330 ppm, pendant 10 minutes) est immédiatement observé dans la graisse, le cerveau, la moelle épinière, les nerfs spinaux, le foie et les reins. Il est retrouvé dans le système nerveux et dans les tissus adipeux seulement 1 à 8 heures après l'exposition. Une autoradiographie réalisée sur des souris mâles, après inhalation pendant 10 minutes de *p*-xylène, a montré une accumulation des métabolites non volatils du *p*-xylène dans la muqueuse nasale et dans les bulbes olfactifs (Ghantous *et al.*, 1990). Une étude réalisée chez des souris en gestation, exposées à 8 700 mg/m³ de *p*-xylène radiomarké pendant 10 minutes, a montré que ce dernier était capable de

***o*-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES**

passer la barrière placentaire, mais la concentration du xylène dans le fœtus est faible et ne représente que 2 % du taux de xylène présent dans le cerveau de la mère (Ghantous et Danielsson, 1986). L' *o*-xylène traverse également la barrière placentaire. Sa présence dans le sang du fœtus représente 25 à 30 % du taux total présent dans le sang de la mère, 2 heures après l'exposition. L' *o*-xylène a été aussi détecté dans le liquide amniotique (Ungvary *et al.*, 1980b).

Chez le rat, l'exposition à 217 mg/m³ (50 ppm) de *p*-xylène radiomarké pendant 8 heures a montré que le *p*-xylène était en forte concentration dans les reins (1 000 nmol/g de tissu) et dans la graisse sous-cutanée (250 nmol/g de tissu).

Des concentrations de *p*-xylène supérieures à celles trouvées dans le sang ont été mesurées dans le nerf ischiatique. Dans le cerveau, le cervelet et les muscles, la concentration de *p*-xylène est inférieure à celle trouvée dans le sang (Carlsson *et al.*, 1981).

Chez l'animal, le métabolisme du xylène a été principalement étudié chez le rat. Comme chez l'homme, il existe 3 voies distinctes permettant la dégradation des xylènes. Ces voies sont plus ou moins développées en fonction du type d'isomère dégradé. La voie principale consiste en une oxydation menant à la formation d'acide méthylbenzoïque via l'alcool méthylbenzylique et l'aldéhyde méthylbenzylique. L'acide méthylbenzoïque peut ensuite se conjuguer à la glycine ou à l'acide glucuronique (Sugihara et Ogata, 1978 ; Ogata *et al.*, 1980 ; Elovaara, 1982). La conjugaison de l'acide méthylbenzoïque avec la glycine afin de former l'acide méthylhippurique est prédominante pour le *m*- et *p*-xylène (Elovaara, 1982) alors que pour l'*o*-xylène, la conjugaison de l'acide méthylbenzoïque avec l'acide glucuronique est favorisée (Ogata *et al.*, 1980). Une deuxième voie de dégradation des xylènes, moins importante que la première, conduit à la formation de thioesters (Van Doorn *et al.*, 1980). Cette voie apparaît plus importante lors de la dégradation de l'*o*-xylène. Une autre voie mineure est celle de l'hydroxylation du noyau aromatique conduisant à la formation de diméthylphénols (Bakke et Scheline, 1970 ; Elovaara *et al.*, 1982).

Les études chez les animaux, et principalement chez les rats, ont montré que les xylènes absorbés par inhalation, par voie orale, par voie cutanée ou après une injection intra-péritonéale, sont surtout excrétés dans les urines sous forme d'acide méthylbenzoïque ou d'acide méthylhippurique, mais peuvent être également exhalés sans dégradation. Ainsi, après exposition de rats Wistar à du *m*-xylène par voie orale (0,081 ou 0,81 mol/kg), par voie intra-péritonéale (0,081 ou 0,81 mol/kg) ou par inhalation (174 mg/m³, 40 ppm ou 1 740 mg/m³, 400 ppm pendant 6 h), le *m*-xylène absorbé est excrété dans les urines sous forme d'acide *m*-méthylhippurique (Kaneko *et al.*, 1995). Après injection intra-péritonéale de 319 mg/kg des 3 isomères du xylène, le pourcentage de xylène excrété dans les urines sous forme d'acide mercapturique est de 10 % pour le *o*-xylène, de 0,6 à 1,3 % pour le *m*-xylène et le *p*-xylène (Van Doorn *et al.*, 1980).

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

3.2 Toxicologie aiguë

- Études chez l'homme

Chez l'homme, l'exposition par voie respiratoire à un mélange de xylènes peut induire la mort. Ainsi, après inhalation de vapeurs de peinture contenant 90 % de xylène, une personne sur trois a trouvé la mort. L'autopsie a permis de mettre en évidence une congestion pulmonaire, une hémorragie intra-alvéolaire, un œdème pulmonaire, une hémorragie cérébrale et des signes d'anoxie.

Les deux autres personnes présentaient une cyanose des extrémités et des troubles neurologiques tels que l'amnésie et une confusion temporaire. Selon les auteurs, les individus ont été exposés pendant plusieurs heures à environ 43 500 mg/m³ (10 000 ppm) de xylène. Cette étude n'a pas vraiment permis de conclure en ce qui concerne les effets toxiques des xylènes puisque d'autres produits chimiques étaient présents dans les vapeurs de peinture (Morley *et al.*, 1970).

L'exposition aiguë à des vapeurs de xylène, ou à des vapeurs de chaque isomère du xylène, induit des troubles respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux et neurologiques.

Des irritations de la gorge et du nez ont été rapportées chez des individus exposés à 870 mg/m³ (200 ppm) d'un mélange de xylènes pendant 3 à 5 minutes (Nelson *et al.*, 1943) et chez des individus exposés à 435 mg/m³ (100 ppm) de *p*-xylène, 1 à 7h30 par jour pendant 5 jours (Hake *et al.*, 1981). Toutefois aucune irritation du nez et de la gorge n'a été constatée, chez l'homme après inhalation de 1 723 mg/m³ (396 ppm) d'un mélange de xylènes pendant 30 minutes (Hastings *et al.*, 1986). L'exposition de volontaires sains à 870 mg/m³ (200 ppm) de *m*-xylène, 4 heures par jour pendant 4 jours n'engendre aucun effet néfaste au niveau du poumon (Seppalainen *et al.*, 1989). Par contre, de légers troubles cardiaques sont observés après exposition à des vapeurs de xylène. Ainsi sur 9 personnes ayant été exposées pendant 70 minutes à 7 heures à 1 301 mg/m³ (299 ppm) d'un mélange de xylènes, à 870 mg/m³ (200 ppm) de *m*-xylène ou à 652 mg/m³ (150 ppm) de *p*-xylène, une personne présentait une tachycardie alors qu'aucun changement de la pression sanguine n'a été observé (Gamberale *et al.*, 1978 ; Hake *et al.*, 1981 ; Seppalainen *et al.*, 1989). L'effet neurologique chez l'homme, induit par une exposition aiguë par voie pulmonaire au xylène, a été évalué dans de nombreuses études. Ces études indiquent que l'exposition aiguë à un mélange de xylènes ou au *m*-xylène induit une perte de mémoire, une détérioration du temps de réaction et une altération de l'équilibre des personnes exposées (Carpenter *et al.*, 1975 ; Dudek *et al.*, 1990 ; Gamberale *et al.*, 1978 ; Riihimäki *et al.*, 1979a ; Savolainen et Linnavuo, 1979a ; Salvolainen et Riihimäki, 1981 ; Savolainen *et al.*, 1979b, 1984, 1985). Des vertiges ont été constatés chez la majorité des individus exposés à 3 001 mg/m³ (690 ppm) d'un mélange de xylène pendant 15 minutes et chez une personne sur 6 exposées à une concentration de 2 001 mg/m³ (460 ppm) (Carpenter *et al.*, 1975). Une

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

augmentation du temps de réaction a été constatée chez des individus ayant été exposés à 435 mg/m³ (100 ppm) d'un mélange de xylène pendant 4 heures (Dudek *et al.*, 1990). Cette étude a permis de calculer un LOAEL de 435 mg/m³ (100 ppm). Cinquante-six volontaires sains (28/sexe) ont été exposés en dynamique dans des chambres d'inhalation pendant 2 heures à 50 ppm (200 mg/m³) de *m*-xylène ou à de l'air pur (témoin) ou à 150 ppm de 2-propanol (Ernstgard *et al.*, 2002). Les altérations correspondent à des augmentations statistiquement significatives par rapport au lot témoin. Il s'agit d'inconfort oculaire, nasale, de la détection de l'odeur et de la sensation de s'intoxiquer rapportés chez les deux sexes après 60 ou 118 minutes d'exposition. Des inconforts au niveau de la gorge et des voies respiratoires sont rapportés chez les femmes après 60 minutes d'exposition. Des difficultés à respirer et des nausées sont observées chez les hommes après 118 minutes d'exposition et chez les femmes après 60 et 118 minutes d'exposition. Une fatigue, des céphalées et des vertiges sont également rapportés. De cette étude un LOAEL de 50 ppm (200 mg/m³) est retenu pour des effets respiratoires légers (diminution de la capacité vitale, augmentation de la gêne respiratoire) et des symptômes neurotoxiques subjectifs (céphalées, vertiges et sensation d'intoxication).

L'ingestion de xylène peut également entraîner la mort. Une personne est décédée après avoir ingéré du xylène. Ce décès a été attribué à une détresse respiratoire et à une hypoxie cérébrale. La quantité de xylène ingérée est inconnue, mais le taux de xylène trouvé dans le sang, au niveau de l'estomac et du duodénum est respectivement de 110 mg/L, 8 800 mg/L et 33 000 mg/L indiquant la quantité importante de xylène ingérée (Abu Al Ragheb *et al.*, 1986).

Par voie orale, peu de données concernant l'effet d'une exposition aiguë aux xylènes sont disponibles. L'ingestion accidentelle d'une dose inconnue de xylène a provoqué chez un individu un coma qui a persisté plus de 26 heures (Recchia *et al.*, 1985).

Par voie cutanée, l'exposition, sous forme de vapeur, à 2 001 mg/m³ (460 ppm) d'un mélange de xylènes ou à 435 mg/m³ (100 ppm) de *p*-xylène provoque chez l'homme une irritation oculaire moyenne (Carpenter *et al.*, 1975 ; Hake *et al.*, 1981 ; Hastings *et al.*, 1986). Ces irritations sont le résultat d'un contact direct des vapeurs de xylène avec les yeux. Le contact direct des vapeurs de xylène avec la peau provoque de l'urticaire chez les individus exposés. Ce symptôme serait dû à une réaction immunitaire (Palmer et Rycroft, 1993). Enfin, après une immersion rapide de la main dans du *m*-xylène non dilué, une irritation transitoire de la peau ainsi qu'une vasodilatation, un dessèchement et une desquamation de la peau ont été observés chez les individus exposés (Engström *et al.*, 1977 ; Riihimäki, 1979b).

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Effet d'une exposition aiguë au xylène chez l'homme

Type de xylène	Voie d'exposition		
	Inhalation	Ingestion	Cutanée
Mélange de xylènes	Mort (43 500 mg/m ³) Irritations du nez et de la gorge (870 mg/m ³ , 3 à 5 min) Perte de mémoire, déséquilibre (435 mg/m ³ , 15 min) Tachycardie (1 301 mg/m ³ , 70 min à 1 h)	Mort Coma	Irritations des yeux et de la peau (urticaire) (2 001 mg/m ³)
<i>m</i> -xylène	Tachycardie (870 mg/m ³ , 70 min à 1 h) Perte de mémoire, déséquilibre	/	Irritations de la peau, dessèchement, vasodilatation, desquamation
<i>p</i> -xylène	Irritations du nez et de la gorge (475 mg/m ³ , 1 à 7h30 pd 5 j) Tachycardie (652 mg/m ³ , 70 min à 1 h)	/	Irritations des yeux (435 mg/m ³)
<i>o</i> -xylène	/	/	/

- **Études chez l'animal**

Les valeurs de CL₅₀ calculées chez les animaux montrent que l'inhalation d'une dose unique de xylène a un faible effet toxique chez les animaux (Hodge et Sterner, 1949). Chez le rat, la CL₅₀ pour 4 heures d'exposition à un mélange de xylènes, est comprise entre 6 350 ppm (27 622,5 mg/m³) (Hine et Zuidema, 1970) et 6 700 ppm (29 145 mg/m³) (Carpenter *et al.*, 1975) et est de 4 740 ppm (20 619 mg/m³) pour 4 heures d'exposition au *p*-xylène (Harper *et al.*, 1975).

Chez la souris, après 6 heures d'exposition au *m*-xylène, à l' *o*-xylène ou au *p*-xylène, la CL₅₀ est respectivement de 5 267 ppm (22 911,5 mg/m³), de 4 595 ppm (19 988,25mg/m³) et de 3 907 ppm (16 995,45 mg/m³) (Bonnet *et al.*, 1979). Il apparaît une différence de sensibilité aux xylènes en fonction de l'espèce étudiée.

Alors qu'aucun rat ne meurt après une exposition de 24 h à 2 010 ppm (8 743,5 mg/m³) de *m*-xylène, 6 parmi 10 souris étudiées meurent après avoir inhalé la même dose de *m*-xylène pendant le même temps (Cameron *et al.*, 1938).

***o*-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES**

Une exposition aiguë par voie pulmonaire au xylène induit chez l'animal des troubles respiratoires, hépatiques, rénaux et neurologiques.

Les capacités respiratoires sont réduites de 50 % chez les souris après une exposition à un mélange de xylène (Korsak *et al.*, 1990), au *m*-xylène (Korsak *et al.*, 1993) ou au *o*-xylène (De Ceaurriz *et al.*, 1981).

Une diminution du poids des poumons est également observée chez les rats après une exposition à un mélange de xylènes (Savolainen *et al.*, 1978 ; Ungvary, 1990 ; Wisniewska-knypl *et al.*, 1989) ou aux 3 isomères (Elovaara, 1982 ; Patel *et al.*, 1979 ; Simmons *et al.*, 1991 ; Tatrai et Ungvary, 1980 ; Ungvary *et al.*, 1980a,b). Le *m*-xylène induit chez les rats une diminution de l'activité de l'enzyme P-450 et de l'enzyme 7-éthoxycoumarine *o*-dééthylase présentes dans les poumons. A partir de cette étude, un LOAEL de 75 ppm (326,25 mg/m³) a été calculé chez le rat pour une exposition au *m*-xylène de 24 heures (Elovaara *et al.*, 1987). Les troubles hépatiques induits chez les rats, les souris et les lapins par l'exposition à un mélange de xylènes (Savolainen *et al.*, 1978 ; Ungvary, 1990 ; Wisniewska-Knypl *et al.*, 1989) ou à ses isomères (Elovaara, 1982 ; Patel *et al.*, 1979 ; Simmons *et al.*, 1991 ; Ungvary *et al.*, 1980b) sont mineurs : baisse de la quantité de cytochrome P-450 hépatique, diminution du taux des protéines des microsomes du foie, diminution de l'activité enzymatique des microsomes du foie et prolifération du réticulum endoplasmique (Tatrai et Ungvary, 1980 ; Ungvary, 1990). Le *p*-xylène entraîne une augmentation du taux de mortalité induit par le cytomégalo virus murin chez les souris. Cette sensibilité accrue est due à une altération hépatique provoquée par le xylène (Selgrade *et al.*, 1993). Les études concernant les effets des xylènes sur la fonction rénale ont montré que l'exposition à l'*o*-xylène induisait une diminution des activités enzymatiques rénales, une augmentation du nombre de cytochromes P-450 rénaux et une augmentation du poids relatif des reins (Elovaara *et al.*, 1987 ; Toftgard et Nilsen, 1982). Les troubles neurologiques induits par l'exposition aiguë à un mélange de xylènes sont : des problèmes de coordination des mouvements (Carpenter *et al.*, 1975), une diminution du transport axonal (Padilla et Lyster, 1989) et une perte de l'ouïe. Les trois isomères du xylène (*m*-, *o*-, *p*-) induisent également chez les rats un assoupissement (Molnar, 1986) et le *o*-xylène réduit la capacité des souris à nager (De Ceaurriz *et al.*, 1983).

D'après la classification de Gerarde en 1959, les DL₅₀ pour le mélange de xylènes et pour le *m*-xylène indiquent une faible toxicité de ces substances.

La DL₅₀ pour une exposition unique à un mélange de xylènes est de 5 627 mg/kg pour les rats mâles et de 5 251 mg/kg pour les rats femelles (NTP, 1986). Pour le *m*-xylène, la DL₅₀ par voie orale chez les rats est de 6 661 mg/kg (Smyth *et al.*, 1962).

Par voie orale, l'exposition aiguë aux xylènes induit une perte de poids (Pyykko, 1980) ; ainsi que des troubles respiratoires, hépatiques, rénaux et neurologiques. Les troubles respiratoires observés sont une respiration difficile chez les souris, immédiatement

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

après l'administration d'un mélange de xylènes et une diminution de l'activité enzymatique présente dans les microsomes pulmonaires ainsi qu'une diminution du nombre de cytochromes P-450 chez les rats exposés au *p*-xylène (Patel *et al.*, 1978).

Les troubles hépatiques induits sont une augmentation du poids du foie chez les rats après une administration unique de *m*-xylène ou de *o*-xylène (Pyykko, 1980) et une augmentation du nombre de cytochrome b et de l'activité enzymatique du foie après une administration des 3 isomères du xylène (Pyykko, 1980). Les études réalisées après administration par voie orale des 3 isomères du xylène montrent un effet modéré du xylène sur le système rénal.

