

Benzène

Fiche toxicologique n°49

Généralités

Edition _____ 2011

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C ₆ H ₆	Nom	Benzène
	Numéro CAS	71-43-2
	Numéro CE	200-753-7
	Numéro index	601-020-00-8



BENZÈNE

Danger

- H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
- H350 - Peut provoquer le cancer
- H340 - Peut induire des anomalies génétiques
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H304 - Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H315 - Provoque une irritation cutanée

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
200-753-7

Selon l'annexe VI du règlement CLP

ATTENTION : pour la mention de danger H372, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

[1]

La vente et l'emploi du benzène sont strictement réglementés.

Le benzène et les préparations en renfermant plus de 0,1 % en poids ne doivent pas être mis à la disposition du public (usage contrôlé réservé aux professionnels).

Les carburants échappent à ces limitations ; toutefois la teneur autorisée en benzène dans l'essence sans plomb a été réduite de 5 % à 1 % en volume en 2000.

En milieu professionnel, il est interdit d'employer des dissolvants ou diluants renfermant plus de 0,1 % en poids de benzène sauf lorsqu'ils sont utilisés en vase clos.

Le benzène est largement utilisé dans l'industrie comme intermédiaire de synthèse :

- principalement éthylbenzène, cumène, cyclohexane ;

- également nitrobenzènes, chlorobenzènes, alkylbenzènes, anhydride maléique, qui sont des produits de base de nombreuses fabrications (styrène, phénol, élastomères, résines, colorants, pesticides, produits pharmaceutiques, détergents...).

Il peut également être utilisé comme agent d'extraction dans l'industrie des parfums ; selon les sources de l'industrie concernée, cette utilisation tendrait à disparaître en France depuis 1995.

Le benzène est utilisé dans les laboratoires d'analyse et de recherche.

Enfin, il est naturellement présent dans les carburants (en particulier l'essence sans plomb qui peut en renfermer jusqu'à 1 % en volume) et dans de nombreux produits dérivés du pétrole et dans des substances complexes provenant de la houille.

Propriétés physiques

[1, 2, 4 à 6]

Le benzène est un liquide incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 5 ppm. Il renferme moins de 0,1 % d'impuretés : toluène (0,015 %), composés non aromatiques (0,04 %) ; méthylcyclohexane + toluène représentent 0,02 %.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,180 g pour 100 g à 25 °C). Il est miscible à la plupart des solvants organiques.

Il forme des mélanges azéotropiques avec l'eau (91,17 %p de benzène, point d'ébullition 69,25 °C), des alcools et des hydrocarbures.

C'est un excellent solvant pour un grand nombre de substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines.).

Nom Substance	Détails	
Benzène	Formule	C_6H_6
	N° CAS	71-43-2
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	78,11
	Point de fusion	5,5 °C
	Point d'ébullition	80,1 °C
	Densité	0,879
	Densité gaz / vapeur	2,7
	Pression de vapeur	9,97 kPa à 20 °C 12,6 kPa à 25 °C
	Indice d'évaporation	3 (oxyde de diéthyle = 1)
	Point d'éclair	-11 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	555 °C (538°C à 580°C selon les sources)
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,2 % limite supérieure : 8,0 %
Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	2,13	

À 20 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 3,25 mg/m³

Propriétés chimiques

[1, 2, 4]

Le benzène est stable à température ambiante.

Toutefois, il réagit avec de nombreux composés (substitution, addition, rupture du cycle) et constitue une matière première importante en synthèse organique. Pour le benzène, ce sont les réactions de substitution qui sont le plus utilisées dans l'industrie.

Le benzène peut réagir vivement avec les oxydants puissants et les acides forts ; l'acide nitrique et les mélanges sulfonitrique conduisent à la formation de nitrobenzènes explosifs ; l'acide sulfurique concentré donne de l'acide benzènesulfonique ; ces réactions sont exothermiques.

Réipients de stockage

Le benzène peut être stocké dans des récipients en acier ou en acier inoxydable.

Le verre est également utilisé pour de petites quantités.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Une valeur limite d'exposition professionnelle réglementaire **contraignante** dans l'air des lieux de travail a été établie en France pour le benzène (article R. 4412-149 du Code du travail).

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)
-----------	------	-----------	--------------------------	------------	---------------------------

Benzène	France (VLEP réglementaire contraignante - 2006)	1	3,25	-	-
Benzène	Union européenne (VLEP contraignante - 1997)	1	3,25	-	-
Benzène	États-Unis (ACGIH)	0,5	1,6	2,5	8

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement au travers d'un tube rempli de charbon actif. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme ou spectrométrie de masse après désorption au sulfure de carbone [29 à 32].
- Prélèvement passif par diffusion sur un badge rempli de charbon actif ou sur un tube à désorption thermique rempli de Porapak Q ou de Tenax. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone [33] ou désorption thermique [34].
- L'utilisation d'appareils à réponse instantanée équipés des tubes réactifs colorimétriques DRAEGER (Benzène 0,5/a et 0,5/c) ou GASTEC (Benzène 121L) est possible en première approche, mais n'assure toutefois ni la sélectivité ni la précision nécessaires à une comparaison aux valeurs limites d'exposition professionnelle.

Incendie - Explosion

[2, 4]

Le benzène est un liquide très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée = -11,1 °C) dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air. En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques, les mousses.

Refroidir à l'aide d'eau pulvérisée les fûts exposés ou ayant été exposés au feu.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1]

Le benzène est absorbé par toutes les voies d'exposition. Il est rapidement distribué, préférentiellement dans les tissus riches en lipides. La métabolisation a principalement lieu dans le foie ainsi que dans la moelle osseuse et le métabolisme oxydatif est nécessaire au développement d'effets toxiques. Une partie du benzène peut être exhalée sous forme non métabolisée, mais la plus grande partie est métabolisée et les métabolites sont excrétés sous forme conjuguée, principalement dans l'urine.

Chez l'animal

Absorption chez l'animal

Le benzène est facilement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal puisque plus de 80 % de la dose orale est absorbée chez le lapin et plus de 97 % chez le rat et la souris. Après inhalation, on retrouve chez les rongeurs 10 à 50 % de la dose administrée dans le sang et les tissus et, chez l'homme, plusieurs études évaluent l'absorption par cette voie à 50 %. Le benzène liquide ou les vapeurs de benzène sont également absorbés par voie cutanée mais de façon moindre : chez l'homme, une étude *in vitro* estime l'absorption cutanée de benzène liquide à 0,2 % et, *in vivo*, 0,05 % des vapeurs semblent absorbées par la peau. En milieu professionnel, le benzène est absorbé essentiellement par voie pulmonaire et, à un moindre degré, par voie percutanée.

Distribution chez l'animal

Le benzène se distribue préférentiellement dans les tissus riches en lipides. Des niveaux importants sont observés dans les tissus adipeux, le cerveau, le sang, les reins et le foie par inhalation chez l'homme ainsi que dans la moelle osseuse, les glandes mammaires et les glandes de Zymbal après inhalation ou ingestion chez le rat. Le benzène peut également traverser le placenta chez l'homme et l'animal et des concentrations comparables sont observées dans le sang maternel et le sang du cordon ombilical.

Métabolisme chez l'animal

Le benzène est métabolisé essentiellement dans le foie, mais aussi dans les autres tissus où il s'est fixé, notamment la moelle osseuse.

La première réaction, catalysée par le système du cytochrome P450 (CYP2E1), conduit à la formation d'époxybenzène. L'absence d'effets néfastes chez les souris knockout CYP2E1 (souris dépourvue de l'activité enzymatique CYP2E1) montre que cette étape de métabolisation est essentielle dans la toxicité du benzène [7]. En effet, les métabolites responsables des effets toxiques sont formés à partir de l'époxybenzène très réactif par différentes voies d'oxydation (voir fig. 1 page suivante).

Les mêmes voies métaboliques semblent communes aux différentes espèces mais avec des variations quantitatives. La formation de dérivés conjugués est plus importante chez le rat que chez la souris. Des études par voie intra-péritonéale (ip) ou intra-veineuse (iv) indiquent que les primates métabolisent le benzène majoritairement en conjugués phénoliques, et l'oxydation en composés toxiques comme l'hydroquinone et l'acide trans,trans-muconique est moindre que chez la souris. Chez l'homme, les enzymes des cytochromes P450 sont présentes avec une grande variabilité inter-individuelle, et *in vitro* l'activité des différentes enzymes du métabolisme du benzène varie d'un facteur 3 selon les individus avec des valeurs comprises entre celles du rat et de la souris [8].

Divers produits peuvent interférer avec le métabolisme du benzène. L'éthanol et, de façon moins claire, le phénobarbital stimulent le métabolisme du benzène. À l'inverse, le toluène inhibe par compétition la transformation du benzène en phénol. Par ailleurs, l'administration répétée de benzène à faible dose réduit l'activité du CYP2E1.

Élimination chez l'animal

Après inhalation, ingestion ou application cutanée, le benzène se retrouve principalement tel quel dans l'air expiré et sous forme métabolisée dans les urines. Chez la souris, après ingestion de faibles quantités, 90 % de la dose est excrétée dans les urines alors que pour des doses plus élevées, une proportion plus importante est exhalée sous forme non métabolisée, ce qui indique une saturation du métabolisme du benzène.

Lors d'une exposition chronique, l'élimination pulmonaire varie entre 10 et 50 % de la quantité absorbée ; elle se poursuit au moins 24 heures après l'arrêt de l'exposition. Les phénols urinaux correspondent au métabolisme de 30 à 40 % du benzène et sont à 90 % sous forme sulfoconjuguée. Les métabolites conjugués de l'hydroquinone, du catéchol et l'acide muconique sont également présents dans l'urine.

La quantité urinaire de benzène non métabolisé représente moins de 1 % du benzène administré.

L'élimination urinaire se poursuit pendant 24 à 36 heures.

Une faible quantité de métabolites glucuroconjugués peut également être retrouvée dans les fèces après passage dans la bile.

Surveillance biologique de l'exposition

Différents paramètres sont proposés pour évaluer l'exposition au benzène : dosage dans le sang du benzène ; dosage dans les urines du benzène, de l'acide trans,trans-muconique (t,t-MA) et de l'acide S-phénylmercapturique (S-PMA) ; dosage dans l'air expiré du benzène.

Pour confirmer une exposition au benzène du jour même, on peut utiliser :

- le dosage de l'acide trans,trans-muconique urinaire et celui de l'acide S-phénylmercapturique urinaire, prélèvements réalisés en fin de poste de travail ;
- le dosage du benzène urinaire et sanguin immédiatement en fin de poste ; pour ces deux dosages, il faut se méfier d'une contamination du prélèvement et rechercher un tabagisme.

Ces paramètres sont spécifiques et sensibles (avec une sensibilité meilleure pour le S-PMA permettant d'apprécier des expositions de l'ordre de 1 % de la VLEP-8h).

Sont retenues comme BEI (Biological Exposure Index) de l'ACGIH : l'acide trans,trans-muconique urinaire et l'acide S-phénylmercapturique urinaire.

Voir Recommandations § Au point de vue médical [22].

Schéma métabolique

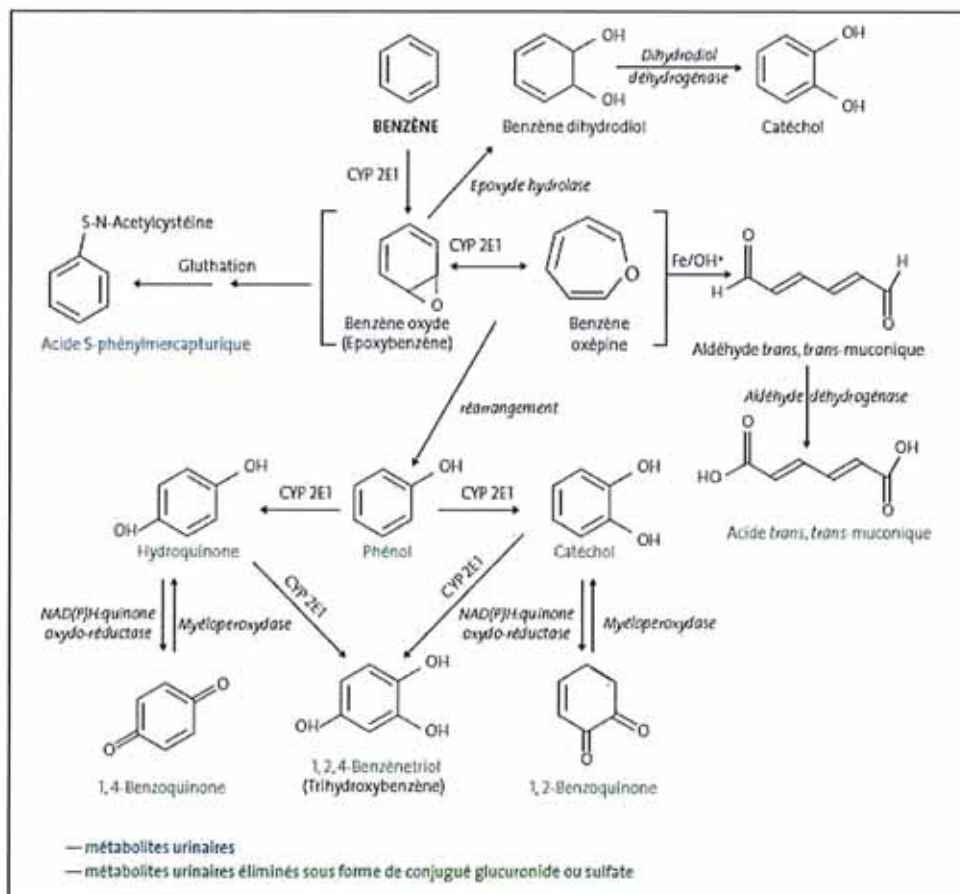


Fig. 1. Métabolisme du benzène [9]

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[1]

La toxicité aiguë du benzène est faible par voie orale, inhalatoire ou cutanée mais il provoque des irritations persistantes sur la peau et l'œil.

Les données de DL50 par voie orale chez les rongeurs varient entre 810 et 10 000 mg/kg mais la DL50 se situe vraisemblablement autour de 5 000 mg/kg, avec une sensibilité accrue des jeunes rats (DL50 de 3 400 mg/kg chez les rats âgés de 14 jours).

Par voie cutanée, la DL50 chez le lapin et le cobaye est supérieure à 8260 mg/kg.

La CL50 par inhalation est de 13 700 ppm pour une exposition de 4 heures chez le rat et de 10 400 ppm pour 7 heures chez la souris.

L'inhalation est responsable :

- d'effets neurologiques centraux : excitation, mouvements anormaux, tremblements, puis somnolence à partir de 2000 ppm chez la souris (durée non précisée) ;
- d'effets hématologiques : diminution des cellules souches chez la souris exposée à 4680 ppm pendant 8 heures ;
- d'effets cardiaques : troubles de l'excitabilité chez le chat et le lapin exposés à une atmosphère saturée en benzène.

L'application de benzène sur la peau de cobaye et de lapin entraîne une irritation cutanée qui persiste plus de 72 heures. L'instillation oculaire de 0,10 mL de benzène induit une irritation de la cornée et de la conjonctive chez la souris, une irritation et une atteinte de la cornée persistante chez le lapin. Des cataractes ont été décrites chez le rat après exposition à 50 ppm pendant plus de 600 heures. Aucune donnée n'est disponible sur la sensibilisation.