Une augmentation du poids des reins est induite après une exposition au *m*-xylène et les *m*-, *p*- et *o*-xylène induisent une augmentation du nombre et de l'activité des enzymes microsomiales présentes dans les reins (Pyykko, 1980). Une dose unique de 4 000 mg/kg de xylène entraîne chez les rats des problèmes de coordination, une prostration et une diminution de la capacité à bouger les pattes postérieures ainsi que des tremblements et une prostration chez les souris (NTP, 1986). Le *p*-xylène induit des troubles de la vision chez les rats (Dyer *et al.*, 1988). Cette dernière étude a permis de calculer un LOAEL de 125 mg/kg/jour pour le *p*-xylène chez le rat.

Un nombre limité de données suggèrent un effet létal par voie cutanée d'un mélange de xylènes et de *m*-xylène chez l'animal. Des DL₅₀ par voie cutanée pour un mélange de xylènes et pour le *m*-xylène ont été établies et sont respectivement de 114 mg/kg/jour et de 3 228 mg/kg/jour pour 4 heures d'exposition ou plus (Hine et Zuidema, 1970 ; Smyth *et al.*, 1962).

L'application d'un mélange de xylènes ainsi que l'application de *m*-xylène induit chez le lapin, le cobaye et la souris (Anderson *et al.*, 1986 ; Hine et Zuidema, 1970 ; Pound et Withers, 1963 ; Smyth *et al.*, 1962) une irritation cutanée. Enfin, une instillation unique d'un mélange de xylènes ou de *m*-xylène dans les yeux de lapins induit une irritation oculaire (Hine et Zuidema, 1970 ; Smyth *et al.*, 1962).

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Effet d'une exposition aiguë au xylène chez l'animal

Type de xylène	Voie d'exposition		
	Inhalation	Ingestion	Cutanée
Mélange de xylènes	Troubles respiratoires (10 614 mg/m ³ , 6 min), baisse du poids du poumon Troubles hépatiques Problème de coordination (56 655 mg/m ³) perte de poids (6 307,5 mg/m ³ , 8 h)	Troubles respiratoires (4 000 mg/kg) Augmentation de l'activité enzymatique de foie Problème de coordination (4 000 mg/kg)	Irritations cutanées (23 mg/kg/j) (Anderson <i>et al.</i> , 1986 ; Hine et Zuidema, 1970 ; Pound et Withers, 1963) et oculaires (23 mg/kg) ; (Hine et Zuidema, 1970)
<i>m</i> -xylène	Troubles respiratoires (1 361 ppm, 6 min), baisse du poids du poumon, baisse de l'activité enzymatique pulmonaire (326,25 mg/m ³ , 24 h) Troubles hépatiques Assoupissement (200 ppm, 1 à 4 h)	Perte de poids Augmentation de l'activité enzymatique du foie (1 060 mg/kg/j, 3 j), augmentation du poids du foie Augmentation du poids des reins (1 060 mg/kg/j, 3 j) et de l'activité enzymatique rénale (1 060 mg/kg/j, 3j)	Irritations cutanées (23 mg/kg) (Smyth <i>et al.</i> , 1962) et oculaires (0,5 mL) (Smyth <i>et al.</i> , 1962)
<i>p</i> -xylène	Baisse du poids du poumon Troubles hépatiques (5 254,8 mg/m ³ , 4h/j, 4 j) Assoupissement (200 ppm, 1 à 4 h), Perte de poids	Perte de poids Baisse de l'activité enzymatique des microsomes pulmonaires (1 000 mg/kg) Augmentation de l'activité enzymatique du foie (1 060 mg/kg/j, 3 j), Augmentation de l'activité enzymatique rénale (1 060 mg/kg/j, 3 j) Trouble de la vision (125 mg/kg)	Trouble de la vision

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Type de Xylène	Voie d'exposition		
	Inhalation	Ingestion	Cutanée
<i>o</i> -xylène	Troubles respiratoires (1 467 ppm, 5 min), baisse du poids du poumon Troubles hépatiques Augmentation du poids des reins (217,5 mg/m³) Assoupissement (200 ppm, 1 à 4 h), réduction de la capacité à nager (495,9 mg/m³)	Perte de poids Augmentation de l'activité enzymatique du foie (1 060 mg/kg/j, 3 j) Augmentation de l'activité enzymatique rénale (1 060 mg/kg/j, 3j)	Augmentation du poids du foie Augmentation de l'activité enzymatique des reins

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets systémiques

- Études chez l'homme

De nombreuses études épidémiologiques ont été menées chez des salariés exposés à long terme et de façon répétée aux vapeurs de xylène.

L'interprétation des données recueillies est cependant quelquefois difficile en raison de connaissances insuffisantes en ce qui concerne les concentrations d'exposition aux xylènes, le temps exact pendant lequel les individus ont été exposés, le nombre d'individus exposés et la possible exposition antérieure ou simultanée à d'autres produits chimiques. De nombreuses études ont montré que l'exposition de salariés à une concentration inconnue de vapeurs de xylène était associée à une respiration difficile et à une altération de certaines fonctions pulmonaires (Hipolito, 1980 ; Roberts *et al.*, 1988). Une augmentation significative des irritations du nez et de la gorge a été notée chez des salariés exposés à une concentration moyenne de 14 ppm (61 mg/m³) de vapeurs d'un mélange de xylènes (Uchida *et al.*, 1993). Cette étude a permis de calculer un LOAEL de 14 ppm pour les irritations de la gorge et du nez induites par un mélange de xylènes chez l'homme. D'autres études ont montré que l'exposition à des vapeurs d'un mélange de xylènes était associée à des palpitations cardiaques, à des douleurs au niveau de la poitrine et à un électrocardiogramme anormal. Toutefois, il faut tenir compte du fait que ces salariés ont été exposés à d'autres produits chimiques (Hipolito, 1980 ; Kilburn *et al.*, 1985). L'inhalation chronique de xylène induit des troubles hématologiques mais, dans tous les cas, les salariés ont été exposés à d'autres produits chimiques, comme le benzène qui est connu pour induire des leucémies (ECETOC, 1986). Deux femmes exposées de façon chronique à des vapeurs de xylène lors de leur travail ont présenté une augmentation du nombre de globules blancs

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

(Hipolito, 1980 ; Moszczynsky et Lisiewicz, 1983, 1984). Une autre étude (Uchida *et al.*, 1993) a montré que l'exposition à de faibles concentrations de xylène n'induisait pas de troubles hématologiques.

En effet, après exposition de 175 salariés à une concentration moyenne de 14 ppm de xylènes pendant une moyenne de 7 ans, les nombres d'hématies, de globules blancs, de plaquettes et la concentration en hémoglobine restaient inchangés. Dans cette étude, les salariés n'étaient pas exposés au benzène et l'exposition au mélange de xylènes représentait 70 % et plus de l'exposition totale (Uchida *et al.*, 1993). Les auteurs ont également montré que l'exposition aux vapeurs d'un mélange de xylènes pouvait induire une diminution de la force musculaire et une réduction de la capacité à saisir des objets. Ces symptômes semblent attribuables à un effet neurologique plutôt qu'à un effet direct du xylène sur les muscles. La même étude a montré que le xylène inhalé n'avait pas d'effet sur la fonction hépatique ni sur la fonction rénale. Toutefois, d'autres études ont montré que l'inhalation de concentrations plus élevées de xylène pouvaient augmenter le taux d'urée dans le sang, diminuer la clairance urinaire de la créatinine (Morley *et al.*, 1970), augmenter le taux de la β -glucuronidase (Franchini *et al.*, 1983) et augmenter l'excrétion d'albumine, d'érythrocytes et de leucocytes dans les urines (Askerger, 1981, 1982).

Mais aucune conclusion n'a pu être établie à partir de ces études concernant l'effet du xylène sur la fonction rénale, car les individus ont été exposés à d'autres composés chimiques. Concernant les effets immunologiques, une diminution du nombre des lymphocytes et du taux de complément dans le sérum a été observée chez des travailleurs exposés aux xylènes (Moszczynsky et Lisiewicz, 1983, 1984 ; Smolik *et al.*, 1973). Le xylène induit également par voie pulmonaire des atteintes neurologiques. Ainsi, dans l'étude de Uchida *et al.*, (1993) où les travailleurs exposés pendant 7 ans (moyenne) à 14 ppm (moyenne) de xylènes présentaient une anxiété accrue, une perte de mémoire, des problèmes de concentration et étaient souvent sujet à des vertiges.

Chez l'homme, aucune étude concernant l'effet chronique des xylènes par voie orale ou par voie cutanée n'est disponible. Seules des études épidémiologiques où les salariés ont été exposés à la fois par voies pulmonaire et cutanée à un mélange de produits chimiques, dont les xylènes, sont disponibles. La plupart de ces études ont été décrites précédemment. Brièvement, l'exposition à la fois par voie pulmonaire et cutanée à un mélange de xylènes engendre, chez les salariés, une irritation des yeux (Uchida *et al.*, 1993), des troubles respiratoires (Goldie *et al.*, 1960 ; Hipoloto, 1980), des troubles cardio-vasculaires (Hipoloto, 1980), des troubles gastriques (Goldie *et al.*, 1960 ; Hipoloto, 1980), des atteintes hématologiques (Hipoloto, 1980 ; Moszczynsky et Lisiewicz, 1983, 1984) et immunologiques (Moszczynsky et Lisiewicz, 1983, 1984 ; Smolick *et al.*, 1973), des troubles hépatiques (Dolara *et al.*, 1982), rénaux (Askerger, 1981, 1982 ; Franchini, 1983), et neurologiques (maux de tête, vertiges, malaises, irritabilités, pertes de la mémoire et de la concentration)(Goldie *et al.*, 1960 ; Hipolito, 1980 ; Kilburn *et al.*, 1985 ; Roberts *et al.*, 1988).

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

- **Études chez l'animal**

Chez les animaux, les effets principalement observés après une exposition aux xylènes par voie pulmonaire à moyen ou à long terme sont des effets hépatiques et neurologiques.

Les effets hépatiques induits chez les rats par une exposition chronique à un mélange de xylènes ou à l'*o*-xylène sont une augmentation du poids du foie (Kyrklund *et al.*, 1987 ; Tatrai et Ungvary, 1980 ; Tatrai *et al.*, 1981 ; Toftgard *et al.*, 1981 ; Ungvary, 1990 ; Ungvary *et al.*, 1980a), une augmentation de l'activité des cytochromes P-450 (Tatrai *et al.*, 1981 ; Ungvary, 1990 ; Ungvary *et al.*, 1980a) et des enzymes microsomiales du foie (Elovaara *et al.*, 1980, 1987 ; Tatrai *et al.*, 1981 ; Toftgard *et al.*, 1981 ; Ungvary, 1990, Ungvary *et al.*, 1980a) ainsi qu'une prolifération du réticulum endoplasmique lisse ou rugueux du foie (Rydzynski *et al.*, 1992 ; Tatrai et Ungvary, 1980 ; Tatrai *et al.*, 1981 ; Ungvary, 1990). Des effets similaires ont été constatés chez les souris et les lapins (Ungvary, 1990). Toutefois, plusieurs études réalisées chez les rats, les cobayes, les singes et les chiens n'ont montré aucun effet des xylènes sur les transaminases sériques (Carpenter *et al.*, 1975 ; Tatrai *et al.*, 1981) ni sur la morphologie du foie (Carpenter *et al.*, 1975 ; Jenkins *et al.*, 1970).

Seuls des changements mineurs sont observés, comme une diminution du taux du glycogène hépatique chez le rat, des changements dans l'ultra-structure du réticulum endoplasmique et des mitochondries hépatiques des rats exposés (Tatrai et Ungvary, 1980 ; Ungvary, 1990), une augmentation des anticorps autolyses (Tatrai *et al.*, 1981 ; Ungvary, 1990) et un changement dans la répartition des noyaux des hépatocytes chez le rat (Tatrai et Ungvary, 1980). Ainsi, après exposition des rats à 1,096 ppm (4,76 mg/m³) de *o*-xylène pendant un an, une augmentation de l'activité des enzymes microsomiales et du poids du foie des rats a été observée (Tatrai *et al.*, 1981). Un examen du foie par microscopie électronique a montré une prolifération du réticulum endoplasmique et des effets toxiques mineurs au niveau des mitochondries. Ces effets semblent transitoires. Des troubles neurologiques apparaissent chez les animaux pour des concentrations de xylène d'environ 300 ppm (1 305 mg/m³).

La concentration en ADN présent dans le cerveau ainsi que le taux de protéines des astroglies augmentent chez les rats exposés à des concentrations de xylène comprises entre 300 ppm (1 305 mg/m³) et 320 ppm (1 392 mg/m³) pendant 3 à 4 mois et demi et chez les gerboises exposés à 160 ppm (696 mg/m³) de xylène pendant la même période (Rosengren *et al.*, 1986 ; Savolainen, 1980). De plus, une augmentation du taux d'enzymes présentes dans le cerveau et des changements de comportement ont été observés chez les rats exposés à 300 ppm (1 305 mg/m³) d'un mélange de xylènes pendant 18 semaines (Savolainen, 1980 ; Savolainen et Linnavuo, 1979a). Enfin, après une exposition de 6 semaines à 800 ppm (3 480 mg/m³) d'un mélange de xylènes, une

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

perte de l'audition a été constatée chez les rats exposés (Pryor *et al.*, 1987). En ce qui concerne les effets neurologiques des isomères du xylène, il a été noté que l'exposition à 160 ppm (696 mg/m³) de *m*-xylène pendant 7 semaines entraîne une diminution du ligand α -adrénergique dans l'hypothalamus des souris exposées (Rank, 1985). Les rats exposés à 100 ppm (435 mg/m³) de *m*-xylène de façon intermittente pendant 3 mois ou à 100 ppm (435 mg/m³) de *m*-xylène pendant 6 mois présentent une diminution de leur activité spontanée (Korsak *et al.*, 1992).

Aucun changement de comportement n'a été constaté chez les chiens et les singes exposés de façon continue à 78 ppm (339,3 mg/m³) de *o*-xylène pendant plus de 127 jours. Mais des tremblements ont été observés chez des chiens, lorsque ceux-ci furent exposés à 780 ppm (3 393 mg/m³) de *o*-xylène, de façon intermittente pendant 6 semaines (Jenkins *et al.*, 1970). Grâce à cette étude, les auteurs ont calculé un NOAEL de 78 ppm (339,3 mg/m³). Des rats Wistar mâles (12-24/groupe) ont été exposés par inhalation à 0, 50 ou 100 ppm (0, 217 ou 435 mg/m³) de *m*-xylène durant 3 mois (6 h/j, 5 j/sem) (Korsak *et al.*, 1994). Une altération statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de la coordination motrice est mesurée à la concentration de 100 ppm (435 mg/m³) ainsi qu'une augmentation statistiquement significative de la sensibilité à la douleur. Pour cet effet, un NOAEL de 50 ppm (soit 217 mg/m³) a été retenu.

L'exposition chronique par voie pulmonaire au xylène induit des atteintes cardiovasculaires mineures. Des changements morphologiques des microvaisseaux coronariens ont été notés après exposition de rats à 230 ppm (1 000,5 mg/m³) de vapeurs de xylène (composition non spécifiée) pendant 4 semaines (Morvai *et al.*, 1987). Par contre, après un examen histopathologique du cœur, aucun effet défavorable n'a été observé chez les rats et les chiens exposés pendant 10 à 13 semaines à 810 ppm (3 523,5 mg/m³) d'un mélange de xylène (Carpenter *et al.*, 1975). De même aucun effet cardiovasculaire défavorable n'a été observé chez les rats, les cobayes, les chiens et les singes exposés à 78 ppm (339,3 mg/m³) de *o*-xylène pendant 90 à 127 jours ou à une concentration de 780 ppm (3 393 mg/m³) de *o*-xylène pendant 6 semaines (Jenkins *et al.*, 1970). Une étude a montré que le xylène pouvait induire des troubles hématologiques. Le nombre de leucocytes est augmenté chez les rats et les chiens exposés à 780 ppm (3 393 mg/m³) de *o*-xylène pendant 6 semaines (Jenkins *et al.*, 1970). Généralement, aucun effet sur le poids des animaux exposés par inhalation au xylène n'est observé. Seule une étude a montré une diminution du poids de 12 % chez les rats exposés à 1 096 ppm (4 767,6 mg/m³) de xylène pendant un an (Tatrai *et al.*, 1981).

Par voie orale, les xylènes peuvent entraîner des troubles hépatiques, respiratoires, hématologiques, neurologiques, de faibles troubles rénaux et une perte de poids. Les effets hépatiques sont le plus souvent rencontrés. En effet, l'administration d'un mélange de xylènes à des rats pendant 90 jours entraîne une augmentation du poids du foie chez les rats mâles pour des doses de 150 mg/kg/jour et chez les rats femelles pour

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

des doses de 750 mg/kg/jour (Condie *et al.*, 1988). Aucun changement n'a été observé lors de l'examen histopathologique des foies des rats exposés.

Par contre, une augmentation du taux des transaminases sériques a été constatée pour des doses de 750 mg/kg/jour de xylène. L'équipe de Bowers *et al.*, (1982) a calculé un NOAEL de 10 mg/kg/jour pour des effets hépatiques induits par un mélange de xylènes chez le rat. Le *m*-xylène induit une augmentation du taux de l'alanine transférase dans le sérum chez les rats après une exposition par voie orale à 800 mg/kg/jour de *m*-xylène pendant 3 semaines (Elovaara *et al.*, 1989). Par contre, l'administration de 800 mg/kg/jour de *m*-xylène ou de *p*-xylène chez les rats pendant 13 semaines n'induit aucun effet hépatique défavorable (Wolfe, 1988a, 1988b). Des souris ayant ingéré 200 mg/kg/jour de xylène, 5 jours par semaine pendant 13 semaines présentent des difficultés à respirer (NTP, 1986). Il a été également noté que le nombre de cytochromes P-450 pulmonaires diminuait chez les rats ayant été exposés, par gavage, à 800 mg/kg/jour de xylène, 5 jours par semaine pendant 3 semaines (Elovaara *et al.*, 1989). Ce dernier résultat suggère un effet toxique direct du xylène sur les poumons et a permis de calculer un LOAEL de 800 mg/kg/jour pour les effets pulmonaires induits par les xylènes chez le rat.