Toxicité subchronique, chronique

[1]

Le principal organe cible du benzène est le système hématopoïétique et il provoque chez l'animal une diminution des taux de globules blancs, de globules rouges et de nombreuses cellules souches.

Les effets critiques après administration répétée de benzène se manifestent sur le système hématopoïétique, quelle que soit la voie d'administration.

Par inhalation chez la souris, des effets hématologiques sont observés à partir de 10 ppm. Le benzène induit une diminution des différentes cellules sanguines (globules blancs, globules rouges, plaquettes) ainsi qu'une diminution des cellules souches de la moelle osseuse, à différents stades de leur différenciation. Des effets sur la fonction immunitaire sont notés à partir de 30 ppm (diminution de la capacité de prolifération des lymphocytes en réponse à un mitogène, diminution de la production d'anticorps et retard dans la réponse des macrophages et cellules T à une infection bactérienne). Une dépression de l'activité neurocomportementale accompagnée d'une diminution de l'activité acétylcholinestérase dans le cerveau et le sang ont également été relevées chez les souris exposées à 12,52 ppm de benzène, 2 h/j pendant 30 jours.

Par inhalation chez le rat, une diminution des globules blancs et des lymphocytes est notée à partir de 300 ppm, 6 h/j, 5 jours par semaine, pendant 90 jours.

L'inhalation de benzène pendant 4 semaines ne modifie pas les fonctions immunitaires jusqu'à 200 ppm chez le rat.

Par voie orale chez la souris, le même type d'effets hématologiques est observé (leucopénie, diminution du taux de lymphocytes dose-dépendante à partir de 25 mg/kg/j, 5 j/semaine pendant 103 semaines). Des études de 4 semaines dans l'eau de boisson montrent également des effets neuromodulateurs : le benzène induit une stimulation de l'activité hypothalamique-hypophysaire-adrénocorticale (augmentation de la norépinéphrine dans l'hypothalamus et de l'ACTH/cortisol dans le sang) à partir de 8 mg/kg/j et produit une augmentation des concentrations en dopamine, indoléamine sérotonine et en certaines catécholamines dans différentes parties du cerveau à partir de 31 mg/L.

Par voie orale chez le rat, le benzène induit une leucopénie ainsi qu'une diminution du taux de lymphocytes à partir de 200 mg/kg et 50 mg/kg chez les mâles exposés respectivement pendant 17 et 103 semaines, et à partir de 25 mg/kg chez les femelles. Une diminution des cellules lymphatiques dans la rate est également observée.

Effets génotoxiques

[1, 9]

Le benzène est génotoxique et il induit des aberrations chromosomiques et des micronoyaux in vivo chez l'animal. Les effets sont établis sur les cellules somatiques et sur les cellules germinales.

Une des particularités du benzène est que la plupart des résultats des tests *in vitro* sont négatifs : il n'exerce pas d'action mutagène directe sur les bactéries et des résultats variables sont obtenus sur les cellules de mammifères.

Cependant, *in vivo*, de nombreuses études indiquent clairement que le benzène induit des aberrations chromosomiques et des micronoyaux sur moelle osseuse chez l'animal. Par voie orale, le test du micronoyau est positif chez la souris à partir de 25 mg/kg après exposition unique ou répétée (4 mois) [10-11]. Par voie inhalatoire, des aberrations chromosomiques sont observées à partir de 10 ppm pendant 2 semaines chez le rat [12] ainsi que des micronoyaux après une exposition unique à 10 ppm chez la souris. L'induction de mutations a également été mise en évidence chez la souris dans les tissus de poumon et de rate mais pas dans le foie (mutation du gène de bactériophage LacI chez la souris transgénique) [13]. Il est également constaté que des aberrations chromosomiques se produisent dans les cellules germinales chez la souris, à des doses similaires à celles induisant des effets sur les cellules somatiques [14].

Enfin, une étude par voie intrapéritonéale indique que le benzène a le potentiel d'induire des effets mutagènes à travers le placenta chez la souris.

Effets cancérogènes

[1, 3]

Des études par voies orale et inhalatoire montrent que le benzène est cancérogène chez l'animal. Les organes cibles sont le système hématopoïétique et différents tissus d'origine épithéliale, indiquant que le benzène est un cancérogène systémique.

La cancérogénicité a été examinée dans différentes études par voie orale et inhalatoire chez le rat et la souris. Les organes cibles semblent identiques quelles que soient les voies d'exposition.

Sur le plan hématologique, l'apparition de lymphomes est observée chez des souris exposées au benzène par inhalation (à partir de 300 ppm, 6 h/j, 5 j/semaine pendant toute la vie) et par voie orale (à partir de 25 mg/kg, 5 j/semaine pendant 103 semaines). En revanche, le rôle du benzène dans la survenue de leucémies et de myélomes n'est pas démontré chez l'animal. Les tumeurs de la glande de Zymbal sont les plus fréquemment retrouvées lors de l'administration orale chez le rat et la souris. Des cancers de la cavité buccale sont également observés chez le rat par voie orale à partir de 250 mg/kg. L'irritation locale pourrait être un facteur déclenchant. On observe également des tumeurs pulmonaires, de la glande de Harder (glande lacrymale présente chez certains animaux), de la glande préputiale, des glandes mammaires et des ovaires chez la souris, des tumeurs de la cavité nasale et de la peau chez le rat et, dans les deux espèces, des tumeurs hépatiques et du préestomac.

Effets sur la reproduction

[1, 17]

Les données animales montrent des dommages testiculaires mais ne permettent pas de conclure avec certitude sur un danger pour la fertilité et le benzène ne semble pas toxique pour le développement.

L'exposition de rats, cobayes et lapins mâles à une concentration atmosphérique de 80 ppm, 7 h/j, 5 j/semaine pendant 8 à 10 mois, provoque des lésions testiculaires. Chez la souris exposée à 300 ppm, 6 h/j, 5 j/semaine pendant 90 jours, on constate une atrophie et une dégénérescence des testicules, une diminution du nombre des spermatozoïdes et une augmentation du pourcentage de formes anormales. Dans une expérience menée chez le rat femelle exposé à une concentration atmosphérique de 10 ppm pendant 4 mois (temps d'exposition quotidien non précisé), il a été noté une diminution de la durée du cycle menstruel et une augmentation de la durée de la menstruation.

On ne dispose que de peu d'informations en ce qui concerne l'action du benzène sur la fertilité : un test de dominance létale est négatif chez le rat mâle après une injection intrapéritonéale de 0,5 mL/kg ; chez le rat femelle, l'exposition à 10 ppm pendant 4 mois (durée d'exposition quotidienne non précisée) ne semble pas avoir d'effet sur la fertilité.

Les études concernant les effets du benzène sur la gestation sont plus nombreuses. Le transfert placentaire est probablement important en raison du faible poids moléculaire et de la grande liposolubilité de la molécule. Chez la souris et le lapin, aucun effet embryolétal ni tératogène n'a été relevé, quelle que soit la voie d'administration, même aux doses de toxicité maternelle. Chez le rat, une fœtotoxicité s'exprime à fortes doses par une diminution du poids fœtal, des anomalies squelettiques et un retard d'ossification. Elle semble liée à la toxicité maternelle.

Toxicité sur l'Homme

Comme pour la plupart des solvants organiques, le benzène provoque des troubles digestifs et neurologiques, avec en cas d'ingestion, une pneumopathie d'inhalation. Le benzène est irritant pour la peau et induit des lésions oculaires superficielles. Les expositions répétées peuvent provoquer des troubles neurologiques (syndrome psycho-organique) et digestifs. La toxicité est avant tout hématologique : thrombopénie, leucopénie, aplasie médullaire mais surtout des hémopathies malignes et des lymphopathies. L'union européenne a classé le benzène cancérigène pour l'homme. Des effets génotoxiques sont observés en cas d'exposition professionnelle. Des effets sur la fonction de reproduction sont rapportés ; les effets sur la grossesse mal caractérisés en dehors d'une fréquence accrue d'avortements.

Toxicité aiguë

[3, 15, 19]

Le benzène partage la toxicité aiguë de tous les solvants hydrocarbonés. L'ingestion provoque : des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements), des troubles neurologiques (troubles de conscience, ivresse puis somnolence pouvant aller jusqu'au coma, convulsions à très hautes doses) et une pneumopathie d'inhalation (due à l'inondation des voies respiratoires par le produit et aggravée par les vomissements éventuels).

Lors d'intoxications par inhalation, les mêmes symptômes neurologiques apparaissent pour des concentrations variables selon les individus ; les chiffres suivants sont donnés à titre indicatif : pas d'effet à 25 ppm, céphalées et asthénie de 50 à 100 ppm, symptômes plus accentués à 500 ppm, tolérance seulement pendant 30 à 60 minutes à 3000 ppm, mort en 5 à 15 minutes à 20 000 ppm. Des convulsions sont observées aux plus hautes doses.

En application cutanée, le benzène est irritant. La projection oculaire de solutions de benzène entraîne une sensation modérée de brûlure mais seulement des lésions peu importantes et transitoires des cellules épithéliales.

Toxicité chronique

Toxicité non hématologique [7, 16, 17]

L'inhalation de benzène provoque des troubles neuropsychiques communs à ceux observés avec les autres solvants et regroupés sous le terme « syndrome psycho-organique » : irritabilité, diminution des capacités d'attention et de mémorisation, syndrome dépressif, troubles du sommeil... Des troubles digestifs, tels que nausées, vomissements, épigastralgies, peuvent être observés. Par contact cutané prolongé, le benzène entraîne des irritations locales.

Aucune étude n'a prouvé la responsabilité du benzène dans la genèse des cancers autres que ceux du système hématopoïétique et lymphopoïétique.

Troubles hématologiques non malins [16, 19, 20]

Le rôle du benzène dans la survenue d'hémopathies non malignes est prouvé par de nombreuses études individuelles et épidémiologiques. D'après les résultats de ces dernières, le seuil de toxicité semble pouvoir être fixé, pour des groupes, à 10 ppm ; toutefois cette valeur n'exclut pas la possibilité de survenue d'anomalie pour des expositions plus faibles.

La thrombopénie est le signe le plus précoce et le plus fréquent de l'intoxication. Une leucopénie ou parfois une hyperleucocytose, une anémie ou, beaucoup plus rarement, une polyglobulie peuvent également être notées. La difficulté d'interprétation des anomalies modérées (liée à la variabilité intra-individuelle, inter-individuelle et raciale des paramètres de la numération formule sanguine et à la difficulté d'en définir la normalité) justifie néanmoins une certaine prudence. Les anomalies évoluent dans la grande majorité des cas vers la régression à l'arrêt de l'exposition : elles ne seraient que très rarement le prélude à une hémopathie plus sévère.

L'aplasie médullaire benzénique est devenue exceptionnelle en France depuis l'application des mesures de prévention prévues par la réglementation. Le délai d'apparition de la maladie par rapport au début de l'exposition varie de quelques mois à plusieurs dizaines d'années. D'après certains, une première atteinte sanguine par le benzène favoriserait la survenue d'une aplasie médullaire après réexposition. Cette aplasie, précédée pendant plus ou moins longtemps d'une hypoplasie, peut débuter sur une seule lignée (plaquettaire ou blanche) avant de se généraliser. Le médullogramme est typiquement pauvre ; mais parfois il est initialement normal ou riche : hyperplasie granuleuse et mégacaryocytaire, augmentation des éléments jeunes et immatures. En cas de guérison, l'évolution peut se faire vers une leucémie dans un délai variable (de plusieurs années souvent).

Hémopathies malignes et lymphopathies [3, 16, 17, 21]

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) considère qu'il existe des indices suffisants de cancérigénicité chez l'homme (le benzène figure dans le groupe 1). L'Union européenne a également classé le benzène cancérigène chez l'homme.

De très nombreux rapports de cas et plusieurs études épidémiologiques de cohortes attestent le pouvoir leucémogène du benzène pour des expositions extrêmement variables (< 1 ppm à > 100 ppm) ; le benzène n'est pas toujours l'unique polluant des postes de travail concernés.

D'après certains, une leucémie benzénique serait toujours précédée de troubles non malins ; plusieurs cas de leucémies après guérison d'épisodes antérieurs d'anomalies sanguines induites par le benzène ont été décrits. Le type myélocytaire est le plus fréquent. On a mis en évidence une relation dose-effet entre l'importance de l'exposition en ppm/mois et l'incidence des leucémies ; par contre, aucun lien n'a été trouvé entre l'apparition de leucémies et l'importance des pics maximum d'exposition (envisagés indépendamment de l'exposition cumulée), l'âge à la première exposition au benzène, la durée d'exposition et le délai écoulé entre le début de l'exposition et la survenue de la maladie. Plusieurs problèmes demeurent cependant non résolus : en effet, différentes observations suggèrent la responsabilité du benzène dans d'autres types de leucémies : leucémies lymphoïdes chroniques, leucémies aiguës lymphoïdes, leucémies myéloïdes chroniques, leucémies aiguës myéloïdes non myélocytaires. Il persiste toutefois des incertitudes ; l'incidence des leucémies benzéniques diminue en raison de la baisse des concentrations atmosphériques en milieu professionnel et du nombre d'exposés ; aucune étude épidémiologique ne pourra donc mettre en évidence avec une puissance suffisante ces effets potentiels. Par ailleurs, la forme de la relation dose-effet et une dose seuil éventuelle ne peuvent être définies, faute d'étude avec métrologie correcte.

D'après une étude épidémiologique réalisée en Chine, des travailleurs exposés pendant 10 ans à des colles contenant du benzène avaient un risque plus élevé (4,2 ; 1,1 - 15,9) de développer un lymphome non hodgkinien [12].

Effets génotoxiques

[16 à 18]

Les études conduites chez des sujets modérément exposés sont le plus souvent négatives ; on n'a pas détecté d'augmentation des lésions chromosomiques pour des concentrations atmosphériques inférieures à 15 ppm. Cependant, les résultats de ces enquêtes sont souvent difficilement interprétables en raison de la fréquence des poly-expositions à des toxiques potentiellement mutagènes, de la faiblesse des effectifs et des insuffisances de la métrologie.

Lors d'expositions professionnelles plus importantes, des aberrations chromosomiques lymphocytaires ou des instabilités chromosomiques sont presque constantes ; ces anomalies peuvent persister plusieurs années après l'exposition, la fréquence des lésions chromosomiques n'a pas été relevée (les données métrologiques sont parfois incomplètes).

En conclusion, aucune relation ne peut être actuellement établie entre les types de lésions chromosomiques observées *in vitro* et les effets sur la santé, ni même entre l'existence de lésions chromosomiques et la survenue ultérieure éventuelle d'un état pathologique.

Effets sur la reproduction

Dans une étude sur un nombre restreint de femmes exposées à un mélange de benzène, toluène et xylènes à des concentrations atmosphériques moyennes en benzène de 8,8 ppm (0,90 - 876,47), des modifications des taux de FSH et de métabolites estrogéniques suggèrent une possible action de ces solvants sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [23].

Chez la femme, des troubles menstruels, surtout hémorragiques, sont rapportés par plusieurs publications mais on ne sait pas s'ils sont indépendants de la pathologie hématologique, et la méthodologie de ces études n'est pas toujours précisée. Dans une étude, l'incidence des troubles menstruels est liée à la durée d'exposition [18, 24].

Les résultats de plusieurs études suggèrent une possible altération du sperme chez des sujets exposés à des mélanges de solvants hydrocarbonés dont le benzène. La responsabilité de chaque solvant ne peut être individualisée [27, 28].

Lors de la grossesse, le transfert placentaire est prouvé : la concentration en benzène au sang du cordon chez le nouveau-né est au moins égale à celle de la mère exposée au produit. Aucun élément ne permet de conclure à une tératogénicité ou à une fœtotoxicité.

Quelques études suggèrent une fréquence accrue des avortements chez les femmes exposées au benzène ; l'exposition fréquente à des risques professionnels variés et des problèmes méthodologiques rendent l'interprétation de ces enquêtes souvent difficile [18, 25]. Dans une étude de cohorte, il n'a pas été mis en évidence de liaison entre l'exposition professionnelle du père au benzène et un risque d'avortement spontané [26].

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 3^e trimestre 2011

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Décret 96-1010 modifié du 19 novembre 1996 (JO du 24 novembre 1996) relatif aux appareils destinés à être utilisés en atmosphère explosible.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2006-133 du 9 février 2006.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 1999/38/CE du Conseil du 29 avril 1999 (JOCE du 1^{er} juin 1999).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 4, 4bis et 84.

Surveillance médicale renforcée

- Article R. 4624-18 du Code du travail (modifié par les décrets n° 2012-135 du 30 janvier 2012 et n° 2014-798 du 11 juillet 2014).

Surveillance médicale post-professionnelle

- Article D. 461-25 du Code de la sécurité sociale.
- Arrêté du 28 février 1995 (JO du 22 mars 1995) fixant le modèle-type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cas du suivi post professionnel : annexe 1 et annexe 2 modifiée par l'arrêté du 6 décembre 2011 (JO du 15 décembre 2011).

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du code du Travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substance** benzène :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (L 353, JOUE du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du benzène harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Liquides inflammables, catégorie 2 ; H 225
 - Cancérogénicité, catégorie 1A ; H 350
 - Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 1B ; H 340
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 1 ; H 372 (**)
 - Danger par aspiration, catégorie 1 ; H 304
 - Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H 319
 - Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ; H 315

(**) Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition".

- selon la directive 67/548/CEE
 - Facilement inflammable ; R 11
 - Cancérogène, catégorie 1 ; R 45
 - Mutagène, catégorie 2 ; R 46
 - Toxique ; R 48/23/24/25
 - Nocif ; R 65
 - Irritant ; R 36/38

b) **mélanges** (préparations) contenant du benzène :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Interdiction / Limitations d'emploi

- Décret n° 87-729 du 28 août 1987 : interdiction de mettre à la disposition du public des dissolutions de caoutchouc et des colles à boyaux renfermant plus de 0,2 % en poids de benzène.
- Arrêté du 7 août 1997 (JO du 17 août 1997) : interdiction de mise sur le marché ou d'importation à destination du public du benzène et des préparations en renfermant 0,1 % ou plus.

- Article R. 4412-162 du Code du travail : interdiction d'employer des dissolvants ou diluants renfermant plus de 0,1 % en poids de benzène (sauf lorsqu'ils sont utilisés en vase clos).
- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 5 : benzène).

Protection de la population

Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73, articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :

- détention dans des conditions déterminées (article R. 5132-66) ;
- étiquetage (cf. Classification et étiquetage) ;
- cession réglementée (articles R. 5132-58 et R. 5132-59).

Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE. Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/Transport-des-marchandises.html).

Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la toxicité du benzène et, notamment, de ses propriétés cancérogènes, des mesures sévères de prévention s'imposent et des exigences particulières sont à respecter lors de son stockage et de sa manipulation.

Au préalable, l'employeur doit étudier la possibilité de remplacer le benzène par une autre substance moins dangereuse pour la santé des travailleurs. Lorsque la substitution est techniquement impossible, il prendra les mesures nécessaires pour éviter ou, à défaut, réduire le plus possible l'exposition au benzène.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le benzène dans des locaux spéciaux, frais et bien ventilés, de préférence à l'extérieur, à l'abri des rayonnements solaires et de toute source de chaleur ou d'ignition (flammes, étincelles...) et à l'écart des produits oxydants. Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au-dehors.
- Interdire de fumer.
- Mettre le matériel notamment le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- Fermer hermétiquement les récipients et les étiqueter correctement.
- Les locaux seront balisés par une signalisation rappelant la nature du produit. Seul le personnel autorisé et informé pourra y pénétrer.
- Équiper les locaux de détecteurs de fuite et de systèmes d'alarme.
- Prévoir, à proximité immédiate des locaux, des équipements de protection individuelle et des appareils de protection respiratoire pour intervention d'urgence.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le benzène. En outre :

- Instruire le personnel des dangers présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales feront l'objet d'exercices d'entraînement.
- Limiter, au strict besoin de l'activité, le nombre de personnes susceptibles d'être exposées au benzène.
- Limiter les quantités de benzène sur le lieu de travail.
- Le benzène, les dissolvants ou diluants en renfermant plus de 0,1 % en poids ne doivent être utilisés qu'en appareil clos conformément à l'article R. 4412-162 du Code du travail.
- Ne pas utiliser d'air ou d'oxygène comprimé pour effectuer le transvasement ou la circulation du produit.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en benzène. Faire réaliser un contrôle technique annuel par un organisme accrédité afin de vérifier le respect de la valeur limite réglementaire de 1 ppm (3,25 mg/m³).
- Empêcher l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée, à caractère exceptionnel ou pour des interventions d'urgence.
- Empêcher le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants (par exemple en alcool polyvinylique ; certaines matières telles que le caoutchouc naturel, le caoutchouc butyle, le caoutchouc nitrile, le néoprène sont à éviter [35]) et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires.

- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche, lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du benzène sans prendre les précautions d'usage [36].
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, terre). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, supprimer toute source potentielle d'ignition, aérer la zone, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié. Dans tous les cas, ne pas autoriser les travailleurs non indispensables et non protégés à rester dans la zone polluée.
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le benzène.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération contrôlée, par exemple).

Au point de vue médical

À l'embauchage et lors des examens périodiques

- Les recommandations et les instructions techniques destinées aux médecins du travail assurant la surveillance médicale des salariés exposés au benzène, sont décrites dans l'arrêté du 6 juin 1987 (pris en application du décret du 13 février 1986 abrogé en 2001 ; depuis, les nouvelles dispositions visant à limiter l'exposition à des agents cancérogènes introduisent également une nouvelle valeur limite réglementaire pour le benzène, cinq fois plus basse : 1 ppm soit 3,5 mg/m³).
- L'arrêté précise la nature et la fréquence des examens cliniques et biologiques à l'embauchage et lors des examens périodiques. En outre, il donne des valeurs de référence et l'interprétation des résultats pour les examens hématologiques ainsi que les contre-indications et les causes d'inaptitude aux postes de travail exposant au benzène.

Surveillance biologique

Les dosages urinaires de l'acide *trans,trans*-muconique (*t,t*-MA) et de l'acide *S*-phénylmercapturique (*S*-PMA) en fin de poste de travail sont à privilégier, bien corrélés à l'exposition au benzène du jour même. Le *S*-PMA urinaire est un paramètre plus spécifique et plus sensible (permettant d'apprécier des expositions de l'ordre de 1 % de la VLEP-8h) que le *t,t*-MA urinaire (très utile pour des expositions de l'ordre de 10 % de la VLEP-8h mais soumis à de larges variations individuelles liées en partie à un facteur de confusion l'acide sorbique, conservateur de produits cosmétiques et pharmaceutiques, additif alimentaire).

L'ACGIH a établi des valeurs de référence pour la population professionnellement exposée (BEI) pour l'acide *trans,trans*-muconique urinaire à 500 µg/g. créatinine en fin de poste et pour l'acide *S*-phénylmercapturique urinaire à 25 µg/g. créatinine en fin de poste.

Il existe une valeur guide française pour l'acide *trans,trans*-muconique urinaire en fin de poste mais cette valeur n'a pas été revue depuis 1997 (alors que la VLEP-8h a été divisée par 5).

En cas d'accident

- En cas de contact cutané, retirer les vêtements souillés et laver à grande eau pendant quinze minutes. Les vêtements ne seront réutilisés qu'après décontamination. Si une irritation cutanée apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une surveillance médicale s'imposera.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau ou au sérum physiologique pendant 10 à 15 minutes. Une consultation ophtalmologique sera indispensable s'il apparaît une douleur, une rougeur oculaire ou une gêne visuelle.
- En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires.
- En cas d'ingestion, ne pas provoquer de vomissements ; on pourra faire absorber du charbon médical activé si le sujet est parfaitement conscient.
- Dans les deux cas, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente ; en cas d'arrêt respiratoire, commencer la respiration assistée ; même si l'état initial est satisfaisant, transférer en milieu hospitalier, si nécessaire par ambulance médicalisée, où pourront être entrepris une aspiration gastrique éventuelle, une surveillance de l'état de conscience, des fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et hépato-rénales, ainsi qu'un traitement symptomatique en milieu de soins intensifs si besoin est.

Bibliographie

- 1 | Benzène. European Union Risk Assessment Report. European Chemicals Bureau, draft ; 2003 (esis.jrc.ec.europa.eu).
- 2 | Kirk-Othmer - Encyclopedia of chemical technology, 4th ed., vol. 4. New York : John Wiley and sons ; 1992 : 73-99.
- 3 | IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. Lyon : International agency for research on cancer ; 1982, vol. 29 : 93-127 ; 1987, suppl. 7 : 120-122.
- 4 | Benzène. In : Base de données HSDB. NLM, 2004 (toxnet.nlm.nih.gov).
- 5 | Henderson RF - Aromatic hydrocarbons - benzene and other alkylben- zene. Patty's toxicology. 5th ed., vol. 4. Eula Bingham, Barbara Cahrssen, Charles H. Powell. New York : John Wiley and sons ; 2001 : 231-260.
- 6 | Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. ACGIH ; 2001. Benzene 24 p. ; également TLVs and BEIs, ACGIH ; 2003.
- 7 | Valentini L, Lee S-S, Seaton M-J et al. - Reduction of benzene metabolism and toxicity in mice that lack CYP2E1 expression. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1996 ; 141 : 205-213.
- 8 | Schlosser P-M, Kenyon E-M, Seaton M-J et al. - Determinants of benzene metabolism and disposition. *CIIT Activities* ; 1995 ; 15 (6) : 1-9.
- 9 | Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) ; 1997. Toxicological profile for benzene. Atlanta, GA : U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service (www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html).
- 10 | Au W-W, Cantelli-Forti G, Hrelia Pet al. - Cytogenetic assays in genotoxic studies : Somatic cell effects of benzene and germinal cell effects of dibromochloropropane. *Teratog CarcinMutag*, 1990 ; 10 : 125-134.
- 11 | Macgregor J-T, Wehr C-M, Henika P-R et al. - The in vivo erythrocyte micronucleus test : Measurement at steady state increases assay efficiency and permits integration with toxicity studies. *Fundamental Applied Toxicology*, 1990 ; 14 : 513-522.
- 12 | Fujie K, Ito Y, Maea S - Acute cytogenetic effect of benzene on rat bone marrow cells in vivo and the effect of inducers or inhibitors of drug-metabolizing enzymes. *Mutation Research*, 1992 ; 298 : 81-90.

- 13 | Mullin A-H, Rando R, Esmundo F et al. - Inhalation of benzene leads to an increase in the mutant frequencies of a lacI transgene in lung and spleen tissues of mice. *Mutation Research*, 1995 ; 327 : 121-129.
- 14 | Ciranni R, Barale R, Adler I-D - Dose-related clastogenic effects induced by benzene in bone marrow cells and in differentiating spermatogonia of Swiss CD1 mice. *Mutagenesis*, 1991 ; 6 (5) : 417-421.
- 15 | Grant M - Toxicology of the eye, 3th ed. Springfield : Charles C. Thomas ; 1986 : 140-141.
- 16 | Wright A-P et al. - Une revue de littérature récente sur la toxicologie du benzène. Bruxelles : European Chemical Industry Ecotoxicology & Toxicology Centre, rapport technique n° 16, décembre 1964 (traduction française réalisée par Chimie et Ecologie, Paris, Juin 1987).
- 17 | Truhaut R - Compte rendu et résolutions finales du « Workshop » international sur la toxicologie du benzène. *Arch. Mal. Prof.*, 1977 ; 38 : 967-968.
- 18 | Barlow S-M, Sullivan F-M - Reproductive hazards of industrial chemicals. Londres : Academic Press ; 1982 : 83-103.
- 19 | Garnier R - Hydrocarbures aromatiques. In : Bismuth Cet al. - Toxicologie clinique. Paris : Flammarion Médecine-sciences ; 2000 : 760-764.
- 20 | Normand J-C, Bergeret A, Prost G - Benzène. Paris : Encyclopédie médico-chirurgicale, Toxicologie, Pathologie professionnelle, 16046-B-10 ; 1997 : 7p.
- 21 | Wong O - An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene. T-General restes. II-Dose response analyses. *British Journal of Industrial medicine*, 1987 ; 44 : 365-381 et 382-395.
- 22 | Benzène. In : BIOTOX. Guide biotoxologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2010 (www.inrs.fr/biotox).
- 23 | Chen H, Wang Xet Xu L - Effects of exposure to low-level benzene and its analogues on reproductive hormone secretion in female workers. *Chin. J. Prev. Med.*, 2001 ; 35, 2 : 83-86.
- 24 | Huang X-Y et al. - Influence on benzene and toluene to reproductive function of female workers in leathershoe-making industry. *Chin. J. Prev. Med.*, 1991 ; 25 (2) : 89-91.
- 25 | Xu Xet al. - Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occupational and Environmental Medicine*, 1998 ; 55 : 31 et suivantes.
- 26 | Stucker I et al. - Occupational paternal exposure to benzene and risk of spontaneous abortion. *Occupational and Environmental Medicine*, 1994 ; 51 : 475-478.
- 27 | Kawas G et al. - Male reproductive effects of solvent and fuel exposure during aircraft maintenance. *Reproductive Toxicology*, 1999 ; 13, 3 : 155-166.
- 28 | De Celis Ret al. - Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertility and sterility*, 2000 ; 73 (2) : 221-228.
- 29 | Norme NF X43-267. Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Paris, AFNOR, 2004 (en cours de révision).
- 30 | Hydrocarbures aromatiques. Fiche 012. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2009 (www.inrs.fr/metropol/).
- 31 | Mélange de vapeurs d'hydrocarbures en C6 à C12. Fiche 055. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2009 (www.inrs.fr/metropol/).
- 32 | Hydrocarbons, aromatic. Method 1501. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th ed. NIOSH, 2003 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 33 | Prélèvement passif sur badge Gable®. Fiche C. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2007 (en cours de révision) (www.inrs.fr/metropol/).
- 34 | MDHS 80. Volatile organic compounds in air - Laboratory method using diffusive solid sorbent tubes, thermal desorption and gas chromatography. HSE, 1995 (www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/).
- 35 | Forsberg K, Mansdorf SZ - Quick selection guide to chemical protective clothing. 5th ed. Hoboken : John Wiley and Sons ; 2007 : 203 p.
- 36 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008.