L'inactivation de certaines enzymes pulmonaires résulterait de la formation du méthylbenzaldéhyde, métabolite toxique du xylène (Carlone et Fouts, 1974 ; Patel *et al.*, 1978 ; Smith *et al.*, 1982). La formation de ce métabolite n'a pas été confirmée chez l'homme. L'examen histologique des poumons des rats et des souris ayant été exposés par voie orale pendant 13 semaines à 100 mg/kg/jour de xylène pour les rats et à 200 mg/kg/jour de xylène pour les souris, ou pendant 2 ans à des doses de 500 mg/kg/jour de xylène pour les rats ou à 100 mg/kg/jour de xylène pour les souris, ne montre aucun effet défavorable du xylène sur les poumons (NTP, 1986). De même, l'examen histopathologique des poumons ne révèle aucune anomalie chez les rats exposés à 800 mg/kg/jour de *p*-xylène ou de *m*-xylène pendant 13 semaines (Wolfe, 1988a, 1988b). L'exposition par voie orale à 1 500 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes pendant 90 jours induit chez les rats une polyglobulie et une leucocytose moyenne ainsi qu'une augmentation du poids de la rate chez les rats femelles exposées (Condie *et al.*, 1988). Au contraire, aucun effet défavorable du xylène n'a été observé après un examen histopathologique de la moelle osseuse chez les rats et les souris exposés à 800 mg/kg/jour de *p*-xylène pendant 13 semaines (Wolfe, 1988a), chez les rats et les souris exposés respectivement à 1 000 mg/kg/jour et à 200 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes pendant 13 semaines (NTP, 1986) et chez les rats et les souris respectivement exposés à des doses de 500 mg/kg/jour et de 1 000 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes pendant 2 ans (NTP, 1986). La majorité des études ne montre aucun effet défavorable du xylène à moyen terme ou à long terme sur les reins (NTP, 1986). Cependant, une augmentation de la hyalinisation (transformation des cellules et des autres éléments de tissu conjonctif en une substance hyaline) a été observée chez les rats mâles exposés à 150 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes pendant 90 jours ainsi

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

qu'une augmentation des néphropathies chroniques précoces chez les rats femelles exposés à 150 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes pendant 90 jours (Condie *et al.*, 1988). Un LOAEL de 150 mg/kg/jour a été calculé pour des effets toxiques rénaux induits par un mélange de xylènes chez le rat.

De plus, une augmentation du poids des reins a été constatée chez les rats mâles ayant été exposés à 750 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes pendant 90 jours, chez les rats femelles ayant été exposées à 1 500 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes pendant 90 jours (Condie *et al.*, 1988) et chez les rats exposés à 800 mg/kg/jour de *m*-xylène, 5 jours/semaine pendant 3 semaines (Elovaara *et al.*, 1989). En ce qui concerne le poids des animaux, une baisse de 16 % du poids des souris femelles exposées à 2 000 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes pendant 13 semaines a été observée. De même, l'exposition à 200 mg/kg/jour de *m*-xylène pendant 3 semaines induit une diminution du poids chez les rats mâles (Wolfe, 1988a). Concernant les atteintes neurologiques, les souris exposées à 2 000 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes présentent une faiblesse, une léthargie, des tremblements et une paralysie partielle jusqu'à 60 minutes après le début de l'exposition.

Après gavage de souris pendant 13 semaines avec 1 000 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes, une hyperréactivité chez les souris mâles et femelles a été observée pendant 5 à 30 minutes entre la 4^{ème} et la 13^{ème} semaine d'exposition (NTP, 1986). Enfin, une augmentation de l'agressivité a été également constatée chez les rats ayant été exposés à 1 500 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes pendant 90 jours (Condie *et al.*, 1988).

Par voie cutanée, des irritations modérées ou importantes ainsi que des nécroses modérées ont été constatées chez les lapins ayant été exposés par voie cutanée à du xylène non dilué (quantité inconnue) pendant 2 à 4 semaines (Wolf *et al.*, 1956).

Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
Mélange de Xylènes	Inhalation (voie principale)	62-64 %	ND*	SNC*, foie,sang, poumons	Peau, rate, rein
	Ingestion	ND*	ND*	Aucun	
	Cutanée	50- 160 µg par minute	ND*	Yeux, SNC, peau, foie	

o-, m-, p-XYLENES ET LEURS MELANGES

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
<i>m</i> -xylène		59-64 %			
	Inhalation (voie principale)	ND*	ND*	SNC*	
	Ingestion	50-160 µg/cm ² par min	ND*		
	Cutanée	ou 0,01 µg/cm ² par min	ND*		
<i>o</i> -xylène	Inhalation (voie principale)	62-64 %	ND*	SNC*, foie	Sang
	Ingestion	ND*	ND*		
	Cutanée	50-160 µg/cm ² par min	0,103 µg/m ³		
<i>p</i> -xylène	Inhalation (voie principale)	ND*	ND*	ND*	ND*
	Ingestion	ND*	ND*	ND*	ND*
	Cutanée	50-11 160 µg/cm ² par min	ND*	ND*	ND*

*ND = Non déterminé

•SNC = Système Nerveau Central

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

3.3.2 Effets cancérigènes

- Classification

L'Union Européenne

Non classé par l'Union Européenne (JOCE, 1998).

CIRC - IARC

Groupe 3 : l'agent ne peut être classé pour sa cancérogénicité pour l'homme (IARC, 1989).

US EPA (IRIS)

Classe D : substance non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (US EPA (IRIS), 1987).

- Études principales

- Études chez l'homme

Les données concernant l'effet cancérigène du xylène par voie pulmonaire chez l'homme proviennent d'études réalisées lors d'accidents du travail. Ces études ont regardé la possible relation entre l'exposition au xylène et le développement des leucémies (Arp *et al.*, 1983 ; Wilcosky *et al.*, 1984). Du fait du faible nombre d'individus exposés et du manque d'information concernant la composition et la concentration du xylène inhalé, aucune conclusion définitive n'a pu être établie concernant l'effet cancérigène du xylène.

Aucune donnée concernant l'effet cancérigène du xylène par voie orale ou par voie cutanée n'est disponible chez l'homme.

- Études chez l'animal

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet cancérigène du xylène par voie pulmonaire chez l'animal.

De nombreuses études ont tenté d'évaluer l'effet cancérigène d'un mélange de xylènes par voie orale chez l'animal. Malheureusement, l'interprétation de certaines de ces études a été compromise par un taux de mortalité important parmi les rats exposés et par des données et des analyses statistiques insuffisantes (Maltoni *et al.*, 1983, 1985). Une néoplasie a été toutefois observée chez des rats ayant été gavés avec 0 ou 500 mg/kg/jour de xylène (nature non spécifiée), 4 à 5 jours par semaine pendant 104 semaines. Mais, la localisation de cette néoplasie n'a pas été spécifiée. Du fait de ces

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

données trop limitées, aucune conclusion n'a pu être établie quant à l'effet cancérigène du xylène par voie orale chez l'animal.

Par voie cutanée, il a été montré que l'application de xylènes (pureté et concentration inconnues) sur la peau des rats pendant 25 semaines n'induisait aucune augmentation des tumeurs cutanées et n'augmentait pas le nombre de tumeurs induites par le benzo[a]pyrène (Berenblum, 1941). Deux autres études ont montré que l'application cutanée de xylènes augmentait le nombre de tumeurs si cette application était combinée avec une irradiation aux ultra violet (initiation), avec de l'huile de croton (promotion) (Pound, 1970) ou avec de l'uréthane (initiation) (Pound et Withers, 1963). Ces données suggèrent que le xylène peut être un promoteur du cancer de la peau et pourrait agir comme un initiateur ou un cocarcinogène.

Caractère génotoxique : le xylène et ses isomères ont été examinés par l'Union Européenne mais n'ont pas été classés (JOCE, 1998). Les études réalisées chez l'homme et chez les animaux ainsi que les études *in vitro* ont montré que le xylène n'aurait pas d'effet génotoxique.

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

Classification par l'Union européenne : non classé (JOCE, 2004)

- **Études chez l'homme**

Chez l'homme, l'effet du xylène sur la reproduction est difficile à déterminer du fait du nombre limité de données. Une étude a cependant montré une augmentation du taux d'avortements spontanés parmi 37 femmes travaillant dans des laboratoires d'histopathologie et ayant inhalé du xylène et une solution aqueuse de formaldéhyde (Taskinen *et al.*, 1994). Mais la contribution du xylène sur la reproduction n'a pas pu être évaluée à cause de la présence de différents agents chimiques tel que le formaldéhyde. Il a été également constaté une augmentation des avortements spontanés parmi les épouses de salariés ayant été exposées à des vapeurs de xylène et à d'autres solvants (Taskinen *et al.*, 1989). De même que pour l'étude précédente, aucune conclusion n'a pu être établie puisque les salariés ont été exposés à un mélange de gaz et que le nombre de travailleurs exposés était limité. Certaines études chez l'homme suggèrent une relation possible entre l'exposition par voie pulmonaire au xylène et un défaut au niveau du développement.

Mais dans ces études, les individus ont été exposés à plusieurs agents chimiques et le nombre d'individus exposés est limité (Holmberg et Nurminen, 1980 ; Kucera, 1968 ; Windham *et al.*, 1991). Cela rend difficile toute interprétation quant à l'effet exact du xylène sur le développement humain.

Aucune étude concernant l'effet du xylène par voie orale sur la reproduction et le développement n'est disponible chez l'homme.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Chez l'homme, aucune donnée ne traite de l'effet du xylène par voie cutanée sur la reproduction. De plus, il est difficile de donner une corrélation entre les anomalies du développement et l'exposition par voie cutanée au xylène car, dans de nombreuses études, les individus ont été exposés au xylène et à d'autres agents à la fois par voie cutanée et par voie pulmonaire (Holmberg et Nurminen, 1980 ; Kucera, 1968 ; Windham *et al.*, 1991).

- **Études chez l'animal**

Les résultats concernant les effets sur la reproduction d'une exposition chronique au xylène par voie pulmonaire sont contradictoires. L'exposition de rats Sprague-Dawley à 1 000 ppm (4 350 mg/m³) d'un mélange de xylènes pendant 61 jours n'induit aucune altération des testicules, des glandes accessoires ni du taux d'hormone mâle présente dans le sang des rats exposés (Nylen *et al.*, 1989). De même, l'exposition par voie pulmonaire de rats CFY pendant 8 jours, du 7^{ème} au 14^{ème} jour de gestation à 775 ppm (3 371,25 mg/m³) d'un mélange de xylènes induit une diminution de la fertilité des rats exposés (Balogh *et al.*, 1982).

Plusieurs études ont montré que l'exposition des animaux en gestation au xylène induisait chez les fœtus un retard de l'ossification, une résorption (perte de substance osseuse d'origine physiologique ou pathologique conduisant à une diminution de hauteur des procès alvéolaires et à une réduction de volume des crêtes gingivo-osseuses édentées), une hémorragie dans certains organes et une diminution de poids (Balogh *et al.*, 1982 ; Hass et Jacobsen, 1993 ; Hudak et Ungvary, 1978 ; Litton Bionetics, 1978, Mirkova *et al.*, 1983 ; Ungvary et Tatrai, 1985).

La concentration à laquelle les xylènes induisent des effets défavorables sur le développement dépendent du type d'isomère du xylène, de la composition du mélange de xylènes, du temps d'exposition, de l'espèce et de la race des animaux exposés. Chez le rat, l'étude de Mirkova *et al.* (1983) a montré que les effets sur le développement apparaissaient chez le fœtus après exposition de la mère à 12 ppm (52,2 mg/m³) à un mélange de xylènes pendant la gestation. Alors que l'équipe de Hass et Jakobsen, (1993) a montré une diminution de la fertilité chez les rats nés de mères ayant été exposées pendant la gestation à 200 ppm (870 mg/m³) d'un mélange de xylènes 6 heures par jour du 4^{ème} au 20^{ème} jours de gestation. Cette baisse de la fertilité a été mise en évidence après réalisation d'un test appelé « rotarod performance ». Un LOAEL de 200 ppm a été évalué pour la diminution de la fertilité chez les rats issus de mères exposées au xylène.

Après exposition par voie pulmonaire de rats, de souris et de lapins à l'*o*-xylène et au *p*-xylène du 7^{ème} au 14^{ème} jour de gestation, une diminution du poids et un retard dans le développement du squelette du fœtus furent observés (Ungvary et Tatrai, 1985 ; Ungvary *et al.*, 1980b, 1981). Par contre, l'équipe de Rosen *et al.* (1986) a exposé des

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

rats Sprague-Dawley à 3 500 ou à 7 012 mg/m³ de *p*-xylène du 7^{ème} au 16^{ème} jour de la gestation. Le nombre de rats nouveau-nés, leurs malformations ainsi que la toxicité maternelle furent étudiés et aucun effet néfaste sur le développement ni aucune toxicité maternelle ne furent observés.

Par voie orale, peu d'études concernant l'effet des xylènes sur la reproduction sont disponibles. Après exposition de rats à 1 000 mg/kg/jour ou de souris à 2 000 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes pendant 13 semaines, aucun effet néfaste sur la prostate, les testicules, les ovaires, l'utérus ou les glandes mammaires de ces animaux n'a été observé (NTP, 1986). De plus, aucun changement histopathologique des organes reproducteurs n'a été observé entre les animaux contrôles et les rats exposés à 500 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes ou les souris exposées à 1 000 mg/kg/jour à un mélange de xylènes pendant 103 semaines (NTP, 1986). De même, l'examen histopathologique des organes du système reproducteur réalisé chez les rats exposés à 800 mg/kg/jour de *m*-xylène ou de *p*-xylène est similaire à celui réalisé chez les rats contrôles (Wolfe, 1988a, 1988b). Par voie orale, une augmentation de fentes palatines et une diminution du poids du fœtus furent constatées après exposition des souris gestantes à des doses de 2 060 mg/kg/jour d'un mélange de xylènes du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation. Par contre, l'étude de Seidenberg *et al.* (1986) a montré que l'administration de 2 000 mg/kg/jour de *m*-xylène chez la souris n'induisait aucun effet toxique chez le fœtus. Compte tenu du peu de données, aucune conclusion ne peut être établie concernant une relation entre un effet néfaste sur le développement et l'exposition par voie orale au xylène.

Par voie cutanée, la seule étude disponible a montré que l'application cutanée de 200 mg/kg/jour de xylènes (concentrations et isomères non précisés) chez des rats femelles en gestation induisait une diminution de l'activité de la cholinestérase et du cytochrome dans le cerveau du fœtus et de la mère (Mirkova et Mikhailova, 1979).

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est établie à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

o-, m-, p-XYLENES ET LEURS MELANGES

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Xylènes totaux	ATSDR	Inhalation (aiguë)	100	MRL = 1 ppm (4,35 mg/m ³)	1995
		Inhalation (sub-chronique)	300	MRL = 0,7 ppm (3,04 mg/m ³)	1995
		Inhalation (chronique)	100	MRL = 0,1 ppm (0,435 mg/m ³)	1995
		Orale (sub-chronique)	1 000	MRL = 0,2 mg/kg/j	1995
p-Xylène		Orale (sub-aiguë)	100	MRL = 1 mg/kg/j	1995
m-Xylène		Orale (sub-chronique)	1 000	MRL = 0,6 mg/kg/j	1995
Xylènes totaux	ATSDR	Inhalation (aiguë)	30	Draft MRL = 2 ppm (8,7 mg/m ³)	2005
		Inhalation (sub-chronique)	90	Draft MRL = 0,6 ppm (2,61 mg/m ³)	2005
		Inhalation (chronique)	300	Draft MRL = 0,05 ppm (0,22 mg/m ³)	2005
Xylènes totaux		Orale (aiguë)	100	Draft MRL = 1 mg/kg/j	2005
		Orale (sub-chronique)	300	Draft MRL = 1 mg/kg/j	2005
		Orale (chronique)	300	Draft MRL = 0,6 mg/kg/j	2005
m-xylène	US EPA	Inhalation	300	RfC = 0,1 mg/m ³	2003
Xylènes totaux		Orale	1 000	RfD = 0,2 mg/kg/j	2003
o-xylène			Non mentionné	RfD = 6.10 ⁻² mg/kg/jour	1985
Xylènes totaux	OMS	Orale	1 000	DJT = 0,179 mg/kg	2004

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Non disponibles.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose pour une exposition de moins de 14 jours par voie pulmonaire un MRL de 1 ppm (4,35 mg/m³).

Cette valeur a été calculée à partir des résultats obtenus par Dudek *et al.* (1990) où 10 volontaires sains ont été exposés à un mélange de xylènes. Une exposition à 100 ppm (435 mg/m³) d'un mélange de xylènes pendant 4 heures augmente le temps de réaction chez les individus exposés.

Facteurs d'incertitude : - un facteur 100 est appliqué : un facteur 10 car la valeur utilisée est un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : 100 ppm x 1/100 = 1 ppm (4,35 mg/m³)

L'ATSDR propose pour une exposition de durée moyenne par voie pulmonaire à un mélange de xylènes un MRL de 0,7 ppm (3,04 mg/m³).

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Hass et Jakobsen (1993). Une réduction de la fertilité a été observée chez les rats nouveaux-nés dont les mères ont été exposées à 200 ppm (870 mg/m³) de xylène pendant 6 heures par jour du 4^{ème} au 20^{ème} jour de la gestation.