Auteurs

N. Bonnard, M. Falcy, D. Jarqot, E. Pasquier

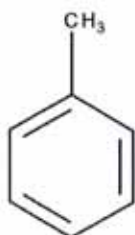
Toluène

Fiche toxicologique n°74

Généralités

Edition _____ Édition 2012

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C7H8	Nom	Toluène
	Numéro CAS	108-88-3
	Numéro CE	203-625-9
	Numéro index	601-021-00-3
	Synonymes	Méthylbenzène



TOLUÈNE

Danger

- H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
- H361d - Susceptible de nuire au fœtus
- H304 - Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires
- H373 - Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H336 - Peut provoquer somnolence ou vertiges

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
203-625-9

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H361 et H373, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

[1 à 3]

- Intermédiaire de synthèse pour la fabrication de nombreux produits : benzène et xylènes, phénol, nitrotoluène, diisocyanate de toluylène (TDI), chlorure de benzyle, benzaldéhyde, acide p-toluènesulfonique, vinyltoluène, etc.
 - Solvant pour peintures, vernis, encres d'imprimerie, colles, cires, etc. ; solvant d'extraction dans l'industrie cosmétique, l'industrie pharmaceutique.
- Par ailleurs, le toluène est utilisé, non isolé, en mélange avec le benzène et les xylènes, comme additif de carburants pour en améliorer l'indice d'octane. Il est présent dans certains produits pétroliers.

Propriétés physiques

[1, 2, 3, 5]

Le toluène est un liquide incolore, mobile, d'odeur aromatique.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,535 g/l à 25 °C), miscible à de nombreux solvants organiques (acétone, oxyde de diéthyle, chloroforme, éthanol...), soluble dans l'acide acétique glacial.

C'est un excellent solvant pour un grand nombre de substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines).

Nom Substance	Détails	
Toluène	Formule	C_7H_8
	N° CAS	108-88-3
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	92,14
	Point de fusion	- 95 °C
	Point d'ébullition	110,6 °C
	Densité	0,867
	Densité gaz / vapeur	3,14
	Pression de vapeur	3 kPa à 20 °C 3,8 kPa à 25 °C
	Point d'éclair	4 °C (en coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	535 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,2% limite supérieure : 7,1%
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	2,65

À 20 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 3,83 mg/m³

Propriétés chimiques

[1, 2, 3]

Le toluène est un produit stable dans les conditions normales d'utilisation.

Il réagit avec de nombreux composés organiques. Les réactions peuvent être violentes avec des produits tels que l'acide nitrique concentré, le dichlorure de soufre, le trifluorure de brome, des mélanges acide nitrique/acide sulfurique. Le toluène peut former des mélanges explosifs avec le tétranitrométhane.

Il peut réagir vivement avec les oxydants forts (risque d'incendie et d'explosion).

Il ne corrode pas les métaux usuels. Par contre, certaines matières plastiques subissent des dégradations au contact du toluène : caoutchouc naturel, caoutchouc nitrile, polychloroprène, polyéthylène, PVC notamment, mais pas les polymères fluorés.

Réipients de stockage

Le stockage du toluène s'effectue généralement dans des récipients métalliques.

Le verre est également utilisé pour de petites quantités ; les bonbonnes seront protégées par une enveloppe plus résistante, convenablement ajustée.

Les emballages en matière plastique (à l'exception des polymères fluorés) sont déconseillés.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaires **contraignantes** dans l'air des locaux de travail ont été établies en France pour le toluène (article R. 4412-149 du Code du travail).

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)
Toluène	France (VLEP réglementaire contraignante - 2012)	20	76,8	100	384
Toluène	Union européenne	50	192	100	384

Toluène	États-Unis (ACGIH - 2007)	20	75	-	-
Toluène	Allemagne (valeur MAK)	50	190	-	-

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement au travers d'un tube rempli de charbon actif ou d'un autre adsorbant (Anasorb® 747). Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone seul [26, 27, 28, 32] ou en mélange avec du N,N-diméthylformamide [31] ou du méthanol et du dichlorométhane [30].
- Prélèvement passif par diffusion sur un badge rempli de charbon actif ou d'un autre adsorbant (Anasorb® 747). Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone seul [29, 33] ou en mélange avec du N,N-diméthylformamide [28].
- Prélèvement au travers d'un tube à désorption thermique rempli d'adsorbant solide Chromosorb ou Tenax TA. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption thermique [34].
- L'utilisation d'un appareil à réponse instantanée équipé d'un tube réactif colorimétrique, par exemple DRAEGER (Toluène 5/b, 50/a) ou GASTEC (Toluène 122 et 122L), est possible en première approche, mais n'assure toutefois ni la sélectivité ni la précision nécessaire à une comparaison aux valeurs limites d'exposition professionnelle.

Incendie - Explosion

[1, 2]

Le toluène est un liquide très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée = 4°C). Les vapeurs sont plus denses que l'air. Elles peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses spéciales.

L'eau n'est pas recommandée ; on pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour éteindre un feu important.

Refroidir à l'aide d'eau pulvérisée les fûts exposés ou ayant été exposés au feu.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[3, 6]

Le toluène suit un métabolisme comparable chez l'homme et l'animal : il est bien absorbé par les tractus gastro-intestinal et respiratoire et, à un degré moindre, par voie cutanée ; il se distribue dans les tissus riches en lipides, en particulier le cerveau ; il est éliminé tel quel dans l'air expiré et, après transformation, dans l'urine, majoritairement sous forme d'acide hippurique.

Chez l'animal

Absorption chez l'animal

Chez l'homme et l'animal, l'absorption respiratoire est rapide, le toluène apparaît dans le sang après 10 à 15 minutes d'exposition, avec une forte corrélation, pendant et après l'exposition, entre la concentration alvéolaire et la concentration sanguine. L'absorption (environ 50 % de la concentration) est fortement influencée par le taux de ventilation pulmonaire. Chez le rat, les pics sanguin et cérébral sont atteints après 53 et 58 minutes respectivement.

Le toluène est absorbé complètement par le tractus gastro-intestinal de l'homme et du rat avec, chez ce dernier, une vitesse inférieure à l'absorption pulmonaire : le pic sanguin est atteint après 2 heures.

Il est absorbé lentement à travers la peau humaine (14 à 23 mg/cm²/h) avec des variations individuelles importantes. Chez l'animal, le taux de pénétration cutanée est faible pour le toluène liquide et pratiquement inexistant pour la forme vapeur (4,6 µg/cm²/h pour la souris nue exposée à 1000 ppm). Sur la peau de rat, *in vitro*, la pénétration est de 0,78 µg/cm²/min.

Distribution chez l'animal

Dans le sang, le toluène est réparti entre les globules rouges, où il est fixé à l'hémoglobine, et le sérum avec une partition 1 : 1 chez l'homme et 1 : 2 chez le rat.

Le toluène se distribue dans les tissus riches en lipides et fortement vascularisés comme le cerveau, en particulier la matière blanche, la moelle osseuse, la moelle épinière, le foie, le tissu adipeux et les reins. La concentration dans le cerveau semble plus importante que dans le sang ; le tissu adipeux joue le rôle de réservoir. Le toluène passe aisément la barrière placentaire du rat, sa concentration dans le fœtus est environ 75 % de celle du sang maternel. Il est sécrété dans le lait maternel chez l'homme et l'animal.

Métabolisme chez l'animal

Le toluène (80 % de la dose absorbée) est oxydé dans le foie par les monooxygénases à cytochrome P450 (CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP1A2, et CYP1A1), en alcool benzylique, benzaldéhyde puis acide benzoïque qui est conjugué avec la glycine, pour former l'acide hippurique (83 - 94 % des métabolites urinaires), ou avec l'acide glucuronique, pour former le benzylglucuronide (3 à 9 % des métabolites urinaires). Une faible partie (environ 1 %) est oxydée en ortho-, méta-, et para-crésol qui sont conjugués avec des sulfates ou l'acide glucuronique (voir figure 1). Les acides S-benzylmercapturique et S-p-toluylmercapturique sont des métabolites urinaires mineurs, identifiés chez l'homme.

Le toluène, à partir de 1000 ppm chez le rat, est inducteur des enzymes hépatiques à cytochrome P450 de son propre métabolisme.

Élimination chez l'animal

Chez l'homme, l'élimination sanguine du toluène suit une courbe triphasique avec des demi-vies d'environ 2 min, 30 min et 3,5 h. L'exposition à de fortes concentrations provoque l'apparition d'une 4^{ème} phase, de demi-vie de 20 à 90 h, qui correspondrait à l'élimination du toluène stocké dans les tissus adipeux. Chez le rat, la courbe d'élimination sanguine est biphasique avec des demi-vies de 6 et 90 min. L'élimination du toluène stocké dans les tissus adipeux est beaucoup plus rapide que chez l'homme.

Chez l'homme comme chez l'animal, le toluène est éliminé dans l'air expiré sous forme inchangée (10 - 20 %) et dans l'urine (80 %) sous forme métabolisée (acide hippurique (60 - 70 %), benzoylglucuronide (10 - 20 %), acides mercapturiques ou crésols conjugués). Une très faible quantité (0,06 %) du toluène absorbé par inhalation est éliminée sous forme inchangée dans l'urine.

Chez le rat, exposé par inhalation, une petite quantité (< 2 %) de la dose absorbée est éliminée par la bile dans les intestins où elle est réabsorbée ; de ce fait, les fèces ne contiennent que des quantités négligeables de toluène ou de ses métabolites.

L'alcool éthylique inhibe la majorité des voies métaboliques du toluène, provoquant une diminution de l'excrétion d'acide hippurique et une augmentation de l'élimination de toluène inchangé dans l'air exhalé. Une coexposition toluène/xylène provoque, par compétition métabolique, une augmentation des concentrations sanguines et cérébrales de toluène.

Surveillance biologique de l'exposition

Différents paramètres sont proposés pour évaluer l'exposition au toluène : dosage dans le sang du toluène ; dosage dans les urines du toluène, de l'ortho-crésol et de l'acide hippurique et dosage dans l'air expiré du toluène.

Pour confirmer l'exposition, on peut utiliser :

- le dosage du toluène sanguin en fin de semaine et début de poste, reflet de l'exposition de la semaine de travail, ainsi que le dosage du toluène urinaire en fin de poste, reflet de l'exposition du jour même ; ces deux paramètres sont spécifiques et sensibles ;
- le dosage de l'ortho-crésol urinaire, prélèvement réalisé en fin de poste et fin de semaine de travail, reflet de l'exposition de la semaine de travail.

Étant donné ses faibles sensibilité et spécificité, le dosage de l'acide hippurique est peu utile pour des expositions inférieures ou égales à 50 ppm.

Sont retenues comme BEI (Biological Exposure Indices) de l'ACGIH : le toluène sanguin et urinaire et l'ortho-crésol urinaire (Voir Recommandations 5 Au point de vue médical).

Schéma métabolique

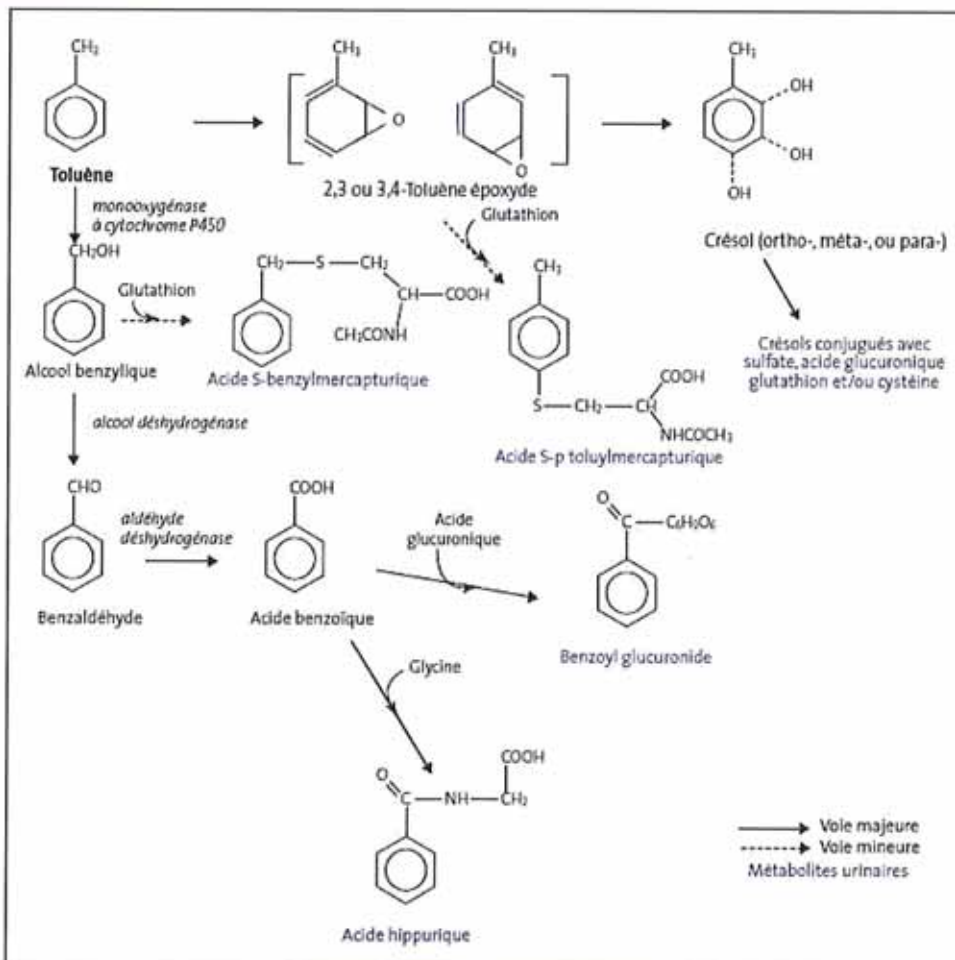


Fig. 1. Métabolisme du toluène chez l'homme et l'animal (d'après [3, 4])

Toxicité expérimentale

Toxicité aigüe

[3, 5 à 7]

Le toluène a une faible toxicité aigüe ; sa cible première est le système nerveux central. Il est irritant pour la peau, les yeux et le système respiratoire.

La CL50 chez le rat est de 28,1 mg/l/4 h (7500 ppm/4 h) ou de 4618 ppm/6 h et chez la souris de 19,9 à 27,9 mg/l/4 h (5308 - 7440 ppm/4 h) ou de 5320 ppm/7 h ; chez le rat, la DL50 orale est de 5300 à 7400 mg/kg et la DL50 cutanée, chez le lapin, est de 12 400 mg/kg.

Chez le rat et la souris, les symptômes initiaux (hyperactivité, irritation des membranes muqueuses, avec écoulement nasal et lacrymal, et des voies respiratoires supérieures, avec augmentation de la fréquence respiratoire) sont suivis de narcose, ataxie, altération de la fonction cognitive, perte d'équilibre et modifications neurochimiques ; les animaux meurent par arrêt respiratoire suite à une dépression profonde du système nerveux central. À des concentrations supérieures à 2000 ppm, une forte corrélation a été montrée entre l'intensité de cette dépression et le taux de toluène dans le cerveau.

On note aussi des modifications hématologiques (baisse du nombre de leucocytes et augmentation de l'hématocrite, du taux de glucose et de la résistance des érythrocytes à la lyse chez le rat exposé à 2500 ppm) et hépatiques (augmentation de poids du foie, augmentation des enzymes hépatiques impliqués dans le métabolisme du toluène chez le rat, la souris et le lapin exposés à 795 ppm).

Le toluène est irritant pour la peau du lapin, de la souris et du cobaye. La sévérité de l'irritation cutanée induite chez le lapin augmente avec le temps jusqu'à 72 h (érythème modéré et œdème léger) sans réversibilité à 7 jours [8a].

Il est légèrement irritant pour l'œil du lapin, rougeur de la conjonctive et chemosis apparaissent dans les 72 heures et persistent pendant 24 heures [9] ; le rinçage après 4 et 30 secondes ne modifie pas l'intensité de l'irritation [8b].

Le toluène est irritant pour le tractus respiratoire à forte concentration : chez la souris, la RD50 est de 12 650 à 19 875 mg/m³ (3373 à 5300 ppm) [10, 11].

Il n'est pas sensibilisant pour le cobaye (test de maximisation).

Toxicité subchronique, chronique

[3, 5 à 7]

En exposition prolongée ou répétée, le toluène provoque, chez le rat et la souris, une augmentation de poids de nombreux organes, une modification du taux de neurotransmetteurs, une neurotoxicité au niveau de l'hippocampe et du cervelet et une perte auditive.

Chez le rat, une exposition par inhalation de 15 semaines provoque, à partir de 1250 ppm, une augmentation du poids des reins et du foie et, à partir de 2500 ppm, une augmentation du poids corporel, cérébral, cardiaque, pulmonaire et testiculaire, ainsi qu'une dyspnée et une ataxie. Dans le foie, le toluène (1600 ppm, 8 h/j, 6 mois) induit une hypertrophie des zones centrolobulaires avec prolifération, en fonction de la dose, du réticulum endoplasmique dans les hépatocytes. Après une exposition pendant 2 ans, il se produit, à partir de 1500 ppm, une inflammation de la muqueuse nasale avec érosion de l'épithélium olfactif, métaplasie et dégénérescence de l'épithélium respiratoire. La NOAEL (concentration sans effet toxique observé) est de 625 ppm pour une exposition de 6,5 h/j, 5 j/sem pendant 15 semaines ou de 300 ppm pendant 2 ans.

Par voie orale, le toluène induit, chez le rat et la souris, à des concentrations supérieures à 2500 mg/kg/j, piloérection, larmoiements et salivation excessifs, prostration, hypoactivité, ataxie, augmentation du poids relatif et absolu du foie, des reins et du cœur. La NOAEL par voie orale, pour le rat et la souris, est de 625 mg/kg/j pendant 13 semaines.

Dans le cerveau du rat, il provoque des modifications neurologiques (nécrose neuronale dans l'hippocampe et le cervelet à des concentrations inhalatoires supérieures ou égales à 1500 ppm, ou orales supérieures ou égales à 1250 mg/kg/j) et neurochimiques (modification des taux de noradrénaline, dopamine et 5-hydroxytryptamine dans diverses régions cérébrales à des concentrations supérieures ou égales à 500 ppm).

Le toluène occasionne, chez le rat, par voie inhalatoire, orale ou sous-cutanée, une perte auditive irréversible mise en évidence par une diminution de la réponse au bruit, des modifications électrophysiologiques et des lésions morphologiques des cellules ciliées externes de la cochlée. Les effets morphologiques et fonctionnels sont effectifs après une exposition de 5 jours à 1400 ppm et s'intensifient avec le temps [12a].

Mode d'action :

Les effets neurologiques, comme la dépression du système nerveux central et la narcose, découlent, au moins en partie, d'interactions réversibles entre le toluène (lui-même et non ses métabolites) et les composants membranaires (lipides et protéines) des cellules nerveuses cérébrales ; le prétraitement des rats par le phénobarbital augmente le métabolisme du toluène et raccourcit la durée de la narcose. Cette interaction, si elle est répétée, pourrait modifier l'activité de certains enzymes impliqués dans la synthèse et/ou la dégradation des neurotransmetteurs ; le taux de ces derniers à certains endroits du cerveau est responsable des effets neurologiques produits. La perte auditive est, elle aussi, liée à l'action du toluène lui-même : un prétraitement par le phénobarbital prévient cet effet alors qu'une co-exposition avec l'éthanol, qui inhibe le métabolisme du toluène, l'augmente [12b].

Effets génotoxiques

Les tests de génotoxicité effectués avec le toluène donnent des résultats variables in vitro et négatifs in vivo .

in vitro, les résultats sont négatifs pour le test d'Ames sur *S. typhimurium*, pour les tests de réparation de l'ADN dans les bactéries, de conversion génique chez *S. cerevisiae*, ou d'effets génotoxiques chez la drosophile. Dans les cellules en culture, il induit des cassures simple brin de l'ADN (hépatocytes de rat) mais pas de lésion ou de réparation de l'ADN (fibroblastes humains), il augmente le taux de mutation (cellules de lymphome de souris) mais pas le taux de transformation morphologique (embryon de hamster syrien) ; en absence d'activateur métabolique, il ne provoque pas d'échanges entre chromatides sœurs ou d'aberrations chromosomiques (cellules ovariennes de hamster chinois ou lymphocytes humains).

in vivo, le toluène n'induit pas de modification significative dans les tests pour lesquels l'absence de contamination par le benzène a été mesurée (dommage cytogénétique de la moelle osseuse des rongeurs ou lésion de l'ADN dans les cellules sanguines, médullaires ou hépatiques de la souris). De plus, il n'est pas mutagène pour le sperme de souris (mesure d'anomalie induite dans la tête spermatique ou test de létalité dominante).

Administré simultanément au benzène, chez le rat et la souris par voie orale, intrapéritonéale ou sous-cutanée, il réduit le nombre d'échanges entre chromatides sœurs et la fréquence des micronoyaux induits par ce dernier.

Effets cancérogènes

[3, 6, 13 à 15]

Le toluène n'est cancérigène ni chez le rat par inhalation, ni chez la souris par inhalation et par voie cutanée.

Le toluène n'est pas cancérigène chez le rat et la souris exposés par inhalation jusqu'à 1200 ppm, 6,5 h/j, 5 j/sem, pendant 2 ans. Il provoque des lésions non néoplasiques de la cavité nasale ainsi qu'une néphropathie chez le rat et une hyperplasie de l'épithélium bronchique et des adénomes de l'hypophyse chez la souris. Par voie orale, chez le rat (gavage, 500 mg/kg/j, 4 - 5 j/sem, 2 ans), il induit une augmentation de néoplasmes lymphoréticulaires. Les résultats par voie cutanée chez la souris sont en général négatifs.

Le toluène est peu ou pas promoteur chez la souris après initiation par le 7,12-diméthylbenzanthracène ; il inhibe la cancérogenèse cutanée chez la souris, après initiation par le benzo[a]pyrène ou le 7,12-diméthylbenzanthracène et promotion par le phorbol-12-myristate-13-acétate.

Effets sur la reproduction

[3, 6, 14]

Le toluène n'altère pas la fertilité du rat ou de la souris. Une étude montre qu'il est toxique pour le développement à des concentrations non toxiques pour les mères mais qu'il n'est pas tératogène in vivo ou dans les tests pratiqués in vitro.

Le toluène donne des résultats négatifs dans trois tests de tératogenèse *in vitro* (attachement cellulaire des cellules tumorales d'ovaire de souris, inhibition de la croissance cellulaire des cellules embryonnaires de mésenchyme palatal, inhibition de la synthèse de protéoglycanes dans les cellules murines de bourgeon embryonnaire de membre).

Il n'affecte pas la fertilité de la souris dans un test de létalité dominante, ni celle du rat dans une étude sur 2 générations (jusqu'à 2000 ppm, 6 h/j, 7 j/sem, 80 jours avant accouplement, 15 jours d'accouplement, du 1^{er} au 20^{ème} jour de gestation et du 5^{ème} au 21^{ème} jour de lactation). Il n'a pas d'effet sur la morphologie spermatique ou la cytologie vaginale du rat (1250 ppm, 6,5 h/j, 5 j/sem, 15 semaines) ou de ses petits exposés in utero (1200 ppm, 6 h/j, du 7^{ème} jour de gestation au 18^{ème} jour après la naissance [16]). Chez le rat mâle (2000 ppm), le poids relatif et absolu de l'épididyme est diminué sans modification histologique et le comptage spermatique est réduit de 20 % sans affecter la mobilité. À plus forte concentration (6000 ppm), le comptage, la mobilité et la qualité spermatique dans l'épididyme sont réduits sans modification de poids des testicules ou de la spermatogenèse testiculaire. Il n'y a pas de modification du taux des hormones après un mois d'exposition à cette concentration [17]. La NOAEL pour la fertilité est de 600 ppm.

Le toluène traverse la barrière placentaire et a été mesuré dans divers tissus fœtaux, avec une distribution qui est fonction de l'âge gestationnel. Administré par inhalation (100 à 2000 ppm, 6 à 24 h/j), il produit des effets semblables chez le rat et la souris : toxicité pour le développement en absence de toxicité maternelle, baisse du poids fœtal et du poids à la naissance, retard de développement postnatal et neurotoxicité mise en évidence par des effets sur le comportement (augmentation de l'activité spontanée et affaiblissement des fonctions cognitives), mais pas de malformation. Le toluène n'est pas toxique lors de l'exposition par le lait maternel. La NOAEL pour le développement est de 600 ppm (2 250 mg/m³) pour le rat et de 400 ppm (1500 mg/m³) pour la souris [18].

Une toxicité maternelle (ataxie, hyperactivité, baisse de poids) est observée chez des rates gestantes exposées à 1 500 et 3 000 ppm (6 h/j, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation) ; une diminution du poids moyen des fœtus est rapportée pour ces mêmes concentrations [22]. Des diminutions des poids maternel et fœtal ont aussi été rapportées chez des rates exposées à 1 500 ppm (6 h/j, du 6^{ème} au 20^{ème} jour de gestation) [23].

Toxicité sur l'Homme

L'exposition aiguë est responsable d'une dépression du système nerveux central, de troubles digestifs et d'une pneumopathie (en cas d'ingestion). Une irritation de la peau et des yeux réversible peut être notée. L'exposition répétée peut être à l'origine de signes neurologiques centraux (psychosyndrome organique, altération de l'audition et de la vision des couleurs). Des atteintes hépatiques et rénales ont également été rapportées. Une dermatose chronique peut être observée en cas de contact répété. Les tests de génotoxicité sont généralement négatifs et il n'y a pas de donnée suffisante sur un effet cancérigène du toluène chez l'Homme. Une augmentation du nombre de fausses-couches et une foetotoxicité ont été décrites.

[13, 19, 20]

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du toluène est commune à celle des hydrocarbures pétroliers liquides distillant en dessous de 300°C.

L'ingestion de toluène entraîne :

- des troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées puis vomissements suivis de diarrhées ;
- une dépression du système nerveux central : syndrome ébrieux puis troubles de conscience ;
- une pneumopathie d'inhalation dont les premiers signes sont radiologiques : dans les 8 heures suivant l'ingestion, apparaissent des opacités floconneuses avec bronchogramme aérien, le plus souvent localisées aux lobes moyen et inférieur droits ; les signes cliniques sont plus tardifs : toux, dyspnée, fièvre régressant en 2 ou 3 jours en l'absence de surinfection. Des arrêts respiratoires ont été décrits.

Les connaissances relatives à l'intoxication par voie pulmonaire résultent principalement des observations rapportées après des intoxications aiguës et des études menées chez le volontaire sain.

Les effets essentiels du toluène s'exercent sur le système neurologique central. En principe, ils sont réversibles. Une exposition accidentelle à plus de 10 000 ppm pendant quelques minutes est responsable initialement d'euphorie et d'hallucination, puis de troubles de la conscience et de coma.

Chez des sujets volontaires jeunes, l'inhalation de 100 ppm pendant une période de 8 heures entraîne des troubles modérés à type de fatigue parfois accompagnés de céphalées, de vertiges et d'un endormissement.

Il s'y ajoute à 200 ppm une faiblesse musculaire, des paresthésies et quelques altérations des fonctions cognitives ; à 300 ppm, une insomnie dans la nuit qui succède à l'exposition ; à 400 ppm, une confusion mentale et des troubles de coordination.

À 500 ppm, apparaissent des nausées ; à 600 ppm, on observe une sensation de vertige, une démarche chancelante.

D'après certains auteurs, une exposition à 40 ppm pendant 5 à 6 heures n'entraînerait aucun signe d'intoxication.

L'altération des fonctions psychomotrices dépend de la concentration et de la durée d'exposition. Lors d'une exposition à 100 ppm pendant 20 minutes, le temps de réaction simple n'est pas modifié ; il est augmenté pour une exposition à 300 ppm pendant la même durée et s'élève davantage lors d'une exposition pendant 3 à 7 heures à des concentrations supérieures ou égales à 200 ppm. Ces chiffres résultent d'études sur des groupes d'individus jeunes et en bonne santé. Les signes se majorent en cas d'exercice physique et il n'y a pas d'accoutumance à l'exposition au toluène vis-à-vis d'une intoxication aiguë en cas d'exposition chronique. Les conséquences de ces expositions aiguës au toluène sur l'activité électroencéphalographique sont diversement appréciées selon les études ; quand des altérations existent, elles sont toujours mineures. Des troubles de la mémoire et des changements de la personnalité peuvent être observés.

Une irritation oculaire et des voies aériennes supérieures apparaît pour des expositions à des concentrations de 100 à 400 ppm pendant 6 à 7 heures, accompagnée d'une hypersécrétion lacrymale.

Des modifications cardiovasculaires ont été rapportées après une exposition à 200 ppm pendant 7 heures : diminution de la fréquence cardiaque et de la pression diastolique. Dans certains cas, une augmentation de la fréquence cardiaque et une arythmie peuvent être constatées.

La toxicité hépato-rénale est décrite principalement chez les toxicomanes « sniffeurs » avec acidose métabolique et atteinte tubulaire rénale.

Le toluène est un solvant des lipides cutanés et les projections peuvent entraîner des dermatoses d'irritation. Aucune manifestation d'origine immuno-allergique n'a été signalée.

La projection oculaire de toluène liquide est responsable d'irritation conjonctivale voire d'atteinte cornéenne, réversibles en 48 heures.

Toxicité chronique

La voie respiratoire est la voie usuelle d'intoxication professionnelle. De façon générale, la toxicité à terme est modérée. La morbidité chez les personnes exposées pendant 10 à 20 ans à des concentrations de l'ordre de 20 à 200 ppm n'est pas corrélée à l'exposition. Le toluène n'entraîne en général pas d'effet spécifique qui le distingue des autres solvants.

Le syndrome psycho-organique est l'effet toxique chronique majeur du toluène ; les stades les plus avancés sont irréversibles. Il associe des troubles de la mémoire, de la concentration, de la personnalité, une insomnie, une diminution des performances intellectuelles sans troubles objectifs ni altération de l'électroencéphalogramme. Il a été décrit lors de l'exposition au toluène associé à d'autres solvants ; il l'a été également chez des typographes et des imprimeurs essentiellement exposés au toluène (300 à 450 ppm) pendant de nombreuses années : la fréquence serait alors de 20 à 40 %. Cependant, ces troubles ont été aussi rapportés pour des expositions plus faibles (100 à 200 ppm). Leur incidence augmente avec le niveau d'exposition, mais il n'existe pas d'évaluation statistique permettant d'établir une relation dose-réponse ; de même, la concentration sans effet n'a pas été déterminée.