Facteurs d'incertitude : - un facteur 300 est appliqué : un facteur 10 car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 3 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : 200 ppm x 1/300 = 0,66 ppm (arrondi à 0,7 ppm (3,04 mg/m³))

L'ATSDR propose un MRL de 0,1 ppm (0,435 mg/m³) pour une exposition chronique par voie pulmonaire à un mélange de xylènes

Cette valeur a été calculée à partir d'un LOAEL de 14 ppm (60,9 mg/m³) obtenu pour un mélange de xylènes et pour des effets neurotoxiques tels que l'augmentation de l'anxiété, une difficulté à se concentrer, une perte de mémoire, une irritation du nez et des yeux, des vertiges et des maux de gorge chez les travailleurs (Uchida *et al.*, 1993).

Facteurs d'incertitude : - un facteur 100 est appliqué : un facteur 10 car la valeur utilisée est un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : 14 ppm x 1/100 = 0,14 ppm (arrondi à 0,1 ppm (0,435 mg/m³))

L'ATSDR propose un MRL de 0,2 mg/kg/j pour une exposition de durée moyenne par voie orale à un mélange de xylènes

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Cette valeur a été calculée à partir d'un LOAEL de 150 mg/kg/jour établie par Condie *et al.*, (1988) pour une toxicité rénale chez les rats induite par une exposition à un mélange de xylènes pendant 90 jours.

Facteurs d'incertitude : - un facteur 100 est appliqué : un facteur 10 car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $150 \text{ mg/kg/jour} \times 1/1\,000 = 0,15 \text{ mg/kg/jour}$ (arrondi à 0,2 mg/kg/jour)

L'ATSDR propose un MRL de 1 mg/kg/jour pour une exposition aiguë par voie orale au *p*-xylène

Cette valeur a été calculée à partir d'un NOAEL de 125 mg/kg/jour, évalué pour une altération de la vue chez les rats exposés au *p*-xylène (Dyer *et al.*, 1988).

Facteurs d'incertitude : - un facteur 100 est appliqué : un facteur 10 car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $125 \text{ mg/kg/jour} \times 1/100 = 1,25 \text{ mg/kg/jour}$ (arrondi à 1 mg/kg/jour)

L'ATSDR propose un MRL de 0,6 mg/kg/jour pour une exposition de durée intermédiaire au *m*-xylène

Cette valeur a été calculée à partir des résultats obtenus par Elovaara *et al.* (1989) qui ont établi un LOAEL de 800 mg/kg/jour pour une toxicité hépatique induite chez les rats exposés au *m*-xylène pendant 3 semaines et demie.

Facteur d'incertitude : - un facteur 100 est appliqué : un facteur 10 car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $800 \text{ mg/kg/jour} \times 1/1\,000 = 0,8 \text{ mg/kg/jour}$ (0,6 mg/kg/jour)

L'ATSDR propose pour une exposition aiguë par voie pulmonaire à un mélange de xylènes un MRL de 2 ppm (8,7 mg/m³) (Valeur issue d'un rapport« DRAFT », 2005).

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude chez 56 volontaires sains exposés à 50 ppm (217 mg/m³) de *m*-xylène pendant 2 heures (Ernstgard *et al.*, 2002). Des effets respiratoires de faible intensité sont mesurés chez les deux sexes à cette concentration ce qui permet de déterminer un LOAEL de 50 ppm (217 mg/m³).

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Facteurs d'incertitude : - un facteur 30 est appliqué : un facteur 3 car la valeur utilisée est un LOAEL et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $50 \text{ ppm} \times 1/30 = 1,66 \text{ ppm}$ (arrondi à 2 ppm (8,7 mg/m³))

L'ATSDR propose pour une exposition sub chronique par voie pulmonaire à un mélange de xylènes un MRL de 0,6 ppm (2,61 mg/m³) (Valeur issue d'un rapport« DRAFT », 2005).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat exposé par inhalation à 0, 50 ou 100 ppm de *m*-xylène durant 3 mois (6 h/j, 5 j/sem) (Korsak *et al.*, 1994). L'effet critique retenu est la coordination motrice. Pour cet effet, un NOAEL de 50 ppm (soit 217 mg/m³) a été retenu et a servi à établir une MRL de 0,6 ppm (2,61mg/m³).

Facteurs d'incertitude : un facteur 90 est appliqué : un facteur 3 car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $50 \text{ ppm} \times 1/90 = 0,55 \text{ ppm}$ (arrondi à 0,6 ppm (2,61 mg/m³))

L'ATSDR propose pour une exposition chronique par voie inhalation à un mélange de xylènes un MRL de 0,05 ppm (0,22 mg/m³) (Valeur issue d'un rapport« DRAFT », 2005).

Cette valeur a été calculée à partir d'un LOAEL de 14 ppm (61 mg/m³) obtenu pour un mélange de xylènes et pour des effets neurotoxiques tels que l'augmentation de l'anxiété, une difficulté à se concentrer, une perte de mémoire, une irritation du nez et des yeux, des vertiges et des maux de gorge chez des travailleurs (Uchida *et al.*, 1993).

Facteurs d'incertitude : - un facteur 300 est appliqué : un facteur 10 car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population et un autre facteur 3 pour tenir compte du manque d'étude évaluant les effets neurotoxiques lors d'exposition chronique.

Calcul : $14 \text{ ppm} \times 1/100 \times 1/3 = 0,047 \text{ ppm}$ (arrondi à 0,05 ppm (0,22 mg/m³))

L'ATSDR propose pour une exposition aiguë par voie orale à un mélange de xylènes un MRL de 1 mg/kg/j (Valeur issue d'un rapport« DRAFT », 2005).

Cette valeur a été calculée à partir d'un NOAEL de 125 mg/kg/jour, évalué pour une altération de la vue chez les rats exposés au *p*-xylène (Dyer *et al.*, 1988).

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

Facteurs d'incertitude : un facteur 100 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $125 \text{ mg/kg/jour} \times 1/100 = 1,25 \text{ mg/kg/jour}$ (arrondi à 1 mg/kg/jour)

L'ATSDR propose pour une exposition subchronique par voie orale à un mélange de xylènes un MRL de 1 mg/kg/j (Valeur issue d'un rapport« DRAFT », 2005).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale pratiquée chez le rat et la souris (NTP, 1986).

L'exposition aux xylènes est réalisée par gavage dans l'huile de maïs, 5 jours par semaine pendant 103 semaines, à des doses de 0, 250 ou 500 mg/kg (rat) et 0, 500 ou 1 000 mg/kg/j (souris). L'effet critique retenu est une hyperactivité observée entre la semaine 4 et 51. Pour cet effet, un NOAEL de 500 mg/kg/j est retenu ce qui correspond à un NOAEL ajusté de 360 mg/kg/j ($500 \times 5 \text{ j}/7 \text{ j}$).

Facteurs d'incertitude :- un facteur 300 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 3 pour tenir compte de l'absence de données sur la sensibilité neurologique.

Calcul : $360 \text{ mg/kg/jour} \times 1/100 \times 1/3 = 1,2 \text{ mg/kg/jour}$ (arrondi à 1 mg/kg/jour)

L'ATSDR propose pour une exposition chronique par voie orale à un mélange de xylènes un MRL de 0,6 mg/kg/j (Valeur issue d'un rapport« DRAFT », 2005).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale pratiquée chez le rat et la souris (NTP, 1986).

L'exposition aux xylènes est réalisée par gavage dans l'huile de maïs, 5 jours par semaine pendant 103 semaines, à des doses de 0, 250 ou 500 mg/kg (rat) et 0, 500 ou 1 000 mg/kg/j (souris). L'effet critique retenu est un raccourcissement de la survie. Pour cet effet, un NOAEL de 500 mg/kg/j est retenu. Cependant en l'absence de données histopathologique pour l'ensemble des organes le NOAEL de 250 mg/kg/j sera retenu ce qui correspond à un NOAEL ajusté de 179 mg/kg/j ($250 \times 5 \text{ j}/7 \text{ j}$).

Facteurs d'incertitude : - un facteur 300 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur de 3 pour tenir compte de l'absence de données sur la sensibilité neurologique.

Calcul : $179 \text{ mg/kg/jour} \times 1/100 \times 1/3 = 0,6 \text{ mg/kg/jour}$

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

L'US EPA (IRIS) propose une RfC de 0,1 mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation au *m*-xylène (2003)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat exposé par inhalation à 0, 50 ou 100 ppm de *m*-xylène durant 3 mois (6 h/j, 5 j/sem) (Korsak *et al.*, 1994). L'effet critique retenu est la coordination motrice. Pour cet effet, un NOAEL de 50 ppm (soit 217 mg/m³) a été retenu et a servi à établir une RfC de 0,1 mg/m³.

Facteurs d'incertitude : - un facteur arrondi à 300 est appliqué : un facteur 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur 3 pour l'extrapolation de données subchroniques à chroniques, et un facteur 3 car il n'existe pas d'étude de reproduction sur deux générations pour le xylène.

Calcul : $217 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ h/24} \times 5 \text{ j/7} \times 1/300 = 0,13 \text{ mg/m}^3$ (arrondi à 0,1)

L'US EPA (IRIS) propose une RfD de 0,2 mg/kg/jour pour une exposition chronique par voie orale à un mélange de xylènes (2003)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale pratiquée chez le rat et la souris (NTP, 1986).

L'exposition aux xylènes est réalisée par gavage dans l'huile de maïs, 5 jours par semaine pendant 103 semaines, à des doses de 0, 250 ou 500 mg/kg (rat) et 0, 500 ou 1 000 mg/kg/j (souris). L'effet critique retenu est la diminution pondérale. Pour cet effet, un NOAEL de 250 mg/kg/j est retenu.

Facteurs d'incertitude : - un facteur 1000. est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 10 pour le manque de données disponibles concernant les effets neurotoxiques du xylène.

Calcul : $250 \text{ mg/kg/j} \times 5 \text{ j/7} \times 1/1\,000 = 0,18 \text{ mg/kg/j}$ (arrondi à 0,2)

L'OMS propose une DJT de 179 µg/kg pour une exposition chronique par voie orale à un mélange de xylènes (2004).

Cette valeur est établie à partir de la même étude expérimentale (NTP, 1986) utilisée par l'US EPA pour établir la RfD de 2 mg/kg/j. L'exposition de rats aux xylènes est réalisée par gavage 5 jours par semaine pendant 105 semaines. L'effet critique retenu est la diminution pondérale. Pour cet effet, un NOAEL de 250 mg/kg/j est retenu.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Facteurs d'incertitude : un facteur de 1 000 est appliqué qui correspond à un facteur de 100 pour tenir compte des variations intra- et inter-espèces et un autre facteur de 10 pour tenir compte des limites du critère d'effet retenu.

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Xylènes totaux	Santé Canada	Inhalation	1 000	CA* = 0,18 mg/m ³	1991
		Orale	100	DJA = 1,5 mg/kg/j	1991
	RIVM	Inhalation	1 000	TCA = 0,87 mg/m ³	2001
		Orale	1 000	TDI = 0,15 mg/kg/j	2001
	OEHHA	Inhalation	30	REL = 0,7 mg/m ³	2003

* Valeur provisoire

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Non disponibles.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Santé Canada propose une CA provisoire de 0,18 mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation à un mélange de xylènes (1991).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat et le lapin exposés par inhalation à un mélange de xylènes durant la gestation (Ungvary et Tatrai, 1985). Chez la lapine, exposée en continu entre les jours 7 et 20 de la gestation à 500 mg/m³ de xylènes, des effets embryotoxiques modérés ont été observés, notamment un retard dans le développement du squelette et un retard pondéral. Chez la rate, exposée à 250 mg/m³ entre les jours 7 et 15 de la gestation, une toxicité fœtale et maternelle a été observée. C'est cette dernière valeur qui a été retenue pour l'établissement de la CA.

Facteurs d'incertitude : - un facteur de 1000 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOEL.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Calcul : $250 \text{ mg/m}^3 \times [(0,11 \text{ m}^3/\text{j})/0,35 \text{ kg}]^* \times [(12 \text{ m}^3/\text{j})/27 \text{ kg}]^{**} \times 1/1\,000 = 0,18 \text{ mg/m}^3$

* rapport du volume inhalatoire par le poids corporel moyen du rat.

** rapport du volume inhalatoire par le poids corporel moyen des enfants de 5 à 11 ans.

Santé Canada propose une DJA de 1,5 mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale à un mélange de xylènes (1991).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale de gavage chez le rat, exposé à un mélange de xylènes contenant 20 % d'éthylbenzène durant 90 jours (Condie *et al.*, 1988). Chez les animaux exposés à 750 mg/kg/j, une augmentation de l'agressivité, une augmentation du poids de la rate, une augmentation des transaminases sériques et du poids du foie ont été observées. Aucun effet n'a été noté chez les animaux exposés à 150 mg/kg/j (NOEL).

Facteurs d'incertitude : - un facteur 100 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $150 \text{ mg/kg/j} \times 1/100 = 1,5 \text{ mg/kg/j}$

Le RIVM propose une TCA de 0,87 mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation à un mélange de xylènes (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat exposé par inhalation à un mélange de xylènes durant la gestation (Hass et Jacobson, 1993). Pour une exposition des femelles à 870 mg/m³, des altérations comportementales ont été notées chez les petits, indiquant une toxicité sur le système nerveux central des fœtus.

Facteurs d'incertitude : - un facteur 1000 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOEL.

Calcul : $870 \text{ mg/m}^3 \times 1/1\,000 = 0,87 \text{ mg/m}^3$

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

Le RIVM propose une DJA de 0,15 mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale à un mélange de xylènes (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est établie à partir de la même étude que celle utilisée par Santé Canada pour l'établissement de sa DJA. Il s'agit d'une étude expérimentale de gavage chez le rat, exposé à un mélange de xylènes contenant 20 % d'éthylbenzène durant 90 jours (Condie *et al.*, 1988). Chez les animaux exposés à 750 mg/kg/j, une augmentation de

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

l'agressivité, une augmentation du poids de la rate, une augmentation des transaminases sériques et du poids du foie ont été observées. Aucun effet n'a été noté chez les animaux exposés à 150 mg/kg/j (NOEL).

Facteurs d'incertitude : - un facteur 1000 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population et un facteur 10 pour l'extrapolation d'une durée intermédiaire à chronique.

Calcul : $150 \text{ mg/kg/j} \times 1/1\,000 = 0,15 \text{ mg/kg/j}$

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

L'OEHHA propose un REL de $0,7 \text{ mg/m}^3$ pour une exposition chronique par inhalation à un mélange de xylènes (2003).

Cette valeur a été calculée à partir d'un LOAEL de 14,2 ppm obtenu pour un mélange de xylènes et pour des effets neurotoxiques tels que l'augmentation de l'anxiété, une difficulté à se concentrer, une perte de mémoire, une irritation du nez et des yeux, des vertiges et des maux de gorge chez des travailleurs (Uchida *et al.*, 1993).

Facteurs d'incertitude : - un facteur 30 est : un facteur 3 pour l'utilisation d'un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $14,2 \text{ ppm} \times 10/20 \times 5 \text{ j}/7 \times 1/30 = 0,2 \text{ ppm} = 0,7 \text{ mg/m}^3$

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)			Référence
			M ¹	P ²	O ³	
Algues	<i>Selenastrum capricornutum</i>	CE ₅₀ (72 h)	4,9	3,2	4,7	Galassi <i>et al.</i> , 1988
Micro-crustacés	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (48 h)	4,7	3,6	1,0	Galassi <i>et al.</i> , 1988
	<i>Crangon franciscorum</i>	CE ₅₀ (96 h)	3,7	1,7	1,3	Benville et Korn, 1977
Poissons	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	CE ₅₀ (96 h)	8,4	2,6	7,6	Galassi <i>et al.</i> , 1988

¹. m-xylène

². p-xylène

³. o-xylène

Algues

L'essai cité ci-dessus a été réalisé en système clos et les résultats sont basés sur des concentrations mesurées.

Micro-crustacés

L'essai sur *Daphnia magna* a été réalisé en système clos et les résultats sont basés sur des concentrations mesurées analytiquement.

L'essai sur *Crangon franciscorum* a été réalisé en système ouvert et statique (sans changement de milieu). Les concentrations ont été contrôlées analytiquement, mais les résultats ne sont pas basés sur ces mesures. Cet essai ne peut donc pas être validé.

Poissons

L'essai sur *Oncorhynchus mykiss* a été réalisé en système clos et les résultats sont basés sur des concentrations mesurées.

4.1.2 Organismes terrestres

Aucune information n'est disponible.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)			Référence
			M ¹	P ²	O ³	
Algues	<i>Selenastrum capricornutum</i>	NOEC (8 j)	0,7	0,9	1,0	Herman <i>et al.</i> , 1990

4.2.2 Organismes terrestres

Aucune information n'est disponible.

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Étiquetage - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Indication de danger : Xn

Phases de risques : R 10 - 20/21 - 38

Conseils de prudence : S 2 - 25

Limites de concentration

C ≥ 20 % Xn; R20/21-38

12,5 % ≤ C < 20 % Xn; R20/21

5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

France : Décret n°53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 1430 cat B - 2660 - 2661 - 2662 - 2940

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France

Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2190-191-03 "Indices biologiques d'exposition".

Air :

- Xylènes (tous isomères) : VME : 100 ppm (435 mg/m³)
VLE : 150 ppm (650 mg/m³)

Indices biologiques d'exposition :

- xylène : 1,5 mg/L dans le sang.
- acides méthylhippuriques : 1 500 mg/g de créatinine dans les urines.
- acide méthylhippurique (acide tolurique) : 2 000 mg/L dans les urines.

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France :

- Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.
Non concerné.

UE :

- Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).
Non concerné.

OMS

- Directives de qualité pour l'eau de boisson (2004)
Teneur : 500 µg/L

5.4.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n°2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils
Non concerné.

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné.

UE :

- Directive 1999/CE du Conseil du 22 avril 1999 relative à la fixation de valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote, les particules et le plomb dans l'air ambiant (CE, 1999).