Une toxicité neurosensorielle a également été observée. Chang et al. (2006) ont recherché le risque de perte d'audition chez 58 ouvriers exposés au bruit et au toluène (concentration d'exposition comprise entre 33 et 160 ppm) et 58 ouvriers exposés au bruit seul. Ils avaient aussi un groupe de 58 témoins de la même entreprise. Le groupe exposé au bruit et au toluène (quel que soit le niveau d'exposition) présentait des pertes auditives, dans les basses fréquences, plus importantes comparées au groupe exposé au bruit seul [24].

Paramei et al. (2004) ont réalisé une méta-analyse reprenant diverses études qui avaient évalué la discrimination des couleurs grâce à l'utilisation du test Lanthony D-15. Les auteurs ont confirmé l'augmentation de l'indice de confusion des couleurs retrouvé dans la majorité des études analysées. Toutefois, compte tenu de la grande dispersion des résultats, en partie due aux facteurs de confusion, il n'a pas été possible d'affirmer le rôle du solvant dans ces anomalies. Dans ces études, les expositions moyennes étaient généralement comprises entre 20 et 40 ppm, la durée d'exposition entre 6 et 18 ans [25].

Il n'existe pas d'étude épidémiologique établissant une neurotoxicité périphérique du toluène employé seul.

Les dépressions médullaires et leucémies rapportées lors d'expositions au toluène avant 1970 étaient dues en réalité à la présence de benzène à titre d'impureté. Depuis, de nombreuses études ont démontré que le toluène n'était pas responsable de ces effets. Les seules anomalies hématologiques observées ont été des modifications morphologiques leucocytaires de signification inconnue et des variations des concentrations d'enzymes leucocytaires et lymphocytaires pour des expositions professionnelles supérieures à 50 ppm.

La fréquence accrue d'hépatomégalies, constatée dans une étude chez des travailleurs exposés au toluène, n'a pas été confirmée par les travaux ultérieurs. Par ailleurs, certains auteurs rapportent une augmentation de fréquence des élévations des transaminases et des γ -GT parmi des groupes de sujets travaillant dans l'industrie du caoutchouc et dans l'imprimerie ; cependant, la responsabilité unique du toluène est discutable en raison de l'exposition concomitante à divers produits chimiques. Par contre, d'autres études récentes portant sur la surveillance de groupes de salariés exposés au toluène seul (parfois comparés à des sujets non exposés) n'ont pas montré d'élévation anormale des transaminases et des γ -GT, même lorsqu'il existait des troubles cliniques attribuables à l'exposition au toluène. Une autre étude prenant en compte les autres facteurs de risque hépatique ne montre pas d'action hépatotoxique du toluène, il n'augmente pas l'hépatotoxicité de l'éthanol.

Une atteinte tubulaire peut être constatée avec une acidose.

Le toluène est responsable de dermatoses d'irritation par action dégraissante et desséchante sur la peau en contact. Il n'entraîne pas de sensibilisation immuno-allergique.

Effets génotoxiques

Les tests de mutagenicité réalisés sur des travailleurs exposés sont généralement négatifs. Plusieurs études ne montrent pas de différence significative de la fréquence des échanges de chromatides sœurs ou des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulants entre les travailleurs exposés et des sujets non exposés. Seules deux études révèlent une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs et des cassures chromosomiques chez des sujets exposés au toluène depuis plusieurs années à des concentrations de l'ordre de 200 à 300 ppm. Il semblerait que les effets synergiques du tabagisme n'aient pas été pris en considération dans l'interprétation des résultats.

Effets cancérogènes

Les preuves de cancérogénicité chez l'homme sont insuffisantes. Le toluène a été classé dans le groupe 3 par le CIRC [13].

Effets sur la reproduction

Le toluène a été classé comme produit pouvant avoir un risque possible sur la fonction de reproduction. Des anomalies de taux hormonaux sont constatées mais des biais méthodologiques existent et toutes les études ne concluent pas de façon identique. Il n'y a pas d'études adéquates sur une baisse significative du taux de spermatozoïdes.

Dans une étude, le toluène entraînerait par contre un risque de fausse couche tardive pour des niveaux d'exposition inférieurs à 100 ppm en cas d'exposition précoce au cours de la grossesse. Une co-exposition à d'autres solvants n'est cependant pas exclue.

En cas d'exposition chronique maternelle, il peut être constaté un retard de croissance intra-utérine. Un syndrome ressemblant à celui décrit dans le cas de l'alcoolisme fœtal avec présence de malformations (oreilles, cœur, face, reins et membres) plus ou moins marquées, un retard de croissance et des troubles neuro-comportementaux (déficit de l'attention, hyperactivité, acquisition retardée de la parole) est également observé, chez des enfants de mères toxicomanes. Des anomalies rénales spontanément résolutive sont également notées dans le même contexte.

Dans ces cas, néanmoins, la seule responsabilité du toluène ne peut être affirmée.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2^{ème} trimestre 2012

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Décret 96-1010 modifié du 19 novembre 1996 (JO du 24 novembre 1996) relatif aux appareils destinés à être utilisés en atmosphère explosible.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 2006/15/CE de la Commission du 7 février 2006 (JOCE du 9 février 2006).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 4 bis et 84.

Surveillance médicale renforcée

- Article R. 4624-18 du Code du travail (modifié par les décrets n° 2012-135 du 30 janvier 2012 et n° 2014-798 du 11 juillet 2014).

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) substance toluène :

Le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008), dit « Règlement CLP », introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du toluène, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Liquides inflammables, catégorie 2 ; H 225
 - Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H 361d (***)
 - Danger par aspiration, catégorie 1 ; H 304
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 2 (*) ; H 373 (**)
 - Imitation cutanée, catégorie 2 ; H 315
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Effets narcotiques ; H 336.

(**) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VI du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

(***) La classification de ces substances fait état d'effets sur la fertilité ("F" ou "P") ou sur le développement ("D" ou "d"). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité ou sur le développement non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus.

- selon la directive 67/548/CEE
 - Facilement inflammable ; R 11

- Toxique pour la reproduction (développement), catégorie 3 ; R 63
- Nocif ; R 48/20 - R 65
- Irritant ; R 38
- R 67.

b) **mélanges** (préparations) contenant du toluène :

- Règlement (CE) n° 1272/2008

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Interdiction / Limitations d'emploi

- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses ; Point 48 toluène ; ne peut être mis sur le marché, ni utilisé en tant que substance ou dans des mélanges à une concentration égale ou supérieure à 0,1 % en poids dans les adhésifs et dans les peintures par pulvérisation destinés à la vente au public.

Protection de la population

- Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :
- étiquetage (cf. 5 Classif. & étiquetage).

Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE. Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/Transport-des-marchandises.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le toluène dans des locaux spéciaux, frais et bien ventilés, à l'abri des rayonnements solaires et de toute source de chaleur ou d'ignition (flammes, étincelles...) et à l'écart des produits oxydants. Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide ne puisse se répandre au dehors.
- Interdire de fumer.
- Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- Mettre le matériel notamment le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le toluène. En outre :

- Instruire le personnel des dangers présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Éviter l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil dos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée ; leur choix dépend des conditions de travail. Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en toluène.
- Éviter le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants imperméables (par exemple en polyalcool vinylique (PVL), Viton ®, Viton ® /caoutchouc butyle, Barrier ®, Silver Shield/4H ®, Trelchem ® HPS ou VPS, Tychem ® CPF 3, F, BR/LV, Responder ou TK ; certaines matières telles que le caoutchouc naturel, les caoutchoucs butyle, néoprène ou nitrile, le polyéthylène et Tychem ® SL (Saranex) sont déconseillées [36]) et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du toluène sans prendre les précautions d'usage [37] .
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le toluène.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, terre). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, supprimer toute source potentielle d'ignition, aérer la zone, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.

- Conservier les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération contrôlée, par exemple).

Au point de vue médical

- À l'embauchage et aux examens périodiques, l'examen clinique comportera, entre autres, un examen cutanéomuqueux et une recherche de signes évoquant un syndrome psycho-organique débutant. Pour cela, des examens adaptés peuvent être pratiqués (tests psychotechniques, potentiels évoqués). On avertira les femmes désirant procréer du risque éventuel. Les femmes enceintes doivent être protégées du risque d'exposition au toluène [35].

Surveillance biologique

Le dosage du toluène urinaire en fin de poste est le paramètre le plus sensible, bien corrélié aux concentrations atmosphériques même à de faibles expositions (< 5 ppm). Le dosage du toluène sanguin en fin de semaine et début de poste est bien corrélié à l'intensité de l'exposition de la semaine de travail. Pour ces deux paramètres, il faut se méfier d'une contamination du prélèvement.

Le dosage urinaire de l'o-crésol en fin de semaine et fin de poste de travail reflète l'exposition de la semaine de travail. Ce paramètre est le moins sensible dans la mesure où les corréliations avec les concentrations atmosphériques inférieures à 10 ppm ne sont pas très bonnes.

LACGIH a établi des valeurs de référence pour la population professionnellement exposée (BEI) pour l'o-crésol urinaire en fin de poste à 0,3 mg/g créatinine, pour le toluène sanguin avant le dernier poste de la semaine à 0,02 mg/L, et pour le toluène urinaire en fin de poste à 0,03 mg/L.

Il existe des valeurs guides françaises pour ces paramètres : o-crésol et acide hippurique urinaires et toluène sanguin et urinaire, mais ces valeurs n'ont pas été revues depuis 1997. Des propositions de valeurs limites biologiques ont été publiées par l'ANSES [21].

Conduite à tenir en cas d'exposition aiguë

- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipolison régional ou de services de secours médicalisés d'urgence.
- En cas de contact cutané, retirer les vêtements souillés et laver la peau à grande eau pendant quinze minutes. Les vêtements ne seront réutilisés qu'après décontamination. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une consultation médicale s'imposera.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau, les paupières bien écartées, pendant 10 à 15 minutes. Une consultation ophtalmologique sera indispensable s'il apparaît une douleur, une rougeur oculaire ou une gêne visuelle.
- En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires.
- En cas d'ingestion, ne pas provoquer de vomissements et ne pas faire ingérer de lait ou de matières grasses ; on pourra faire absorber du charbon médical activé si le sujet est parfaitement conscient.
- Dans les deux derniers cas, si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité ; en cas d'arrêt respiratoire, commencer les manœuvres de respiration assistée ; même si l'état initial est satisfaisant, transférer, si nécessaire par ambulance médicalisée, en milieu hospitalier, où pourra être effectuée une radiographie du thorax. Une surveillance de l'état de conscience, des fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et hépato-rénales, ainsi qu'un traitement symptomatique en milieu de soins intensifs, peuvent s'avérer nécessaires.

Bibliographie

- Toluene - European Union Risk Assessment Report. Vol 30. European Chemical Bureau, 2003 (esis.jrc.ec.europa.eu/orats).
 - Kirk Othmer - Encyclopedia of chemical technology. 5th edition. Vol. 25. New York : John Wiley and Sons ; 2007 : 350-389.
 - Toxicological Profile for Toluene - tp56. ATSDR, 2000 (www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp).
 - Chemical summary for toluene prepared by Office of Pollution Prevention and Toxics. US : Environmental Protection Agency (EPA) ; 1994. (www.epa.gov/opptintr/chemfact ¹).
 - NIOSH criteria documents. Criteria for a recommended standard : occupational exposure to toluene. DHHS (NIOSH), Publication n° 73-11023 ; 1973. (www.cdc.gov/niosh/73-11023.html).
 - Toxicity summary for toluene. Toxicity profiles, Risk Assessment Information System ; 1994. (risk.lsd.ornl.gov/tox/rap_toxp.shtml ²).
 - IRIS summary for toluene. EPA, 2001. (www.epa.gov/iris/subst/0118.htm).
 - Guillot J-Pet al. - a. Evaluation of the cutaneous-irritation potential of 56 compounds. *Food and Chemical Toxicology*, 1982 ; 20 : 563-572.
b.- Evaluation of the ocular-irritation potential of 56 compounds. *Food and Chemical Toxicology*. 1982 ; 20 : 573-582.
 - Sugal S, Murata K, Kitagaki T, Tomita I - Studies on eye irritation caused by chemicals in rabbits. - 1. A quantitative structure-activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits. *Journal of Toxicological Sciences*. 1990 ; 15 : 245-262.
 - De Ceaurriz JC, Micillino JC, Bonnet P, Guenier JP - Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicology Letters*. 1981 ; 9 : 137-143.
 - Nielsen GD, Alarie Y - Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes : prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1982 ; 65 : 459-477.
 - Campo P et al. - a.- Toluene-induced hearing loss : A mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicology and Teratology*. 1997 ; 19 : 129-40.
b.- Combined effects of simultaneous exposure to toluene and ethanol on auditory function in rats. *Neurotoxicology and Teratology*. 1998 ; 20 : 321-332.
 - Toluene. In : IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon : IARC. 1999 ; 71 : 829-864 (monographs.iarc.fr).
 - Toluene. In : Environmental Health Criteria 52. Genève ; World Health Organization (OMS) ; 1985 : 146 p.
- ¹ <http://www.epa.gov/opptintr/chemfact>
² http://risk.lsd.ornl.gov/tox/%20rap_toxp.shtml
- Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (Cas n° 108-88-3) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Toxicity Review TR-371, NTP ; 1990. (ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/LT-studies/tr371.html).
 - Dalgaard M et al. - Developmental toxicity of toluene in male rats : effects on semen quality, testis morphology, and apoptotic neurodegeneration. *Archives of Toxicology*. 2001 ; 75 (2) : 103-109.

- 17 | Ono A et al. - Toluene inhalation induced epididymal sperm dysfunction in rats. *Toxicology*. 1999 ; 139 (3) : 193-205.
- 18 | Wilkins-Haug L - Teratogen update : toluene. *Teratology*. 1997 ; 55 : 145-151.
- 19 | Lauwerys RR - Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 4^e éd. Paris : Masson ; 1999.
- 20 | Toluène. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2010 (www.inrs.fr/bio-tox³).
- 21 | Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène et fixation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence. Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective, mai 2011 (www.anses.fr).
- 22 | Roberts LG et al. - Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat II. *Developmental toxicity, Reprod. Toxicol.* 2007 ; 23 (4) : 521-531.
- 23 | Saillenfait AM et al. - Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *Journal of Applied Toxicology*. 2007 ; 27 : 32-42.
- 24 | Chang SJ, Chen CJ, Lien CH, Sung FC - Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environ Health Perspect* . 2006, 114(8) : 1283-1286.
- 25 | Paramei GV, Meyer-Baron M, Seeber A - Impairments of colour vision induced by organic solvents : a meta-analysis study. *Neurotoxicology* . 2004 ; 25(5) : 803-816.
- 26 | Qualité de l'air. Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme NF X 43-267. La Plaine Saint-Denis : AFNOR ; 2011 : 49 p.
- 27 | Hydrocarbures aromatiques. Fiche 012. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2009 (www.inrs.fr/metropol/).
- 28 | Mélange de vapeurs d'hydrocarbures en C6 à C12. Fiche 055. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2009 (www.inrs.fr/metropol/).
- 29 | Prélèvement passif sur badge Gabie® . Fiche C. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2007 (www.inrs.fr/metropol/).
- 30 | BIA 7732-Kohlenwasserstoffe, aromatisch. BIA-Arbeitsmappe, Messung von Gefahrstoffen, Erich Schmidt Verlag (2005).
- 31 | Toluene. Method 111. In : Sampling and Analytical Methods. OSHA, 1988 (www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html).
- 32 | Hydrocarbons, aromatic. Method 1501. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 2003 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 33 | Toluene (diffusive sampler). Method 4000. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1994 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 34 | Benzène, Toluène Xylène sur tubes à désorption thermique. Fiche 101 à paraître. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, (www.inrs.fr/metropol/).
- 35 | Toluène. DEM 60. In : DEMETER. Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction. INRS, 2010.
- 36 | Forsberg K, Mansdorf SZ - Quick selection guide to chemical protective clothing, 5th edition. Hoboken : John Wiley and Sons ; 2001 : 1223 p.
- 37 | Cuves et réservoirs - Recommandations CNAMTS R 435 ; 2008.
- ³ <http://www.inrs.fr/bio-tox>

Auteurs

N. Bonnard, M.-T. Brondeau, M. Falcy, D. Jargot, D. Lafon, B. La Rocca, O. Schneider

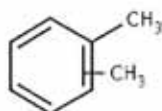
Xylènes

Fiche toxicologique n°77

Généralités

Edition _____ 2009

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails	
o-Xylènes	Numéro CAS	95-47-6
	Numéro CE	202-422-2
	Numéro index	601-022-00-9
	Synonymes	1,2-Diméthylbenzène
m-Xylène	Numéro CAS	108-38-3
	Numéro CE	203-576-3
	Numéro index	601-022-00-9
	Synonymes	1,3-Diméthylbenzène
p-Xylène	Numéro CAS	106-42-3
	Numéro CE	203-396-5
	Numéro index	601-022-00-9
	Synonymes	1,4-Diméthylbenzène
Xylène (mélange d'isomères)	Numéro CAS	1330-20-7
	Numéro CE	215-535-7
	Numéro index	601-022-00-9
	Synonymes	Diméthylbenzène



XYLÈNES

Attention

- H226 - Liquide et vapeurs inflammables
- H332 - Nocif par inhalation
- H312 - Nocif par contact cutané
- H315 - Provoque une irritation cutanée

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
215-535-7

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H312 et H332, se reporter à la section "Réglementation".

Le xylène technique contient des pourcentages variables d'isomères et d'éthylbenzène. Le m-xylène est toujours le constituant principal.

Caractéristiques

[1 à 3]

Le xylène technique est un solvant très utilisé dans les industries suivantes :

- fabrication de peintures, vernis, colles et encres d'imprimerie ;
- préparation d'insecticides et de matières colorantes ;
- industrie du caoutchouc ;
- industrie des produits pharmaceutiques.

Les isomères interviennent en synthèse organique pour la fabrication de l'anhydride phtalique (o-xylène), de l'acide isophtalique (m-xylène), de l'acide téréphtalique (p-xylène).

Par ailleurs, les xylènes sont des constituants de certains carburants et solvants pétroliers.

Propriétés physiques

[1 à 8]

Les xylènes sont des liquides incolores, mobiles, d'odeur caractéristique agréable, perceptibles à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 1 ppm. Ils sont pratiquement insolubles dans l'eau (0,02 % en poids à 20 °C), mais miscibles à la plupart des solvants organiques. En outre, ce sont de très bons solvants des graisses, cires, résines...

Nom Substance	Détails	
o-Xylène	N° CAS	95-47-6
	Masse molaire	106,16
	Point de fusion	- 25 °C
	Point d'ébullition	144,4 °C
	Densité	0,880
	Densité gaz / vapeur	3,7
	Pression de vapeur	0,133 kPa à - 3,8 °C 1,33 kPa à 31,2 °C 13,33 kPa à 81,3 °C
	Indice d'évaporation	13,5
	Point d'éclair	27 °C
	Température d'auto-inflammation	460 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1% limite supérieure : 6%
m-Xylène	N° CAS	108-38-3
	Masse molaire	106,16
	Point de fusion	- 47,7 °C
	Point d'ébullition	139,1 °C
	Densité	0,8642
	Densité gaz / vapeur	3,7
	Pression de vapeur	0,133 kPa à - 6,9 °C 1,33 kPa à 28,3 °C 13,33 kPa à 76,8 °C
	Indice d'évaporation	13,5
	Point d'éclair	29 °C
	Température d'auto-inflammation	530 °C

p-Xylène	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,1% limite supérieure : 7%
	N° CAS	106-42-3
	Masse molaire	106,16
	Point de fusion	13,4 °C
	Point d'ébullition	138,4 °C
	Densité	0,8611
	Densité gaz / vapeur	3,7
	Pression de vapeur	0,133 kPa à - 8,1 °C 1,33 kPa à 27,3 °C 13,33 kPa à 75,9 °C
	Indice d'évaporation	13,5
	Point d'éclair	27 °C
	Température d'auto-inflammation	530 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,1% limite supérieure : 7%

Propriétés chimiques

[1, 4, 7, 9]

Dans les conditions normales d'emploi, les xylènes sont des produits stables. Ils réagissent avec de nombreux composés et constituent d'ailleurs des matières premières importantes en synthèse organique.

Les xylènes peuvent réagir vivement avec les agents fortement oxydants.

Les métaux usuels sont insensibles à l'action des xylènes. En revanche, certains caoutchoucs et matières plastiques (caoutchouc naturel, butyle, nitrile, polychloroprène, polyéthylène...) ne sont pas appropriés au contact des xylènes.

Récipients de stockage

Le stockage des xylènes peut s'effectuer dans des récipients en acier ou en aluminium. Le verre est également utilisable pour de petites quantités ; dans ce cas, les bonbonnes seront protégées par une enveloppe métallique plus résistante, convenablement ajustée.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle **contraignantes** dans l'air des locaux de travail ont été établies en France pour les xylènes (art. R. 4412-149 du Code du travail) (voir tableau ci-après).

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)
Xylènes	France (VLEP contraignante)	50	221	100	442
Xylènes	Union européenne	50	221	100	442
Xylènes	États-Unis (ACGIH)	100	-	150	-
Xylènes	Allemagne (Valeurs MAK)	100	440	-	-

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement par pompage de l'atmosphère au travers d'un tube rempli de charbon actif. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone seul [35 à 42] ou en mélange avec du méthanol et du dichlorométhane [40].
- Prélèvement passif par diffusion sur un badge rempli de charbon actif ou d'Anasorb® 747. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone seul [38, 41].
- Prélèvement au travers d'un tube à désorption thermique rempli d'adsorbant solide Chromosorb ou Tenax TA. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption thermique [42].
- Utilisation d'appareils à réponse instantanée équipés des tubes réactifs colorimétriques Draeger (Xylène 10/a), Gastec (Xylène 123 ou Toluène 122L) ou MSA (Tol-5 ou Hydrocarbures aromatiques).

Incendie - Explosion

Les xylènes sont des liquides inflammables (point d'éclair : 27 à 29 °C), dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

Les agents d'extinction préconisés sont les suivants : dioxyde de carbone, poudres chimiques, mousses. En général, l'eau n'est pas recommandée car elle peut favoriser la propagation de l'incendie. On pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour éteindre un feu peu important ou pour refroidir les récipients exposés au feu.

Pathologie - Toxicologie

Les xylènes, comme le toluène, sont des homologues supérieurs du benzène dont les propriétés physicochimiques sont proches, mais qui présentent cependant des différences essentielles de métabolisme et de toxicité.

Toxicocinétique - Métabolisme

Chez l'animal

Absorption chez l'animal

Par voie pulmonaire, passées les 10 premières minutes d'exposition, la quantité de xylènes absorbée correspond à environ 65 % de la quantité inhalée, quel que soit l'isomère considéré. Elle est d'autant plus élevée que la ventilation est importante (elle augmente de 30 % en cas d'exercice physique intermittent).

Les xylènes liquides sont absorbés par la peau ; pour le m-xylène liquide, l'absorption cutanée est de 2 µg/cm² /mn (l'immersion des deux mains pendant 15 minutes correspond à une inhalation de 100 ppm pendant la même durée).

L'absorption gastro-intestinale n'a pas été étudiée ; elle est probablement élevée.

Distribution chez l'animal

L'équilibre de distribution entre le sang et les tissus est atteint en 6 heures, à l'exception du tissu adipeux pour lequel il est de quelques jours.

L'exercice physique modifie la distribution tissulaire. La concentration sanguine est multipliée par 2 à 5 en cas d'exercice physique intermittent.

Lors d'une exposition de plusieurs jours consécutifs, il existe une accumulation des xylènes dans l'organisme, comme en témoigne l'élévation de 20 % de la concentration sanguine matinale à la fin d'une semaine d'exposition chez des volontaires.

Métabolisme chez l'animal

Chez l'homme, environ 95 % de la quantité de xylènes absorbée sont oxydés dans le foie. La majeure partie est transformée, par oxydation d'un groupe méthyle, en acides méthylbenzoïques qui sont conjugués à la glycine pour former les acides méthylhippuriques. À la différence du benzène, seule une faible quantité subit une oxydation nucléaire : les xylénols représentent moins de 2 % des xylènes métabolisés.

Le facteur limitant du métabolisme est la capacité de conjugaison des acides méthylbenzoïques à la glycine, qui serait saturée pour une exposition de 780 ppm au repos ou de 270 ppm en cas d'exercice physique important.

Élimination chez l'animal

La voie d'élimination principale est rénale. Environ 90 à 95 % des xylènes absorbés sont éliminés dans les urines, dans les 24 heures, sous forme d'acides méthylhippuriques. Plusieurs études ont été réalisées sur des volontaires et sur des groupes de travailleurs exposés aux xylènes. Lors d'une exposition unique de 8 heures, 71 % des xylènes absorbés sont excrétés pendant le temps d'exposition et 29 % les 16 heures suivantes. À l'arrêt de l'exposition, l'élimination urinaire d'acides méthylhippuriques se fait en deux phases, l'une rapide, l'autre lente ; cette dernière correspond au relargage des xylènes qui sont distribués dans les tissus graisseux (dont la demi-vie d'élimination est d'environ 60 heures).

Les xylènes libres urinaux représentent moins de 0,005 % des xylènes absorbés.

Les xylènes éliminés par voie pulmonaire (avec deux phases, l'une rapide, l'autre lente) ne représentent que 3 à 6 % des xylènes absorbés.

Surveillance biologique de l'exposition

[10]

Les acides méthylhippuriques (ou acides toluriques) dans les urines en fin de poste sont des indicateurs spécifiques bien corrélés à l'intensité de l'exposition. Des valeurs-guides existent pour ce dosage (voir § Recommandations - Au point de vue médical).

D'autres dosages sont également proposés mais ne présentent pas d'avantage par rapport au dosage des acides méthylhippuriques :

- xylènes dans le sang (dans les 2 heures qui suivent la fin de l'exposition) ;
- xylènes dans les urines de fin de poste ou dans l'air expiré.

Leurs caractéristiques sont indiquées dans la base de données Biotox.

Interférences métaboliques

[2, 3, 12, 14, 15, 28 à 31]

Le métabolisme des xylènes est augmenté par les inducteurs enzymatiques de type phénobarbital et 3-méthylcholanthrène.

L'aspirine et les xylènes inhibent mutuellement leur conjugaison à la glycine, ce qui a pour conséquence de diminuer l'excrétion urinaire d'acides méthylhippuriques.

Le consommation d'éthanol (0,8 g/kg) avant une exposition de 4 heures aux vapeurs de xylènes (145 et 280 ppm) entraîne une diminution de 50 % de l'excrétion d'acides méthylhippuriques tandis que la concentration sanguine de xylènes s'élève d'environ 1,5 à 2 fois. En même temps, les effets secondaires de l'éthanol sont augmentés.

D'autres produits industriels peuvent interférer avec le métabolisme des xylènes. L'éthylbenzène et les xylènes inhibent mutuellement leurs métabolismes : les métabolites sont excrétés plus lentement et en quantité moindre. En présence de xylènes, la nécrose hépatique liée au tétrachlorométhane est plus importante chez le rat. Enfin, les xylènes et le 1,1,1-trichloroéthane inhibent mutuellement leurs métabolismes.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[2, 3, 7, 11 à 14]

Les effets observés sont une hyperexcitabilité neurologique puis une dépression du système nerveux central et chez le rat, une cytolysé hépatique. Le xylène provoque une irritation cutanée chez le lapin, et oculaire chez le lapin et le chat, et respiratoire chez la souris.

La DL50 du xylène technique par voie orale chez le rat est de 4300 mg/kg.

La CL50 du xylène technique et des mélanges d'isomères par inhalation chez le rat varie selon les auteurs de 5000 à 8500 ppm pour une exposition de 4 heures. Chez la souris, la CL50 varie de 3900 à 5300 ppm pour une exposition de 4 heures selon les isomères.

La DL50 du m-xylène par voie cutanée chez le lapin est de 14 100 mg/kg.

Les animaux présentent des signes d'hyperexcitabilité neurologique (ataxie, tremblements, spasmes) précédant une dépression du système nerveux central (prostration, coma).

Une cytolysé hépatique dose-dépendante a été rapportée dans une étude où les rats avaient été exposés à des concentrations de 1000 à 2000 ppm pendant 4 heures.

Chez la souris, on note des signes d'irritation respiratoire à partir de 1300 ppm, avec une relation dose-réponse. Une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire est observée lors de l'exposition de souris à 1470 ppm. Aux concentrations létales, une atelectasie avec hémorragie et œdème interlobulaire est observée chez le rat.

L'application cutanée de xylènes chez le lapin entraîne une irritation modérée ou sévère (érythème et œdème, voire nécrose superficielle). En instillation oculaire chez le lapin et le chat, les xylènes sont responsables d'une irritation conjonctivale et de lésions de la cornée modérées à sévères.

Toxicité subchronique, chronique

[2, 3, 12 à 15]

Il existe des données contradictoires chez le rat. Une toxicité neurologique, hépatique et cardiaque a été observée chez le rat, et une toxicité rénale chez le lapin.

Une étude fait état de diverses atteintes chez des rats exposés à des concentrations élevées (810 ppm, 8 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 110 à 130 jours) d'un mélange d'isomères ; une paralysie des pattes postérieures, une perte de poids, une discrète diminution du taux des leucocytes, une augmentation de l'urée sanguine, une hématurie avec albuminurie et une hyperplasie médullaire ont été observées ; à l'autopsie, il a été constaté une discrète congestion des reins, du foie, du cœur, des surrénales, des poumons et de la rate, avec, au niveau rénal, une desquamation cellulaire glomérulaire et une nécrose tubulaire. Ces atteintes n'ont pas été confirmées par la plupart des travaux ultérieurs conduits chez des rats, des cochons d'Inde, des chiens et des singes ; ces travaux n'ont pas révélé de modifications du poids corporel, d'anomalies histologiques des principaux organes ni de perturbation de la numération formule sanguine lors d'expositions aux xylènes à des concentrations variables, de 80 à 800 ppm, 6 à 8 heures par jour, 5 à 7 jours par semaine pendant 3 mois.

Une toxicité neurologique centrale se manifeste par des troubles du comportement chez le rat exposé à 300 ppm, 6 heures par jour pendant 5 à 18 semaines.

Une discrète nécrose rénale, tubulaire proximale, a été observée chez des lapins exposés à 70 ppm, 8 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 5 mois.