Non concerné.

- Directive 2000/69/CE du 16 novembre 2000 concernant les valeurs limites pour le benzène et le monoxyde de carbone dans l'air ambiant (CE, 2000).

Non concerné.

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Non concerné.

OMS :

- Directives de qualité pour l'air (2000)

Non concerné.

5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence	Références
Sang	0,5-160 ng/litre (moyenne : 5,2 ng/litre) 10-20 ng/litre (<i>m</i> -xylène) 0,37 µg/litre (<i>m</i> - et <i>p</i> -xylène) ; 0,14 µg/litre (<i>o</i> -xylène) 683-853 ng/litre (<i>m</i> - et <i>p</i> -xylène) chez les contractuels non-fumeurs ; 629-809 ng/litre dans un environnement clérical non-fumeur.	Antoine <i>et al.</i> , 1986 Cramer <i>et al.</i> , 1988 Ashley <i>et al.</i> , 1992 Fustinoni <i>et al.</i> , 1995
Lait	Le xylène a été détecté dans le lait maternel mais il n'a pas été quantifié.	Pellizzari <i>et al.</i> , 1982

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).

Propositions de l'INERIS

5.5.1 Compartiment aquatique

En l'absence de résultats long terme sur poissons et daphnies pour les trois isomères, les résultats des tests d'écotoxicité aiguë seront utilisés pour dériver la PNEC_{EAU}. La Commission Européenne (CE, 1996) propose donc d'appliquer un facteur d'extrapolation de 1 000 sur la CE₅₀ de l'espèce la plus sensible. Cependant, il est probable que les trois isomères agissent par narcotisme non polaire donc un facteur d'extrapolation de 100 semble suffisant pour calculer la PNEC_{EAU}.

- **Le *m*-xylène**

Les micro-crustacés sont plus sensibles que les algues et les poissons.

Le *Crangon franciscorum* est plus sensible que la daphnie (*Daphnia magna*) mais l'essai n'a pu être validé. La CE₅₀ de l'essai daphnie sera donc utilisée.

D'où :

$$\text{PNEC}_{\text{EAU}} = 4,7/100 = 47 \text{ } \mu\text{g/L}$$

- **Le *p*-xylène**

Le *Crangon franciscorum* est l'espèce la plus sensible au *p*-xylène, mais comme l'essai n'a pu être validé, la CE₅₀ ne peut pas être utilisée pour calculer la PNEC. Les poissons et en particulier l'espèce *Oncorhynchus mykiss*, sont plus sensibles que les algues et les microcrustacés.

D'où :

$$\text{PNEC}_{\text{EAU}} = 2,6/100 = 26 \text{ } \mu\text{g/L}$$

- **L'*o*-xylène**

La daphnie (*Daphnia magna*) est l'espèce la plus sensible. D'où :

$$\text{PNEC}_{\text{EAU}} = 1,0/100 = 10 \text{ } \mu\text{g/L}$$

5.5.2 Compartiment sédimentaire

Aucun résultat n'est disponible sur les organismes benthiques. La PNEC_{SED} sera donc estimée par le calcul suivant :

$$\text{PNEC}_{\text{SED}} (\mu\text{g/kg poids humide}) (K_{\text{SED-eau}}/\text{RHO}_{\text{SED}}) \times \text{PNEC}_{\text{EAU}} \times 1\,000$$

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

- Le *m*-xylène

$PNEC_{EAU}$ = concentration prévue sans effet pour le compartiment aquatique
(valeur calculée 47 µg/L)

RHO_{SED} = densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : 1 300 kg/m³)

$K_{SED-EAU}$ = coefficient de partage entre les sédiments et l'eau (m³/m³)

$$= Feau_{SED} + Fsolid_{SED} \times Kp_{SED} \times RHO_{solid}$$

$$= 4,7 \text{ m}^3/\text{m}^3$$

$Feau_{SED}$: fraction d'eau dans les sédiments (défaut : 0,8 m³/m³)

$Fsolid_{SED}$: fraction solide dans les sédiments (défaut : 0,2 m³/m³)

Kp_{SED} : coefficient de partage solide-eau dans les sédiments (valeur calculée 7,8 L/kg d'après la Commission Européenne, 1996).

RHO_{solid} : densité de la phase solide (défaut 2,5 kg/L)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 170 \text{ µg/kg de poids frais} = 442 \text{ µg/kg de poids sec}$$

- Le *p*-xylène

$PNEC_{EAU}$ = concentration prévue sans effet pour le compartiment aquatique (valeur calculée 26 µg/L)

RHO_{SED} = densité des sédiments (humides)(valeur par défaut : 1 300 kg/m³)

$K_{SED-EAU}$ = coefficient de partage entre les sédiments et l'eau (m³/m³)

$$= Feau_{SED} + Fsolid_{SED} \times Kp_{SED} \times RHO_{solide}$$

$$= 8,7 \text{ m}^3/\text{m}^3$$

$Feau_{SED}$: fraction d'eau dans les sédiments (défaut : 0,8 m³/m³)

$Fsolid_{SED}$: fraction solide dans les sédiments (défaut : 0,2 m³/m³)

Kp_{SED} : coefficient de partage solide-eau dans les sédiments (valeur calculée 15,8 L/kg d'après la Commission Européenne (1996))

RHO_{solid} : densité de la phase solide (défaut 2,5 kg/L)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 174 \text{ µg/kg de poids frais} = 453 \text{ µg/kg de poids sec}$$

o-, m-, p-XYLENES ET LEURS MELANGES

- **L'*o*-xylène**

$PNEC_{EAU}$ = concentration prévue sans effet pour le compartiment aquatique (valeur calculée 10 µg/L)

RHO_{SED} = densité des sédiments (humides)(valeur par défaut: 1 300 kg/m³)

$K_{SED-EAU}$ = coefficient de partage entre les sédiments et l'eau (m³/m³)

$$= Feau_{SED} + Fsolid_{SED} \times Kp_{SED} \times RHO_{solide}$$

$$= 6,6 \text{ m}^3/\text{m}^3$$

$Feau_{SED}$: fraction d'eau dans les sédiments (défaut : 0,8 m³/m³)

$Fsolid_{SED}$: fraction solide dans les sédiments (défaut : 0,2 m³/m³)

Kp_{SED} : coefficient de partage solide-eau dans les sédiments [(valeur calculée 11,7 L/kg d'après la Commission Européenne (CE, 1996)]

RHO_{solide} : densité de la phase solide (défaut : 2,5 kg/L)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 51 \text{ µg/kg de poids frais} = 133 \text{ µg/kg de poids sec}$$

5.5.3 Compartiment terrestre

Aucun résultat n'est disponible sur les organismes terrestres. La $PNEC_{SOL}$ sera donc estimée par le calcul suivant :

$$PNEC_{SOL} \text{ (mg/kg sol humide)} = K_{solide-eau}/RHO_{solide} \times PNEC_{eau} \times 1\,000$$

- **Le *m*-xylène**

$PNEC_{EAU}$ = concentration prévue sans effet pour le compartiment aquatique (valeur calculée 47 µg/L)

RHO_{SOL} = densité du sol (humide)(valeur par défaut : 1 700 kg/m³)

$K_{SOL-EAU}$ = coefficient de partage sol eau (m³/m³)

$$= Fair_{SOL} \times K_{AIR-EAU} + Feau_{SOL} + Fsolid_{SOL} \times Kp_{SOL} \times RHO_{SOLID}$$

$$= 4,97 \text{ m}^3/\text{m}^3$$

$K_{AIR-EAU}$ = coefficient de partage entre l'air et l'eau [(valeur calculée 0,3 m³/m³ d'après la Commission Européenne (CE, 1996)]

o-, m-, p-XYLENES ET LEURS MELANGES

$F_{air_{SOL}}$: fraction d'air dans le sol (défaut : $0,2 \text{ m}^3/\text{m}^3$)

$F_{eau_{SOL}}$: fraction d'eau dans le sol (défaut : $0,2 \text{ m}^3/\text{m}^3$)

$F_{solid_{SOL}}$: fraction solide dans le sol (défaut : $0,6 \text{ m}^3/\text{m}^3$)

$K_{p_{SOL}}$: coefficient de partage solide-eau dans le sol [valeur calculée $3,14 \text{ L/kg}$ d'après la Commission Européenne (CE, 1996)]

RHO_{SOLID} : densité de la phase solide (défaut : $2,5 \text{ kg/L}$)

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 137 \text{ } \mu\text{g/kg de poids frais} = 154 \text{ } \mu\text{g/kg de poids sec}$$

- **Le *p*-xylène**

$PNEC_{EAU}$ = concentration prévue sans effet pour le compartiment aquatique (valeur calculée $26 \text{ } \mu\text{g/L}$)

RHO_{SOL} = densité du sol (humide) (valeur par défaut : $1\,700 \text{ kg/m}^3$)

$K_{SOL-EAU}$ = coefficient de partage sol eau (m^3/m^3)

$$\begin{aligned} &= F_{air_{SOL}} \times K_{AIR-EAU} + F_{eau_{SOL}} + F_{solid_{SOL}} \times K_{p_{SOL}} \times RHO_{SOLID} \\ &= 9,77 \text{ m}^3/\text{m}^3 \end{aligned}$$

$K_{AIR-EAU}$ = coefficient de partage entre l'air et l'eau (valeur calculée $0,3 \text{ m}^3/\text{m}^3$ d'après la Commission Européenne (CE, 1996))

$F_{air_{SOL}}$: fraction d'air dans le sol (défaut : $0,2 \text{ m}^3/\text{m}^3$)

$F_{eau_{SOL}}$: fraction d'eau dans le sol (défaut : $0,2 \text{ m}^3/\text{m}^3$)

$F_{solid_{SOL}}$: fraction solide dans le sol (défaut : $0,6 \text{ m}^3/\text{m}^3$)

$K_{p_{SOL}}$: coefficient de partage solide-eau dans le sol (valeur calculée $6,34 \text{ L/kg}$ d'après la Commission Européenne (CE, 1996))

RHO_{SOLID} : densité de la phase solide (défaut : $2,5 \text{ kg/L}$)

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 149 \text{ } \mu\text{g/kg de poids frais} = 168 \text{ } \mu\text{g/kg de poids sec}$$

- **L'*o*-xylène**

$PNEC_{EAU}$ = concentration prévue sans effet pour le compartiment aquatique (valeur calculée $10 \mu\text{g/L}$)

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

RHO_{SOL} = densité du sol (humide) (valeur par défaut : 1 700 kg/m³)

$K_{SOL-EAU}$ = coefficient de partage sol eau (m³/m³)

$$= Fair_{SOL} \times K_{AIR-EAU} + Feau_{SOL} + Fsolid_{SOL} \times Kp_{SOL} \times RHO_{SOLID}$$

$$= 7,28 \text{ m}^3/\text{m}^3$$

$K_{AIR-EAU}$ = coefficient de partage entre l'air et l'eau (valeur calculée 0,2 m³/m³ d'après la Commission Européenne (CE, 1996))

$Fair_{SOL}$: fraction d'air dans le sol (défaut : 0,2 m³/m³)

$Feau_{SOL}$: fraction d'eau dans le sol (défaut : 0,2 m³/m³)

$Fsolid_{SOL}$: fraction solide dans le sol (défaut : 0,6 m³/m³)

Kp_{SOL} : coefficient de partage solide-eau dans le sol (valeur calculée 4,68 L/kg d'après la Commission Européenne (CE, 1996))

RHO_{SOLID} : densité de la phase solide (défaut : 2,5 kg/L)

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 42,7 \text{ } \mu\text{g/kg de poids frais} = 48,2 \text{ } \mu\text{g/kg de poids sec}$$

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Familles de substances

Composés Organiques Volatils (COV), et plus précisément Aromatiques monocycliques (BTEX ou Benzène, Toluène, Éthylbenzène, Xylènes).

Pour une même formule chimique, trois isomères de position existent : l'ortho-xylène (appellation IUPAC : 1,2-diméthylbenzène), le para-xylène (appellation IUPAC : 1,4-diméthylbenzène) et le méta-xylène (appellation IUPAC : 1,3-diméthylbenzène).

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

- **Prélèvement**

Prélèvement en flacon scellé : au moment du prélèvement, bien rincer le flacon avec l'eau à analyser et prélever au moins deux échantillons. L'emploi de flacon scellé et

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

ambré type pénicilline est fortement conseillé. Lors du transport, éviter les brusques variations de température. L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais et les échantillons maintenus à l'obscurité, dans une enceinte à 4 °C jusqu'à l'analyse.

- **Extraction**

Deux grandes voies de préparation sont rencontrées :

- L'extraction des BTEX à l'aide d'un solvant apolaire judicieusement choisi en fonction des conditions analytiques mises en œuvre ;
- Le déplacement des xylènes et autres BTEX de la phase aqueuse vers la phase gazeuse, soit par élévation de température à volume constant (technique appelée « headspace statique »), soit par dégazage à l'aide d'un courant de gaz inerte, azote ou hélium, avec ou sans élévation de température, suivi d'un piégeage par adsorption ou cryofocalisation (technique appelée « purge and trap »).

- **Dosage**

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait en deux temps : premier temps, séparation des composés par un système de chromatographie en phase gazeuse et deuxième temps, quantification après détection par un des détecteurs FID, PID ou SM (spécificité croissante). Pour le système de chromatographie, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente. Il convient également d'adapter les conditions de chromatographie au niveau de spécificité demandé : en effet, des conditions chromatographiques très spécifiques sont nécessaires à la séparation des isomères ortho et para.

6.2.2 Air

- **Prélèvement**

Prélèvement dynamique sur tube de charbon actif : Avant l'échantillonnage, étalonnage de chaque pompe de prélèvement avec un tube de charbon actif représentatif en ligne. Enlever les extrémités du tube de charbon actif et fixer le tube de charbon actif à la pompe de prélèvement avec un flexible. Le tube de charbon actif est constitué de deux zones de charbon actif de granulométries respectives 20/40 mesh (100 mg / 50 mg). Le débit est réglé entre 0,01 et 0,2 L/min pour un volume de prélèvement conseillé entre 1 et 8 litres, dont la durée sera adaptée en conséquence.

Prélèvement passif sur tube de charbon actif : La durée d'exposition est de 4 heures pour une concentration estimée entre 50 et 2 500 mg/m³ avec un minimum de 15 min pour les fortes concentrations. Pour une concentration inférieure à 75 mg/m³, la durée d'exposition recommandée est de 8 heures.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

- **Extraction**

Traiter séparément les deux zones du tube de charbon actif.

Désorption des xylènes par voie chimique au moyen de disulfure de carbone, sous agitation pendant environ 30 minutes et ce pour chaque zone, et en utilisant si possible un étalon interne.

- **Dosage**

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système de chromatographie en phase gazeuse et dans un deuxième temps dosage après détection par un des détecteurs FID, PID ou SM (spécificité croissante). Pour le système de chromatographie, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente. Il convient également d'adapter les conditions de chromatographie au niveau de spécificité demandé : en effet, des conditions chromatographiques très spécifiques sont nécessaires à la séparation des isomères ortho et para.

6.2.3 Sols

- **Prélèvement**

Prélèvement en flacon scellé : au moment du prélèvement, prélever au moins deux échantillons. L'emploi de flacon scellé et ambré type pénicilline est fortement conseillé. Lors du transport, éviter les brusques variations de température. L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais et les échantillons maintenus à l'obscurité, dans une enceinte à 4 °C jusqu'à l'analyse.

- **Extraction**

Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est mis en suspension dans de l'eau contenant des étalons internes ; l'ensemble est chauffé. Un balayage de gaz inerte au sein de la solution entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés sur un adsorbant solide (par exemple Tenax®, ou Carbotrap® à base de carbone graphitisé). Les COV (dont les xylènes) sont ensuite désorbés thermiquement du tube et entraînés par un flux connu de gaz inerte vers la colonne chromatographique.

Concentrations supérieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est extrait par un solvant polaire (du méthanol par exemple). Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. On analyse ensuite cette solution aqueuse en headspace, en purge and trap ou autre technique.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

- **Dosage**

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système de chromatographie en phase gazeuse et dans un deuxième temps dosage après détection par un des détecteurs FID, PID ou SM (spécificité croissante). Pour le système de chromatographie, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction de la matrice présente. Il convient également d'adapter les conditions de chromatographie au niveau de spécificité demandé : en effet, des conditions chromatographiques très spécifiques sont nécessaires à la séparation des isomères ortho et para.

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Présentation des méthodes

A / NF ISO 15009 (février 2003) : Qualité du sol - Détermination par chromatographie en phase gazeuse des teneurs en hydrocarbures aromatiques volatils, en naphthalène et en hydrocarbures halogénés volatils - Méthode de purge et de piègeage avec désorption thermique.

- **Domaine d'application**

La norme internationale s'applique à tous les types de sols. La limite inférieure de détermination dépend du matériel utilisé et de la qualité du méthanol utilisé pour l'extraction de l'échantillon de sol. Dans les conditions spécifiées de la norme, la limite inférieure de détermination de xylènes est de 0,1 mg/kg.

- **Principe**

Les échantillons pour essai sont prélevés sur un échantillon de sol brut provenant du terrain, sans traitement préalable.

L'échantillon pour essai est extrait par du méthanol, une partie de l'extrait méthanolique est placée dans un récipient de purge rempli d'eau. Les composés volatils dont les xylènes sont entraînés avec de l'azote ou de l'hélium et adsorbés par un agent d'adsorption approprié (Tenax® par exemple). Les composés adsorbés sont désorbés thermiquement puis dirigés vers le CG par le gaz vecteur. Les différents composés sont ensuite séparés à l'aide d'une colonne capillaire de faible polarité. Les xylènes seront dosés par un détecteur à ionisation de flamme (FID).

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

- **Interférences**

Une contamination par l'atmosphère du laboratoire peut se produire, il est donc préférable d'effectuer la détermination dans un local en légère surpression et de ne pas utiliser de solutés contenant des xylènes dans ce local.

B / XP X 31- 612 (1997) : Qualité du sol - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Mesures *in situ* des COV dans les gaz du sol et du sous-sol d'un site

- **Domaine d'application**

Le document décrit deux méthodes de dosage des COV (dont les xylènes) prélevés en direct dans les gaz du sol et du sous-sol d'un site. La détermination d'un indice global COV peut-être effectuée à l'aide de deux types de détecteurs : le détecteur à ionisation de flamme (FID) ou le détecteur à photo-ionisation (PID).

Ces méthodes semi-quantitatives ont pour but de fournir une évaluation de la répartition spatiale des COV dans la zone non saturée du sol et du sous-sol.

- **Principe**

Détecteur FID : Les gaz prélevés *in situ* à l'aide d'une pompe sont acheminés vers une cellule où ils s'ionisent sous l'action d'un brûleur alimenté par de l'hydrogène ou un mélange H₂/He en présence d'O₂ ou d'air. Pour un échantillon donné, l'intensité du courant d'ionisation produit est proportionnelle à la quantité d'ions formés.

Détecteur PID : Les gaz prélevés *in situ* à l'aide d'une pompe sont acheminés vers une chambre de mesure où ils sont ionisés par le flux d'énergie d'une lampe (10 eV). Les ions produits génèrent un courant électrique mesurable.

- **Interférences**

Un certain nombre de facteurs peuvent perturber les mesures effectuées avec l'un ou l'autre des détecteurs. Les principaux sont :

- Pour le PID : l'humidité du gaz qui entraîne une diminution du signal, et les poussières qui affectent la réponse en absorbant la lumière UV et en réduisant l'énergie émise. Le PID subit les interférences des autres composés non aromatiques ;
- Pour le FID : le taux d'oxygène du gaz est important. Sa diminution entraîne une diminution du signal, voire une extinction de la flamme (O₂ < 15 %) ;

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

- Pour les deux détecteurs : les ondes électromagnétiques, les fortes concentrations, les variations de débit du gaz prélevé entraînent une instabilité de la réponse ; le taux d'humidité du sol influence la teneur en phase gazeuse des COV.

C / XP X 31- 613 (1997) : Qualité des sols - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Prélèvement dynamique des gaz dans les sols en vue d'un criblage de terrain.

- **Domaine d'application**

Cette norme présente les différentes méthodes de prélèvement de gaz qui peuvent être mises en œuvre lors d'un criblage de terrain. Les échantillons peuvent être traités sur place en ligne ou prélevés pour analyse en laboratoire. Les méthodes ne concernent que les mesures de gaz à faible profondeur (< 3 mètres), dans des sols à perméabilité moyenne (10^{-5} m/s) et en zone non saturée. Elles sont également limitées par la résistance du milieu à l'enfoncement de la canne de prélèvement et la perméabilité du sol. Les méthodes permettent de détecter et de délimiter une zone polluée et n'ont qu'un caractère semi-quantitatif.

- **Principe**

Une fois la canne enfoncée à la profondeur désirée, elle est reliée à un système de pompage par l'intermédiaire d'un tube inerte.

L'opération comprendra les trois étapes suivantes :

- Purge pour éliminer l'air ambiant du système de prélèvement. Le pompage de cinq fois son volume est recommandé avant la mesure ou le prélèvement,
- Prélèvement des gaz :
 - par connexion à la canne d'un tube inerte (ce qui permet une mesure immédiate en continu),
 - par une seringue volumétrique étanche au gaz à travers un septum ou un tube inerte placé sur le circuit (ce qui permet une analyse sur site à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse),
 - par aspiration d'un volume connu de gaz à travers un tube d'adsorption (ce qui permet une analyse immédiate ou ultérieure),
 - par collecte des gaz du sol dans des conteneurs souples et rigides (ce qui permet une analyse ultérieure de contrôle),
- Nettoyage du système à chaque fois que la canne est retirée du sol.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

- **Interférences**

Les conditions climatiques et météorologiques ont une grande influence sur les gaz des sols. En effet, les mesures ne sont pas recommandées dans certaines conditions climatiques comme par exemple les périodes de gel ou de fortes pluies.

D / NF ISO 11423-1 (1997) - Qualité de l'eau - Détermination du benzène et de certains dérivés benzéniques. Partie 1 : Méthode par chromatographie en phase gazeuse de l'espace de tête.

- **Domaine d'application**

Cette méthode s'adresse aux laboratoires ayant à doser certains dérivés benzéniques, dont les xylènes, dans la plupart des types d'eaux ; elle est susceptible de servir de référence dans la réglementation française relative à la qualité des eaux. Elle est applicable à la détermination des xylènes dans des échantillons homogènes d'eau et d'eau résiduaire à des concentrations supérieures à 2 µg/L.

- **Principe**

Un volume déterminé d'échantillon d'eau non filtrée est chauffé dans un flacon à septum étanche au gaz.

Lorsque l'équilibre entre les phases gazeuse et liquide est atteint, une fraction aliquote de la phase gazeuse est transférée dans un chromatographe en phase gazeuse. Le benzène et ses dérivés benzéniques dont les xylènes doivent être identifiés avec certitude. Dans le cas de détection de type PID ou FID, il est nécessaire d'avoir recours à deux colonnes de polarité différentes. Un autre moyen de confirmation est le couplage CG/SM.

- **Interférences**

Des pertes de BTEX peuvent se produire pendant l'échantillonnage, le transport, le stockage et la préparation des échantillons en raison de l'évaporation et de l'entraînement gazeux. Des composés organiques volatils de l'air ambiant peuvent contaminer les échantillons d'eau et l'eau utilisée pour les essais à blanc, ce qui entraîne respectivement des limites de détection élevées et des valeurs de blanc élevées.

Il convient que les échantillons ne soient pas en contact avec des matières plastiques pour éviter les erreurs dues à la sorption ou la désorption de constituants.

La méthode d'espace de tête permet de limiter les interférences dues aux matières en suspension ou aux émulsifiants. Cependant, la présence de solvant peut modifier

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

l'équilibre normal avec la phase gazeuse, et la présence d'une seconde phase liquide empêche l'utilisation de la méthode d'espace de tête.

E / ISO 11423-2 (1997) - Qualité de l'eau - Détermination du benzène et de certains dérivés benzéniques. Partie 2 : Méthode par chromatographie en phase gazeuse après extraction.

- **Domaine d'application**

Cette méthode s'adresse aux laboratoires ayant à doser certains dérivés benzéniques, dont les xylènes, dans la plupart des types d'eaux ; elle est susceptible de servir de référence dans la réglementation française relative à la qualité des eaux. Elle est applicable à la détermination des xylènes dans des échantillons homogènes d'eau et d'eau résiduaire à des concentrations supérieures à 5 µg/L.

- **Principe**

S'adressant à tout type d'eau, cette méthode est mise en œuvre sur l'échantillon non filtré. Un volume déterminé d'échantillon d'eau non filtrée est extrait à l'aide d'un solvant apolaire, puis une fraction aliquote de la phase organique est analysée à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse. Les xylènes, parmi les dérivés benzéniques, doivent être identifiés avec certitude. Dans le cas de détection de type PID ou FID, il est nécessaire d'avoir recours à deux colonnes de polarité différentes. Un autre moyen de confirmation est le couplage CG/SM.

- **Interférences**

Des pertes de BTEX peuvent se produire pendant l'échantillonnage, le transport, le stockage et la préparation des échantillons en raison de l'évaporation et de l'entraînement gazeux. Des composés organiques volatils de l'air ambiant peuvent contaminer les échantillons d'eau et l'eau utilisée pour les essais à blanc, ce qui entraîne respectivement des limites de détection élevées et des valeurs de blanc élevées.

Il convient que les échantillons ne soient pas en contact avec des matières plastiques pour éviter les erreurs dues à la sorption ou la désorption de constituants.

La présence de composés émulsifiants peut affecter l'extraction.

La présence d'autres hydrocarbures peut entraver la quantification.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

F / NIOSH 2549 (1996) - Composés organiques volatils (Screening).

- **Domaine d'application**

Cette méthode permet de réaliser la caractérisation de l'environnement gazeux contenant des composés organiques volatils. L'échantillonnage se fait sur supports solides à base de carbone graphitisé et de Carbosieve® ; elle permet d'identifier une large gamme de composés organiques.

- **Principe**

A l'aide d'une pompe, un volume connu d'air est prélevé à travers un tube adsorbant (Carbotrap®) ; pour un balayage de l'ensemble des composés organiques volatils, la pompe est réglée entre 0,01 et 0,05 L/min et on prélève 6 L. Les vapeurs organiques sont adsorbées sur le support. Le tube est désorbé thermiquement sous un courant de gaz inerte qui est introduit dans l'appareillage de chromatographie en phase gazeuse pour être analysé par spectrométrie de masse après séparation des composés.

- **Interférences**

La présence d'eau dans le tube perturbe à la fois le piégeage et la désorption des composés organiques volatils.

G / NIOSH 1501 (1994) - Hydrocarbures aromatiques.

- **Domaine d'application**

Cette méthode permet de déterminer les hydrocarbures aromatiques en général. La méthode NIOSH 1500 permet à la fois de déterminer les hydrocarbures aromatiques et les alcanes de moins de 10 atomes de carbone.

- **Principe**

A l'aide d'une pompe, un volume connu d'air est prélevé à travers un tube en verre rempli de charbon actif. Les vapeurs organiques sont adsorbées sur le charbon puis désorbées par du disulfure de carbone. La solution est analysée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme.

- **Interférences**

La présence d'eau dans le tube perturbe à la fois le piégeage et la désorption des composés organiques volatils. Dans le cas d'un taux d'humidité important, le volume d'air prélevé peut être réduit de 50 %. Les alcanes et les composés organiques polaires

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

tels que les cétones, les alcools, les éthers et les éthers de glycols peuvent perturber l'analyse, il faut alors utiliser une colonne moins polaire.

H / NF X 43-267 (juillet 2004). Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques - Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant (remplace NF X 43-251).

- **Domaine d'application**

Cette méthode peut être utilisée pour la vérification du respect des VLE et VME recommandées par le ministère chargé du travail. Établie pour des substances de pureté analytique usuelle pour chromatographie, la méthode devra faire l'objet de vérifications et d'adaptation pour l'étude d'expositions réelles, en particulier dans les cas d'atmosphères complexes, de niveaux très faibles de concentration, de substances particulièrement volatiles (par exemples gazeuses à la température ordinaire) ou d'hygrométrie élevée.

Dans tous les cas, la capacité de fixation des supports doit être vérifiée (Kt).

La méthode ne convient pas au suivi en temps réel de l'évolution d'une pollution, elle fournit, quand elle est applicable, une valeur moyenne de concentration sur le temps de prélèvement.

- **Principe**

Un volume d'air est aspiré au travers d'un ou plusieurs tubes adsorbants appropriés sélectionnés suivant le mélange de composés organiques volatils à analyser. Ceux-ci, retenus sur l'adsorbant, sont désorbés au laboratoire à l'aide d'un solvant organique. Cette solution est analysée à l'aide d'un appareil de chromatographie en phase gazeuse ou de chromatographie liquide haute performance.

La quantité fixée sur support est rapportée au volume d'air prélevé pour établir la concentration de l'air échantillonné en polluant.

- **Interférences**

La capacité globale de fixation du support décroît avec la concentration en polluant, l'humidité et la présence d'autres composés.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

I / EPA 5030A (1992): Purge and Trap

- **Domaine d'application**

La méthode permet de déterminer les composés organiques volatils (dont les xylènes) dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux solvants usés, aux huiles usées, aux sols, aux sédiments. La méthode EPA 5030A peut être utilisée pour la plupart des composés organiques volatils qui ont un point d'ébullition inférieur à 200 °C et sont insolubles ou légèrement solubles dans l'eau.

Les composés volatils solubles dans l'eau peuvent être inclus dans cette technique analytique, toutefois, les limites de quantification (par GC ou GC/MS) sont approximativement 10 fois plus élevées.

La méthode décrit la préparation de l'échantillon (matrice liquide ou solide) et l'extraction pour l'analyse des organo-volatils (dont les xylènes) par purge and trap. La détection peut être effectuée selon les diverses méthodes US EPA suivantes : **EPA 8021B (1996)** « *Dosage des composés aromatiques et halogénés volatils par chromatographie en phase gazeuse* », **EPA 8260A (1994)** « *Dosage des composés organiques volatils par chromatographie gaz couplée à la spectrométrie de masse avec colonne capillaire* ».

Pour les xylènes, dans les échantillons d'eau de surface, la limite de quantification par la méthode de dosage **EPA 8021B** est de 1 µg/L et la limite estimée de quantification par la méthode **EPA 8260A** est de 5 µg /L.

La limite de quantification pour les xylènes selon la méthode **EPA 8021B** est de 1 µg /kg pour les sols et sédiments.

La limite estimée de quantification par la méthode **EPA 8260A** pour un composé individuel (par exemple chaque isomère de xylène) est de 5 µg/kg pour les sols ou sédiments humides.

Dans les déchets humides, la limite de quantification des xylènes est de 0,1 mg/kg selon la méthode **EPA 8021A** et de 0, 5 mg/kg selon la méthode **EPA 8060A**.

- **Principe**

Échantillon d'eau : un gaz inerte barbote dans le flacon contenant l'échantillon d'eau à température ambiante : il s'établit un équilibre thermodynamique en composition entre la phase liquide et la phase gazeuse. On réalise ensuite le piégeage de la phase gazeuse sur colonne puis sa désorption thermique

Échantillon de sol ou de sédiments :

1. Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

*o-, m-, p-*XYLENES ET LEURS MELANGES

L'échantillon de sol est mis en solution dans de l'eau contenant des standards internes ; l'ensemble est chauffé à 40 °C.

Un gaz inerte barbote dans la solution et entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés par un support adsorbant solide. Les COV (dont les xylènes) sont ensuite désorbés thermiquement sous flux gazeux et entraînés vers le chromatographe.

2. Concentrations supérieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est extrait par du méthanol. Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. La suite du protocole est exactement la même que ci-dessus.

- **Interférences**

Les échantillons peuvent être contaminés par diffusion de composés organiques volatils au niveau du système d'injection. Les sources majeures de contamination sont les composés volatils présents dans le laboratoire et les impuretés présentes dans le gaz inerte et dans la trappe d'ions. L'utilisation de tubes plastiques, ou le contrôle de débit avec des appareils comprenant des pièces en caoutchouc doivent être évités.

Pour les concentrations supérieures à 1 mg/kg, la prise d'essai de l'extrait méthanolique doit être réduite au minimum, afin d'éviter de saturer le support solide.

J / EPA 3810 (1986) - Espace de tête statique.

- **Domaine d'application**

Cette méthode permet de déterminer les composés organiques volatils (dont les xylènes) dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux solvants usés, aux huiles usées, aux sols, aux sédiments. Cette technique est moins fiable que la technique purge and trap et doit être utilisée uniquement pour obtenir une première évaluation de la contamination de l'échantillon. En outre, la technique n'est efficace que pour les composés aromatiques volatils dont le point d'ébullition est inférieur à 175 °C

La méthode dite « espace de tête statique » doit son nom à la technique mise en œuvre pour l'extraction des composés organo-volatils. C'est une méthode simple qui permet de faire un balayage rapide des échantillons à analyser. La détection des composés organiques volatils (dont les xylènes) peut être effectuée selon les diverses méthodes US EPA suivantes **EPA 8021B (1996)** « *Dosage des composés aromatiques et halogénés volatils par chromatographie en phase gazeuse* » et **EPA 8240B (1994)** « *Dosage des composés organiques volatils par chromatographie gaz couplée à la spectrométrie de*

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

masse ». La sensibilité de la méthode dépend de l'équilibre des différents composés entre la phase gazeuse et la phase liquide.

- **Principe**

L'échantillon est placé dans un flacon scellé jusqu'à l'obtention d'un équilibre thermodynamique à 90 °C. Une seringue prélève alors une fraction de la phase gazeuse et l'injecte directement dans le chromatographe.

- **Interférences**

Les échantillons peuvent être contaminés par diffusion de composés organiques volatils au niveau du système d'injection.

L'étalonnage et les blancs de manipulation fournissent l'information sur la présence de contaminants.

Éviter l'analyse d'échantillons peu pollués en composés après des échantillons fortement pollués car il y a risque d'effet mémoire. Pour pallier ce problème, laver la seringue avec un détergent, la rincer avec de l'eau distillée et la sécher au four à 105 °C.

K / Méthode EPA 602 - Dosage des composés organiques dans des eaux de rejets industriels ou urbains.

- **Domaine d'application**

Cette méthode « Purge and trap » s'applique pour le dosage de composés aromatiques monocycliques volatils. Elle est destinée aux eaux provenant de station d'épuration des eaux urbaines ou industrielles. La limite de détection est de 0,2 µg/L.

Le dosage est effectué soit :

- Par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme selon la méthode **EPA 602**,
- Par chromatographie gazeuse avec spectrométrie de masse selon la méthode **EPA 624** : « Dosage des composés organiques dans des eaux de rejets industrielles ou urbains ».

- **Principe**

L'échantillon d'eau prélevé est transféré de la phase aqueuse à la phase vapeur par barbotage avec un gaz inerte puis la phase vapeur est entraînée à travers un piège adsorbant servant à collecter les composés organiques. Le piège est ensuite chauffé et parcouru avec le même gaz inerte pour désorber les composés.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

- **Interférences**

Des composés organiques volatils peuvent venir contaminer les échantillons au travers du septum par diffusion.

Les échantillons très chargés et faiblement chargés doivent être analysés de façon séquentielle.

Le gaz utilisé pour l'entraînement des COV et les lignes de gaz ne doivent pas être à l'origine de phénomènes de relargage ; utiliser de préférence du téflon.

L / NF ISO 14507 (septembre 2003) : Qualité du sol - Pré-traitement des échantillons pour la détermination des contaminants organiques.

- **Domaine d'application**

La norme définit une méthode de pré-traitement des échantillons de sol en laboratoire avant détermination des contaminants organiques. Le pré-traitement a pour but de préparer un échantillon pour essai dans lequel la concentration de contaminant est aussi proche que possible de celle du sol d'origine. Pour la détermination des composés volatils (composés ayant un point d'ébullition inférieur à 300 °C pour une pression de 101 kPa), les aliquotes de l'échantillon sont extraits selon la procédure analytique spécifique. Si l'on décide d'exprimer les résultats en échantillon composite, on réalise d'abord des extraits individuels qui sont ensuite mélangés. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils.

- **Principe**

Il n'est effectué aucun pré-traitement des échantillons sur lesquels il faut analyser les composés volatils tels que les xylènes. Des contraintes très précises existent :

- Conservation des échantillons à l'obscurité et au froid 4 ± 2 °C,
- Analyse de l'échantillon dès que possible, par exemple au bout d'un ou deux jours,
- Durée de conservation maximale : 4 jours.

- **Interférences**

Les échantillons pour essai peuvent être prélevés et extraits *in situ* à condition de disposer des dispositifs adéquats. Il convient de prendre des précautions pour éviter toute contamination du liquide d'extraction. Ceci doit être contrôlé par des essais à blanc soumis aux mêmes procédures que les échantillons.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

6.3.2 Autres méthodes

Non renseigné.

6.3.3 Tableau de synthèse

	Air	Eaux	Sols
Prélèvement et pré-traitement	F, G, H,		C, H, L
Extraction	F, G, H,	D, E, I, J, K	B, I, J, A
Dosage	F, G, H,	D, E, I, J, K	B, I, J, A

7. BIBLIOGRAPHIE

Abu-Al-Ragheb S., Salhab A.S. and Amr S.S. (1986) - Suicide by xylene ingestion. A case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol*, **7**, 4, 327-329.

Anderson C., Sundberg K. and Groth O. (1986) - Animal model for assessment of skin irritancy. *Contact Dermat*, **15**, 3, 143-151.

Antoine S.R., DeLeon I.R. and O-Dell-Smith R.M. (1986) - Environmentally significant volatile organic pollutants in human blood. *Bull Environ Contam Toxicol*, **36**, 3, 364-371.

Arp E.W., Wolf P.H. and Checkoway H. (1983) - Lymphocytic leukemia and exposures to benzene and other solvents in the rubber industry. *J Occup Med*, **25**, 8, 598-602.

Ashley D.L., Bonin M.A., Cardinali F.L., McCraw J.M., Holler J.S., Needham L.L. and Patterson D.G. (1992) - Determining volatile organic compounds in human blood from a large sample population by using purge and trap gas chromatography/mass spectrometry. *Anal Chem*, **64**, 9, 1021-1029.

Askergren A. (1981) - Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. III. Excretion of cells in the urine. *Acta Med Scand*, **210**, 1-2, 103-106.

Askergren A. (1982) - Organic solvents and kidney function. Advances in modern environmental toxicology. Princeton Junction, NJ, Senate Press, vol 2, pp. 157-172.

Astrand I., Engstrom J. and Ovrurn P. (1978) - Exposure to xylene and ethylbenzene. I. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 3, 185-194.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

ATSDR (1995) - Toxicological Profiles for xylene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA : U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/>.

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. Report 711 701 025.

Bakke O.M. and Scheline R.R. (1970) - Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, **16**, 681-700.

Balogh T., Tatrai E. and Barcza G. (1982) - Study of embryotoxic effect of xylene mixtures. *Egeszsegtudomány*, **26**, 42-48. HSE Translation No. 12339B. (Hungarian).

Barlow S. and Sullivan F.M. (1982) - Reproductive hazards of industrial chemicals: An evaluation of animal and human data. London, Academic Press.

Benville P.E. and Korn S. (1977) - The acute toxicity of six monocyclic aromatic crude oil components to striped bass (*Morone saxatilis*) and bay shrimp (*Crangon franciscorum*). *Calif Fish Game*, **63**, 4, 204-209.

Berenblum I. (1941) - The cocarcinogenic action of croton resin. *Cancer Res*, **1**, 44-48.

Bergman K. (1979) - Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents: benzene, toluene, xylene, styrene, methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride and trichloroethylene. *Scand J Work Environ Health*, **5 Suppl 1**, 1-263.

Bergman K. (1983) - Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. *Crit Rev Toxicol*, **12**, 1, 59-118.

Bio/dynamics (1983) - Parental and fetal reproduction toxicity study in rats with mixed xylenes. EPA/OTS public files. East Millstone, Bio/dynamics Inc.

Bonnet P., Raoult G. and Gradiski D. (1979) - Lethal concentration 50 of main aromatic hydrocarbons. *Arch Mal Prof*, **40**, 805-810.

Bowers D.E., Cannon M.S. and Jones D.H. (1982) - Ultrastructural changes in livers of young and aged rats exposed to methylated benzenes. *Am J Vet Res*, **43**, 4, 679-683.

Brice K.A. and Derwent R.G. (1978) - Emission inventory for hydrocarbons in the United Kingdom. *Atmos Environ*, **12**, 2045-2054.

Calabrese A.J. (1978) - Pollutants and high-risk groups. New York, John Wiley and Sons, Inc, pp. 4-8.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Cameron G.R., Paterson J.L.H. and DeSaram G.S.W. (1938) - The toxicity of some methyl derivatives of benzene with special reference to pseudocumene and heavy coal tar naphtha. *J Pathol Bacteriol*, **46**, 95-107.

Campbell L., Wilson H.K., Samuel A.M. and Gompertz D. (1988) - Interactions of *m*-xylene and aspirin metabolism in man. *Br J Ind Med*, **45**, 2, 127-132.

Carlone M.F. and Fouts J.R. (1974) - *In vitro* metabolism of *p*-xylene by rabbit lung and liver. *Xenobiotica*, **4**, 705-715.

Carpenter C.P., Kinkead E.R., Geary D.L., Sullivan L.J. and King J.M. (1975) - Petroleum hydrocarbon toxicity studies. V. Animal and human response to vapors of mixed xylenes. *Toxicol Appl Pharmacol*, **33**, 3, 543-558.

Carlsson A. (1981) - Distribution and elimination of ¹⁴C-xylene in rat. *Scand J Work Environ Health*, **7**, 51-55.

CE (1996) - Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) N° 1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the European Commission. Luxembourg.

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (1999). Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2000). Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2004). Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

Condie L.W., Hill J.R. and Borzelleca J.F. (1988) - Oral toxicology studies with xylene isomers and mixed xylenes. *Drug Chem Toxicol*, **11**, 4, 329-354.

Cramer P.H., Boggess K.E., Hosenfeld J.M., Remmers J.C., Breen J.J., Robinson P.E. and Stroup C. (1988) - Determination of organic chemicals in human whole blood: preliminary method development for volatile organics. *Bull Environ Contam Toxicol*, **40**, 4, 612-618.

De Ceaurriz J.C., Micillino J.C., Bonnet P. and Guénier J.P. (1981) - Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett*, **9**, 2, 137-143.

De Ceaurriz J., Desiles J.P., Bonnet P., Marignac B., Muller J. and Guénier J.P. (1983) - Concentration-dependent behavioral changes in mice following short-term inhalation exposure to various industrial solvents. *Toxicol Appl Pharmacol*, **67**, 3, 383-389.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Dolara P., Lodovici M., Buffoni F., Buiatti E., Baccetti S., Ciofini O., Bavazzano P., Barchielli S. and Vannucci V. (1982) - Variations of some parameters of enzyme induction in chemical workers. *Ann Occup Hyg*, **25**, 1, 27-32.

Dudek B., Gralewicz K., Jakubowski M., Kostrzewski P. and Sokal J. (1990) - Neurobehavioral effects of experimental exposure to toluene, xylene and their mixture. *Pol J Occup Med*, **3**, 1, 109-116.

Dutkiewicz T. and Tyras H. (1968) - Skin absorption of toluene, styrene, and xylene by man. *Br J Ind Med*, **25**, 3, 243.

Dyer R.S., Bercegeay M.S. and Mayo L.M. (1988) - Acute exposures to *p*-xylene and toluene alter visual information processing. *Neurotoxicol Teratol*, **10**, 2, 147-153.

ECETOC (1986) - Joint assessment of commodity chemicals: N° 6. Xylenes European Chemical Industry Ecology and Toxicology Center. Brussels, Belgium.

Elovaara E. (1982) - Dose-related effects of *m*-xylene inhalation on the xenobiotic metabolism of the rat. *Xenobiotica*, **12**, 6, 345-352.

Elovaara E., Engstrom K., Hayri L., Hase T. and Aitio A. (1989) - Metabolism of antipyrine and *m*-xylene in rats after prolonged pretreatment with xylene alone or xylene with ethanol, phenobarbital or 3-methylcholanthrene. *Xenobiotica*, **19**, 9, 945-960.

Elovaara E., Zitting A., Nickels J. and Aitio A. (1987) - *m*-Xylene inhalation destroys cytochrome P-450 in rat lung at low exposure. *Arch Toxicol*, **61**, 1, 21-26.

Engström K., Husman K. and Riihimäki V. (1977) - Percutaneous absorption of *m*-xylene in man. *Int Arch Occup Environ Health*, **39**, 3, 181-189.

Engström K., Husman K., Pfaffli P. and Riihimäki V. (1978) - Evaluation of occupational exposure to xylene by blood, exhaled air and urine analysis. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 114-121.

Engström K., Riihimäki V. and Laine A. (1984) - Urinary disposition of ethylbenzene and *m*-xylene in man following separate and combined exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, **54**, 4, 355-363.

Ernstgard L., Gullstrand E. and Lof A. (2002) - Are women are more sensitive than men to 2-propanol and *m*-xylene vapors? *Occup Environ Med*, **59**, 759-767.

Franchini I., Cavatorta A., Falzoi M., Lucertini S. and Mutti A. (1983) - Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health*, **52**, 1, 1-9.

Fustinoni S., Buratti M., Giampiccolo R. and Colombi A. (1995) - Biological and environmental monitoring of exposure to airborne benzene and other aromatic hydrocarbons in Milan traffic wardens. *Toxicol Lett*, **77**, 1-3, 387-392.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Galassi S., Mingazzini M., Vigano L., Cesareo D. and Tosato M.L. (1988) - Approaches to Modeling Toxic Responses of Aquatic Organisms to Aromatic Hydrocarbons. *Ecotoxicol Environ Saf*, **16**, 158-169.

Gamberale F., Annwall G. and Hultengren M. (1978) - Exposure to xylene and ethylbenzene. III. Effects on central nervous functions. *Scand J Work Environ Health*, **4**, 3, 204-211.

Ghantous H. and Danielsson B.G. (1986) - Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Biol Res Pregnancy*, **7**, 98-105.

Ghantous H., Dencker L., Gabrielsson J., Danielsson B.R.G. and Bergman K. (1990) - Accumulation and turnover of metabolites of toluene and xylene in nasal mucosa and olfactory bulb in the mouse. *Pharmacol Toxicol*, **66**, 87-92.

Gerarde H.W. (1959) - Toxicological studies on hydrocarbons: III. The biochemorphology of the phenylalkanes and phenylalkenes. *Arch Ind Health*, **19**, 403-418.

Goldie I. (1960) - Can xylene (xylol) provoke convulsive seizures. *Ind Med Surg*, **29**, 33-35.

Guide de la chimie (1999) - Xylène. Paris, CHIMEDIT, pp. 823-824.

Gut I. and Flek J. (1981) - Effet of microsomal enzyme induction by phenobarbital on the metabolism of benzene, fluorobenzene, *m*-xylene and *p*-xylene. *Prakov Lek*, **33**, 124-127.

Hake C.L.R., Stewart R.D. and Wu A. (1981) - *p*-xylene: Development of a biological standard for the industrial worker. National institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, by the Medical College of Wisconsin. Milwaukee. PB82-152844.

Harper C., Drew R.T. and Fouts J.R. (1975) Benzene and *p*-xylene: A comparison of inhalation toxicities and *in vitro* hydroxylation. Biological reactive intermediates: Formation, toxicity, and inactivation. In: *Proceedings of International Conference, Turku, Finlande, July 26-27*, Jollow Eds, 302-311.

Hass U. and Jakobsen B.M. (1993) - Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: a teratogenicity and postnatal study. *Pharmacol Toxicol*, **73**, 1, 20-23.

Hastings L., Cooper G.P. and Burg W. (1986) - Human sensory response to selected petroleum hydrocarbons. Advances in modern environmental toxicology. Applied toxicology.

Herman D.C., Inniss W.E. and Mayfield C.I. (1990) - Impact of volatile aromatic hydrocarbons on growth of freshwater alga *Selenastrum capricornutum*. *Aquat Toxicol*, **18**, 87-100.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Hine C.H. and Zuidema H.H. (1970) - The toxicological properties of hydrocarbon solvents. *Ind Med Surg*, **39**, 5, 215-220.

Hipolito R.N. (1980) - Xylene poisoning in laboratory workers: Case reports and discussion. *Lab Med*, **11**, 593-895.

Hodge H.C. and Sterner J.H. (1949) - Tabulation of toxicity classes. *Am Ind Hyg Assoc J*, **10**, 93-96.

Holmberg P.C. and Nurminen M. (1980) - Congenital defects of the central nervous system and occupational factors during pregnancy. A case-referent study. *Am J Ind Med*, **1**, 2, 167-176.

Howard P.H. (1990) - Xylene. Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Chelsae, Lewis, vol 2, pp. 505-535.

HSDB (2001) - 2-xylene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

HSDB (2001) - 3-xylene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

HSDB (2001) - 4-xylene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

HSDB (2001) - Xylene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

Huang M.Y., Jin C., Liu Y.T., Li B.H., Qu Q.S., Uchida Y., Inoue O., Nakatsuka H., Watanabe T. and Ikeda M. (1994) - Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. I. Metabolism. *Occup Environ Med*, **51**, 1, 42-46.

Hudak A. and Ungvary G. (1978) - Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology*, **11**, 1, 55-63.

Hutchins S.R., Sewell G.W., Kovacs D.A. and Smith G.A. (1991) - Biodegradation of aromatic hydrocarbons by aquifer microorganisms under denitrifying conditions. *Environ Sci Technol*, **25**, 68-76.

IARC (1989) - Xylene. Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting. Lyon, International Agency for research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans, vol 47, pp. 125-156.

INRS (1992) - Fiche toxicologique n° 77 - Xylènes. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr/index fla.html>.

IUCLID (2000) - Dataset *m*-xylene. International Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD-ROM.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

IUCLID (2000) - Dataset *o*-xylene. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD-ROM.

IUCLID (2000) - Dataset *p*-xylene. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD-ROM.

Jenkins L.J., Jones R.A. and Siegel J. (1970) - Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene, *o*-xylene, and cumene on experimental animals. *Toxicol Appl Pharmacol*, **16**, 3, 818-823.

JOCE (1998). "Commission Directive 98/98 EC, 25th time Council directive 67/548EEC." Official Journal of the European Communities.Brussels, Belgium.

Kaneko T., Wang P.Y., Tsukada H. and Sato A. (1995) - *m*-xylene toxicokinetics in phenobarbital-treated rats: comparison among inhalation exposure, oral administration, and intraperitoneal administration. *Toxicol Appl Pharmacol*, **131**, 1, 13-20.

Kawai T., Mizunuma K., Yasugi T., Horiguchi S., Uchida Y., Iwami O., Iguchi H. and Ikeda M. (1991) - Urinary methylhippuric acid isomer levels after occupational exposure to a xylene mixture. *Int Arch Occup Environ Health*, **63**, 1, 69-75.

Kilburn K.H., Seidman B.C. and Warshaw R. (1985) - Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch Environ Health*, **40**, 4, 229-233.

Kirk-Othmer (1983) - Solvents. Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, John Wiley and Sons. 3rd Ed, vol 21, pp. 355-376.

Kirk-Othmer (1984) - Xylenes and ethylbenzene. Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, John Wiley and Sons. 3rd Ed, vol 24, pp. 709-744.

Korsak Z., Sokal J. and Wasiela.T. (1990) - Toxic effects of acute exposure to particular xylene isomers in animals. *Pol J Occup Med Environ Health*, **3**, 221-226.

Korsak Z., Sokal J.A. and Gorny R. (1992) - Toxic effects of combined exposure to toluene and *m*-xylene in animals. III. Subchronic inhalation study. *Pol J Occup Med Environ Health*, **5**, 1, 27-33.

Korsak Z., Swiercz R. and Jedrychowski R. (1993) - Effects of acute combined exposure to *n*-butyl alcohol and *m*-xylene. *Pol J Occup Med Environ Health*, **6**, 1, 35-41.

Korsak Z., Wisniewska-Knypl J. and Swiercz R. (1994) - Toxic effects of subchronic combined exposure to *n*-butyl alcohol and *m*-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health*, **7**, 155-166.

Kucera J. (1968) - Exposure to fat solvents: a possible cause of sacral agenesis in man. *J Pediatr*, **72**, 6, 857-859.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Kyrklund T., Kjellstrand P. and Haglid K. (1987) - Brain lipid changes in rats exposed to xylene and toluene. *Toxicology*, **45**, 2, 123-133.

Lauwerys R.R., Dath T., Lachapelle J.M., Buchet J.P. and Roels H. (1978) - The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of *m*-xylene in man. *J Occup Med*, **20**, 1, 17-20.

Lide D.R. (1997) - Xylene. Handbook of Chemistry and Physics. New York, CRC Press.

Litton-Bionetics (1978) - Mutagenicity evaluation of xylene EPA/OTS public files. Kensington. Document No. 87210347.

Maltoni C., Conti B. and Cotti G. (1983) - Benzene: a multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am J Ind Med*, **4**, 5, 589-630.

Maltoni C., Conti B., Cotti G. and Belpoggi F. (1985) - Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: Current results and ongoing research. *Am J Ind Med*, **7**, 415-446.

Mirkova E. and Mikhailova A. (1979) - General toxicity and specific action of the herbicide balagrin. *Probl Khig*, **4**, 20-25.

Mirkova E., Zaikov C., Antov G., Mikhailova A., Khinkova L. and Benchev I. (1983) - Prenatal toxicity of xylene. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, **27**, 3, 337-343.

Molnar J., Paksy K.A. and Naray M. (1986) - Changes in the rat's motor behaviour during 4-hr inhalation exposure to pre-narcotic concentrations of benzene and its derivatives. *Acta Physiol Hung*, **67**, 3, 349-354.

Morley R., Eccleston D.W., Douglas C.P., Greville W.E., Scott D.J. and Anderson J. (1970) - Xylene poisoning: a report on one fatal case and two cases of recovery after prolonged unconsciousness. *Br Med J*, **3**, 720, 442-443.

Morvai V., Ungvary G., Herrmann H.J. and Kuhne C. (1987) - Effects of quantitative undernourishment, ethanol and xylene on coronary microvessels of rats. *Acta Morphol Hung*, **35**, 3-4, 199-206.

Moszczynski P. and Lisiewicz J. (1983) - Occupational exposure to benzene, toluene and xylene and the T lymphocyte functions. *J Clin Hematol Oncol*, **13**.

Moszczynski P. and Lisiewicz J. (1984) - Occupational exposure to benzene, toluene and xylene and the T lymphocyte function. *Haematologia*, **17**, 449-453.

Nelson K.W., Ege J.F. and Ross M. (1943) - Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol*, **25**, 282-285.

NTP (1986) - The toxicology and carcinogenesis studies of xylenes (mixed) (60 % *m*-xylene, 14 % *p*-xylene, 9 % *o*-xylene, and 17 % ethylbenzene) in F344/N rats and B6C3F1

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

mice (gavage studies). National Toxicology Program technical, Department of Health and Human Services, public Health Service. Research Triangle Park. NTP TR 327. NIH Publication No. 87-2583.

Nunes P. and Benville P.E. (1979) - Uptake and depuration of petroleum hydrocarbons in the Manila clam, *Tapes semidecussata*. *Bull. Environ. Contam Toxicol*, **21**, 719-726.

Nylen P., Ebendal T., Eriksdotter-Nilsson M., Hansson T., Henschen A., Johnson A.C., Kronevi T., Kvist U., Sjostrand N.O. and Hoglund G. (1989) - Testicular atrophy and loss of nerve growth factor-immunoreactive germ cell line in rats exposed to n-hexane and a protective effect of simultaneous exposure to toluene or xylene. *Arch Toxicol*, **63**, 4, 296-307.

Ogata M. and Miyake Y. (1979) - Disappearance of aromatic hydrocarbons and organic sulphur compounds from fish reared in crude oil suspensions. *Water Res*, **13**, 75-78.

Ogata M., Yamasaki Y., Meguro T., Sugihara R. and Shimada Y. (1979) - Quantification of urinary *o*-xylene metabolites in rats and human beings by high performance liquid chromatography. *Ind Health*, **17**, 123-125.

Ogata M., Yamazaki Y., Sugihara R., Shimada Y. and Meguro T. (1980) - Quantitation of urinary *o*-xylene metabolites of rats and human beings by high performance liquid chromatography. *Int Arch Occup Environ Health*, **46**, 2, 127-139.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen. 2nd Ed.

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva. 3rd Ed.

OMS IPCS (1997) - Environmental Health Criteria n° 190:Xylenes. World Health Organisation, International programme on Chemical Safety.
<http://www.inchem.org/fullist.html>.

Padilla S.S. and Lyster D.P. (1989) - Effects of *p*-xylene inhalation on axonal transport in the rat retinal ganglion cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, **101**, 3, 390-398.

Palmer K.T. and Rycroft R.J. (1993) - Occupational airborne contact urticaria due to xylene. *Contact Derm*, **28**, 1, 44.

Patel J.M., Harper C. and Drew R.T. (1978) - The biotransformation of *p*-xylene to a toxic aldehyde. *Drug Metab Dispos*, **6**, 4, 368-374.

Patel J.M., Harper C., Gupta B.N. and Drew R.T. (1979) - Changes in serum enzymes after inhalation exposure of *p*-xylene. *Bull Environ Contam Toxicol*, **21**, 1-2, 17-24.

Pellizzari E.D., Hartwell T.D., Harris B.S., Waddell R.D., Whitaker D.A. and Erickson M.D. (1982) - Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull Environ Contam Toxicol*, **28**, 3, 322-328.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Pound A.W. (1970) - Induced cell proliferation and the initiation of skin tumor formation in mice by ultraviolet light. *Pathology*, **2**, 269-275.

Pound A.W. and Withers H.R. (1963) - The influence of some irritant chemicals and scarification on tumour initiation by urethane in mice. *Br J Cancer.*, **17**, 460-470.

Prager J.C. (1995) - Xylene. Environmental contaminant Reference Databook, Van Nostrand Reinhold, vol 1.

Pryor G.T., Rebert C.S. and Howd R.A. (1987) - Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *J Appl Toxicol*, **7**, 1, 55-61.

Pyykko K. (1980) - Effects of methylbenzenes on microsomal enzymes in rat liver, kidney and lung. *Biochim Biophys Acta*, **633**, 1, 1-9.

Rank J. (1985) - Xylene induced feeding and drinking behavior and central adrenergic receptor binding. *Neurobehav Toxicol Teratol*, **7**, 5, 421-426.

Recchia G., Perbellini L., Prati G.F., Dean P. and Ancona G. (1985) - Coma caused by probably accidental ingestion of xylene: treatment with hemoperfusion using activated charcoal. *Med Lav*, **76**, 1, 67-73.

Riihimäki V., Pfaffli P., Savolainen K. and Pekari K. (1979a) - Kinetics of *m*-xylene in man: General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. *Scand J Work Environ Health*, **5**, 217-231.

Riihimäki V. (1979b) - Percutaneous absorption of *m*-xylene from a mixture of *m*-xylene and isobutyl alcohol in man. *Scand J Work Environ Health*, **5**, 2, 143-150.

Riihimäki V. (1979c) - Conjugation and urinary excretion of toluene and *m*-xylene metabolites in a man. *Scand J Work Environ Health*, **5**, 2, 135-142.

Riihimäki V., Laine A., Savolainen K. and Sippel H. (1982a) - Acute solvent-ethanol interactions with special reference to xylene. *Scand J Work Environ Health*, **8**, 1, 77-79.

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

Riihimäki V., Savolainen K., Pfaffli P., Pekari K., Sippel H.W. and Laine A. (1982b) - Metabolic interaction between *m*-xylene and ethanol. *Arch Toxicol*, **49**, 3-4, 253-263.

Roberts F.P., Lucas E.G., Marsden C.D. and Trauer T. (1988) - Near-pure xylene causing reversible neuropsychiatric disturbance. *Lancet*, **2**, 8605, 273.

Rosen M.B., Crofton K.M. and Chernoff N. (1986) - Postnatal evaluation of prenatal exposure to *p*-xylene in the rat. *Toxicol Lett*, **34**, 2-3, 223-229.

Rosengren L.E., Kjellstrand P., Aurell A. and Haglid K.G. (1986) - Irreversible effects of xylene on the brain after long term exposure: a quantitative study of DNA and the glial cell marker proteins S-100 and GFA. *Neurotoxicology*, **7**, 3, 121-135.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Rydzyski K., Korsak Z., Jedliska U. and Sokal J.A. (1992) - The toxic effects of combined exposure to toluene and *m*-xylene in animals. IV. Liver ultrastructure after subchronic inhalatory exposure. *Pol J Occup Med Environ Health*, **5**, 1, 35-42.

Savolainen H., Vainio H., Helojoki M. and Elovaara E. (1978) - Biochemical and toxicological effects of short-term, intermittent xylene inhalation exposure and combined ethanol intake. *Arch Toxicol*, **41**, 3, 195-205.

Savolainen K. and Linnavuo M. (1979a) - Effects of *m*-xylene on human equilibrium measured with a quantitative method. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, **44**, 4, 315-318.

Savolainen K., Riihimäki V. and Linnoila M. (1979b) - Effects of short-term xylene exposure on psychophysiological functions in man. *Int Arch Occup Environ Health*, **44**, 4, 201-211.

Savolainen K. (1980) - Combined effects of xylene and alcohol on the central nervous system. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, **46**, 5, 366-372.

Savolainen K. and Riihimäki V. (1981) - An early sign of xylene effect on human equilibrium. *Acta Pharmacol Toxicol.*, **48**, 279-283.

Savolainen K., Kekoni J., Riihimäki V. and Laine A. (1984) - Immediate effects of *m*-xylene on the human central nervous system. *Arch Toxicol Suppl*, **7**, 412-417.

Savolainen K., Riihimäki V., Luukkonen R. and Muona O. (1985) - Changes in the sense of balance correlate with concentrations of *m*-xylene in venous blood. *Br J Ind Med*, **42**, 11, 765-769.

Sedivec V. and Flek J. (1976) - The absorption, metabolism, and excretion of xylenes in man. *Int Arch Occup Environ Health*, **37**, 3, 205-217.

Seidenberg J.M., Anderson D.G. and Becker R.A. (1986) - Validation of an *in vivo* developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog Carcinog Mutagen*, **6**, 5, 361-374.

Selgrade M.K., Daniels M.J., Jaskot R.H., Robinson B.L. and Allis J.W. (1993) - Enhanced mortality and liver damage in virus-infected mice exposed to *p*-xylene. *J Toxicol Environ Health*, **40**, 1, 129-144.

Seppäläinen A.M., Laine A., Salmi T., Riihimäki V. and Verkkala E. (1989) - Changes induced by short-term xylene exposure in human evoked potentials. *Int Arch Occup Environ Health*, **61**, 7, 443-449.

Simmons J.E., Allis J.W., Grose E.C., Seely J.C., Robinson B.L. and Berman E. (1991) - Assessment of the hepatotoxicity of acute and short-term exposure to inhaled *p*-xylene in F-344 rats. *J Toxicol Environ Health*, **32**, 3, 295-306.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Smith B.R., Plummer J.L., Wolf C.R., Philpot R.M. and Bend J.R. (1982) - *p*-Xylene metabolism by rabbit lung and liver and its relationship to the selective destruction of pulmonary cytochrome P-450. *J Pharmacol Exp Ther*, **223**, 3, 736-742.

Smolik R., Grzybek-Hryniewicz K., Lange A. and Zatoski W. (1973) - Serum complement level in workers exposed to benzene, toluene and xylene. *Int Arch Arbeitsmed*, **31**, 3, 243-247.

Smyth H., Carpenter C. and Weil C. (1962) - Range-finding toxicity data: List VI. *Am Ind Hyg Assoc J*, **23**, 95-107.

STF (1991) - Xylene, Soil Transport and Fate Database and Model Management System. Environmental Systems and Technologies, Blacksburg (USA).

Sugihara R. and Ogata M. (1978) - Quantitation of urinary *m*- and *p*-methylhippuric acids as indices of *m*- and *p*-xylene exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, **41**, 281-286.

Tabak, Desai S. and Govind R. (1989) Determination of biodegradability kinetics of RCRA compounds using respirometry for structure-activity relationships. In: *44th Industrial Waste Conference*, pp 405-423.

Takatori T., Tkerazawa K., Nakano K. and Inooue K. (1982) - An autopsy case of alkylbenzene poisoning and its clinical finding. *Nippon Hoigaku Zasshi*, **36**, 654-661.

Taskinen H., Anttila A., Lindbohm M.L., Sallmen M. and Hemminki K. (1989) - Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scand J Work Environ Health*, **15**, 5, 345-352.

Taskinen H., Kyyronen P., Hemminki K., Hoikkala M., Lajunen K. and Lindbohm M.L. (1994) - Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med*, **36**, 3, 311-319.

Tatrai E. and Ungvary G. (1980) - Changes induced by *o*-xylene inhalations in the rat liver. *Acta Med Acad Sci Hung*, **37**, 2, 211-216.

Tatrai E., Ungvary G. and Cseh I.R. (1981) The effects of long-term inhalation of ortho-xylene on the liver. In: *Ind Env Xenobiotica, Proceedings of International Conference, Prague, Czechoslovakia, May 27-30, 1980*. New York, NY, Eds, Springer-Verlag, 293-300.

Toftgard R. and Nilsen O.G. (1982) - Effects of xylene and xylene isomers on cytochrome P-450 and *in vitro* enzymatic activities in rat liver, kidney and lung. *Toxicology*, **23**, 2-3, 197-212.

Toftgard R., Nilsen O.G. and Gustafsson J.A. (1981) - Changes in rat liver microsomal cytochrome P-450 and enzymatic activities after the inhalation of *n*-hexane, xylene, methyl ethyl ketone and methylchloroform for four weeks. *Scand J Work Environ Health*, **7**, 1, 31-37.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Tsuruta H. (1982) - Percutaneous absorption of organic solvents. III. On the penetration rates of hydrophobic solvents through the excised rat skin. *Ind Health*, **20**, 4, 335-345.

Uchida Y., Nakatsuka H., Ukai H., Watanabe T., Liu Y.T., Huang M.Y., Wang Y.L., Zhu F.Z., Yin H. and Ikeda M. (1993) - Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylenes. *Int Arch Occup Environ Health*, **64**, 8, 597-605.

Ullmann (1996) - Xylenes - Water to Zirconium and Zirconium Compounds. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. VCH. 5th Ed, vol A28, pp. 433-453.

Ungvary G., Tatray E., Hudak A., Barcza G. and Lorincz M. (1980a) - Studies on the embryotoxic effects of ortho-, meta- and para-xylene. *Toxicology*, **18**, 1, 61-74.

Ungvary G., Cseh J., Manyai S., Molnar A., Szeberenyi S. and Tatray E. (1980b) - Enzyme induction by *o*-xylene inhalation. *Acta Med Acad Sci Hung*, **37**, 1, 115-120.

Ungvary G., Varga B., Horvath E., Tatray E. and Folly G. (1981) - Study on the role of maternal sex steroid production and metabolism in the embryotoxicity of para-xylene. *Toxicology*, **19**, 3, 263-268.

Ungvary G. and Tatray 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. (1990) - The effect of xylene exposure on the liver. *Acta Morphol Hung*, **38**, 3-4, 245-258.

US EPA (1992) - Dermal exposure assessment: principles and applications U.S. Environmental Protection Agency. Interim report. EPA/600/8-91/011B.
<http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: technical background document, Office of Emergency and Remedial Response U.S. Environmental Protection Agency. Washington1-168. 9355.4-17A. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (IRIS) (2003) - Xylene - Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD). US Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System.
<http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (2003) - Xylene. Carcinogenicity Assessment. US Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System. Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (2003) - Xylene. Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD). US Protection Agency. Integrated Risk Information System.
<http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

Van-Doorn R., Bos R.P., Brouns R.M., Leijdekkers C.M. and Henderson P.T. (1980) - Effect of toluene and xylenes on liver glutathione and their urinary excretion as mercapturic acids in the rat. *Arch Toxicol*, **43**, 4, 293-304.

o-, *m*-, *p*-XYLENES ET LEURS MELANGES

Veerkamp W. and ten Berge W.F. (1994) - The concepts of HESP. Reference manual. Human exposure to soil pollutants. Version 2.10a. Shell Internationale Petroleum Maatschappij. The Hague, 1-66.

Verschuieren K. (1996) - Xylenes. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co, pp. 2189-2195, 3rd Ed.

Von-Burg R. (1982) - Toxicology updates. Xylene. *J Appl Toxicol*, 2, 5, 269-271.

Wallen M., Holm S. and Nordqvist M.B. (1985) - Coexposure to toluene and *p*-xylene in man: uptake and elimination. *Br J Ind Med*, 42, 2, 111-116.

Walton B.T., Hendricks M.S., Anderson T.A. and Talmage S.S. (1989) - Treatability of Hazardous Chemicals in Soils: volatile and Semivolatile Organics Oak Ridge National

Weiss G. (1986) - Xylene. Hazardous Chemicals Data Book. Park Ridge New Jersey, Noyes Data Corporation, pp. 1023-1025, 2nd Ed.

Wilcosky T.C., Checkoway H., Marshall E.G. and Tyroler H.A. (1984) - Cancer mortality and solvent exposures in the rubber industry. *Am Ind Hyg Assoc J*, 45, 12, 809-811.

Windham G.C., Shusterman D., Swan S.H., Fenster L. and Eskenazi B. (1991) - Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. *Am J Ind Med*, 20, 2, 241-259.

Wisniewska-Knypl H.M., Wroska-Nofer T., Jajte J. and Jedliska U. (1989) - The effect of combined exposures to ethanol and xylene on rat hepatic microsomal monooxygenase activities. *Alcohol*, 6, 5, 347-352.

Wolf M.A., Rowe V.K., McCollister D.D., Hollingsworth R.L. and Oyen F. (1956) - Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene: Experiments on laboratory animals. *Arch Ind Health*, 14, 387-398.

Wolfe G.W. (1988a) - Subchronic toxicity study in rats with *m*-xylene. Rockville MD. Report by Hazleton Laboratories America, Inc., Sponsored by Dynamac Corporation.

Wolfe G.W. (1988b) - Subchronic toxicity study in rats with *p*-xylene. Rockville MD. Report by Hazleton Laboratories America, Inc., Sponsored by Dynamac Corporation.