Des anomalies histologiques hépatiques mal précisées ont été notées chez le rat exposé à 1100 ppm, 8 heures par jour, 7 jours par semaine pendant 1 an et chez le cochon d'Inde exposé à 300 ppm, 4 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 11 semaines. Une autre étude met en évidence une augmentation de l'activité enzymatique hépatique dans le sérum de rats exposés à 1500 ppm de p-xylène, 4 heures par jour, ou 400 ppm de m-xylène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 2 semaines. Une induction enzymatique hépatique a été observée dans deux autres études chez le rat.

Des fibrillations auriculaires et des troubles de la repolarisation électrocardiographiques ont été relevés chez des rats auxquels on injectait 0,5 ml/kg de xylènes, 2 fois par jour pendant 3 mois.

Effets génotoxiques

[3, 11, 14]

Les tests réalisés in vitro et in vivo sont négatifs.

Chez les procaryotes, les xylènes (qu'il s'agisse du xylène technique ou des isomères) testés avec ou sans activation métabolique n'entraînent ni mutation génique, ni aberrations chromosomiques.

Les tests effectués in vitro sur cultures de cellules animales ou in vivo sur la souris et le rat sont également négatifs.

Effets cancérigènes

[3, 14, 16]

Le CIRC (IARC) a classé les xylènes dans le groupe 3 des agents inclassables quant à leur cancérigénicité pour l'homme.

Trois études de cancérigénèse ont été effectuées par gavage gastrique. Dans deux de ces études utilisant du xylène technique, l'une chez la souris (recevant 0, 500 ou 1000 mg/kg par jour, 5 jours par semaine pendant 103 semaines), l'autre chez le rat (recevant 0, 250 ou 500 mg/kg par jour, 5 jours par semaine pendant 103 semaines), il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des cancers chez les animaux traités. Une étude chez le rat recevant 500 mg/kg par jour d'un mélange d'isomères, 4 à 5 jours par semaine pendant 104 semaines a montré une augmentation de fréquence des tumeurs malignes tous types confondus chez les animaux traités par rapport aux témoins. Cependant, les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter en raison notamment de la méthodologie utilisée.

Dans une étude ancienne, l'application sur la peau de souris d'un mélange d'isomères n'a pas mis en évidence d'effet promoteur ou initiateur des cancers cutanés.

Effets sur la reproduction

[2, 3, 11, 14, 16]

Le passage transplacentaire de l'o-xylène est prouvé chez l'animal et probable pour les autres isomères du xylène. Il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer les effets sur la fertilité du xylène. Le xylène est embryolétal et foetotoxique chez le rat et la souris à doses élevées non toujours toxiques pour les mères.

Il n'existe pas de données sur les effets gonadiques et endocriniens de la reproduction, ni sur les effets des xylènes sur la fertilité.

Le passage transplacentaire de l' α -xylène est prouvé chez l'animal ; il est probable pour les autres isomères.

Plusieurs études effectuées chez le rat et la souris montrent que les xylènes exercent une action embryofœtale et fœtotoxique à des doses élevées mais pas obligatoirement toxiques pour la mère (par exemple pour une administration orale de 2000 mg/kg par jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation chez la souris ou lors d'une exposition à 230 ppm du 9^{ème} au 14^{ème} jour de gestation chez le rat). On observe en outre des retards de croissance fœtale et d'ossification et des malformations squelettiques (fentes palatines, côtes surnuméraires...). Ces effets ne sont pas retrouvés lors d'expositions à de plus faibles concentrations (par exemple à 35 ppm, 24 heures par jour, du 7^{ème} au 14^{ème} jour de gestation dans une étude chez le rat).

Toxicité sur l'Homme

La toxicité aiguë comprend notamment des troubles digestifs, une dépression du SNC, une pneumopathie d'inhalation (ingestion) ; des effets neurologiques (inhalation). Les xylènes peuvent provoquer une irritation (respiratoire, oculaire, cutanée). La toxicité chronique se caractérise surtout par un syndrome psycho-organique. Les tests de génotoxicité réalisés sont négatifs. Les données disponibles ne permettent pas de statuer formellement sur la cancérogénicité ou sur la reprotoxicité propre des xylènes.

Toxicité aiguë

[2, 3, 11 à 14, 17, 18, 24, 31 à 34]

La toxicité aiguë des xylènes est commune à celle de la plupart des hydrocarbures liquides distillant en dessous de 300 °C.

L'ingestion entraîne :

- des troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées puis vomissements suivis de diarrhées ;
- une dépression du système nerveux central : syndrome ébrié puis troubles de la conscience (voire coma convulsif en cas de prise massive) ;
- une pneumopathie d'inhalation dont les premiers signes sont radiologiques : dans les 8 heures suivant l'ingestion, apparaissent des opacités floconneuses avec bronchogramme aérien (évoquant un œdème interstitiel et alvéolaire), le plus souvent localisées aux lobes moyen et inférieur droits mais parfois diffuses dans les deux champs pulmonaires ; les signes cliniques sont plus tardifs : toux, dyspnée, fièvre régressant en 2 ou 3 jours en l'absence de surinfection.

Les connaissances relatives à l'intoxication par inhalation résultent d'observations rapportées après des intoxications aiguës accidentelles et d'études menées chez des volontaires.

Les effets essentiels des xylènes s'exercent sur le système neurologique central et sont, en règle générale, réversibles. Les symptômes les plus fréquents sont d'abord des céphalées et une asthénie apparaissant pour des concentrations de l'ordre de 200 ppm, puis une sensation de vertiges et une confusion accompagnées de nausées et, enfin, lors d'exposition à de très fortes concentrations, un coma.

Des études effectuées sur des volontaires montrent que l'inhalation de xylènes entraîne une altération des fonctions psychomotrices : le temps de réaction est augmenté dès l'exposition à 200 ppm pour des durées d'exposition variables (de 20 minutes à 8 heures) ; une exposition à 90 ppm, 6 heures par jour, 5 jours consécutifs, entraîne une diminution du temps de réaction qui s'améliore au fil des jours, faisant évoquer l'apparition d'une tolérance aux xylènes. Cependant, les fonctions psychomotrices ne sont pas altérées lors de l'exposition pendant 4 heures à 75 ppm de p-xylène seul ou à 50 ppm de p-xylène associé à 25 ppm de toluène ; le 1,1,1-trichloroéthane n'exerce pas d'action synergique ou antagoniste sur ces effets neurologiques centraux.

Une irritation des voies respiratoires peut apparaître lors de l'exposition pendant 15 minutes à 100 ppm d'après certaines études. Une irritation oculaire modérée est observée à 200 ppm.

Des cas d'intoxication mortelle ont été attribués à une sensibilisation myocardique aux catécholamines et à des phénomènes anoxiques associés.

La toxicité hépato-rénale imputée aux xylènes et rapportée lors d'intoxications aiguës sévères semble être liée à l'inhalation simultanée d'autres solvants.

Les xylènes sont des solvants des lipides cutanés et les projections peuvent entraîner des dermatoses d'irritation. L'immersion des mains pendant 20 minutes dans les xylènes liquides provoque une sensation de brûlure et un érythème.

Les projections oculaires sont responsables d'irritation cornéo-conjonctivale dont la gravité dépend de la quantité et du temps de contact.

Toxicité chronique

[2, 3, 12, 14, 17, 32]

La voie respiratoire est la principale voie d'intoxication en milieu professionnel. De façon générale, la toxicité à terme est modérée. Les quelques manifestations décrites relèvent essentiellement d'observations isolées. Les xylènes n'entraînent en général pas d'effet spécifique les distinguant des autres solvants.

Le syndrome psycho-organique, à un stade réversible ou irréversible, est l'effet toxique chronique majeur des xylènes. Il associe des troubles de la mémoire et de la concentration, une insomnie, une diminution des performances intellectuelles et des troubles de la personnalité sans signe objectif. Sa relation avec l'exposition aux xylènes est cependant difficile à étudier en raison de l'utilisation concomitante d'autres solvants, de la mauvaise quantification de l'exposition et de divers problèmes méthodologiques.

Les xylènes ne sont pas hématotoxiques. Les observations anciennes rapportant des effets hématologiques et médullaires lors d'expositions au xylène étaient probablement dues à une contamination du produit technique par du benzène.

Il n'existe pas d'étude ou d'observation probante sur l'éventuelle toxicité des xylènes sur l'appareil respiratoire, le foie, les reins et le système nerveux périphérique.

Les xylènes ont une action desséchante et dégraissante sur la peau en contact et sont responsables de dermatoses d'irritation chroniques (peau sèche et squameuse) ; ils ne sont pas allergisants à l'état pur.

Effets génotoxiques

[2, 3, 14, 16]

Le traitement *in vitro* de lymphocytes humains par 1520 µg/ml de xylènes ne montre pas d'augmentation des échanges de chromatides sœurs ou des cassures chromosomiques. *In vivo*, lors d'une étude de conduite chez des volontaires exposés expérimentalement et chez des personnes exposées professionnellement à des concentrations de 50 à 100 mg/m³ ou plus, les xylènes étant les solvants majoritaires, il n'a pas été observé d'augmentation des échanges de chromatides sœurs ni des aberrations chromosomiques lymphocytaires.

Effets cancérogènes

[3]

Dans deux études épidémiologiques de type cas-témoins, les auteurs ont associé une augmentation du risque de cancers hématopoïétiques avec une exposition aux xylènes. Cependant, il apparaît impossible d'interpréter ces résultats en raison du nombre limité de cas étudiés et d'une polyexposition concomitante à des composés chimiques variés. Il n'existe pas d'autres études ou observations permettant d'apprécier un éventuel pouvoir cancérigène des xylènes chez l'homme.

Effets sur la reproduction

[3, 16]

Une étude fait état de troubles menstruels chez des femmes exposées à moins de 100 ppm de xylènes associés à d'autres solvants.

Les xylènes traversent la barrière placentaire. Une augmentation du risque d'avortements spontanés et de malformations congénitales (notamment neurologiques), chez des enfants nés de mères exposées aux xylènes pendant le premier semestre de leur grossesse, a été relevée dans quatre études cas-témoins, mais ne peut être imputée de façon certaine aux xylènes en raison de l'exposition concomitante à d'autres produits chimiques et du faible nombre de cas étudiés.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2009

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Décret 96-1010 modifié du 19 novembre 1996 (JO du 24 novembre 1996) relatif aux appareils destinés à être utilisés en atmosphère explosible.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail ; Décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 2000/39/CE de la Commission du 8 juin 2000 (JOCE du 16 juin 2000).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale ; déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale ; déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 4 bis et 84.

Surveillance médicale renforcée

- Article R. 4624-18 du Code du travail (modifié par les décrets n° 2012-135 du 30 janvier 2012 et n° 2014-798 du 11 juillet 2014).

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) des xylènes ou en mélange d'isomères :

Le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE du 31 décembre 2008), dit « Règlement CLP », introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage des xylènes harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI du règlement. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Liquide et vapeurs inflammables catégorie 3 ; H 226
 - Toxicité aiguë catégorie 4 (*) ; H 332 - H 312
 - Irritation cutanée catégorie 2 ; H 315.

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

■ selon la directive 67/548/CEE ou l'arrêté du 20 avril 1994 modifié (JO du 8 mai 1994)

- Inflammable ; R 10
- Nocif ; R 20/21
- Irritant ; R 38.

b) des **mélanges** (préparations) contenant des xylènes :

■ Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour les xylènes.

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Protection de la population

- Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :
- étiquetage (cf. 5. Classif. & étiquetage).

Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure

téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassées.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html).

Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/Transport-des-marchandises.html).

Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la nocivité et de l'inflammabilité des xylènes, des mesures de prévention et de protection strictes s'imposent lors du stockage et de la manipulation de ces substances.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker les xylènes à l'air libre ou dans des locaux spéciaux, frais, munis d'une ventilation, à l'abri de toute source d'ignition ou de chaleur (rayons solaires, flammes, étincelles...) et à l'écart des produits oxydants. Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide ne puisse se répandre au dehors.
- Le matériel électrique, y compris l'éclairage, sera conforme à la réglementation en vigueur.
- Il sera interdit de fumer.
- Toutes dispositions seront prises pour éviter une accumulation d'électricité statique.
- Les récipients seront soigneusement fermés et correctement étiquetés. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux locaux où sont manipulés les xylènes. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par les xylènes, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales en cas d'urgence feront l'objet d'exercices d'entraînement.
- Entreposer dans les locaux de travail des quantités relativement faibles de produit et, de toute manière, ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Éviter l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil dos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certaines opérations exceptionnelles de courte durée ; leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Contrôler fréquemment et régulièrement la teneur de l'atmosphère en xylènes.
- Éviter le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants (par exemple en polyalcool vinylique ; certaines matières telles que le caoutchouc naturel, les caoutchoucs synthétiques ou le polyéthylène ne sont pas recommandées [43]), des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- Interdire l'emploi d'air comprimé pour effectuer le transvasement ou la circulation du liquide.
- Ne pas procéder à des travaux sur et dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu des xylènes sans prendre les précautions d'usage [44].
- Ne pas rejeter de xylènes à l'égout.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer le produit en l'épongeant avec un matériau absorbant non combustible, puis laver à grande eau la surface souillée. Si le déversement est important, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection.

- Conservier les déchets imprégnés de solvant dans des récipients clos, spécialement prévus à cet effet. Les xylènes peuvent être régénérés ou détruits par incinération. Dans tous les cas, traiter les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation (traitement dans l'entreprise ou dans un centre spécialisé).

Au point de vue médical

- À l'embauchage et aux examens périodiques, l'examen clinique comportera, entre autres, un examen soigneux de la peau et la recherche de signes évoquant un syndrome psycho-organique débutant.
- Sauf si le médecin du travail l'estime nécessaire, il n'apparaît pas impératif, en cas d'exposition modérée et dans l'état actuel des connaissances, de pratiquer des examens complémentaires visant à explorer les fonctions hépatique et rénale. Il est inutile d'effectuer une surveillance de la numération formule sanguine chez les sujets exposés aux xylènes.
- Avertir les femmes enceintes ou désirant procréer du risque éventuel, bien que mal connu, pour la grossesse lors d'expositions importantes au solvant.
- Surveillance biologique : l'indicateur le plus pertinent actuellement est le dosage des acides méthylhippuriques urinaires en fin de poste de travail, témoins de l'exposition du jour même, bien corrélés à l'intensité de l'exposition, même pour des expositions de moins de 15 ppm. La valeur-guide française pour les acides méthylhippuriques urinaires est de 1,5 g/g de créatinine en fin de poste (même valeur pour le BEI de l'ACGIH).
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional ou de services d'urgence médicalisés.
- En cas de contact cutané, retirer les vêtements souillés et laver la peau à grande eau pendant 15 minutes. Les vêtements ne seront réutilisés qu'après décontamination. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une consultation médicale s'impose.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau, les paupières bien écartées, pendant 10 à 15 minutes. Une consultation ophtalmologique sera indispensable s'il apparaît une douleur, une rougeur oculaire ou une gêne visuelle.
- En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires.
- En cas d'ingestion, ne pas provoquer de vomissements et ne pas faire ingérer de lait ou de matières grasses.
- Dans les deux derniers cas, si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité ; en cas d'arrêt respiratoire, commencer les manœuvres de respiration assistée ; même si l'état initial est satisfaisant, transférer si nécessaire par ambulance médicalisée, en milieu hospitalier, où pourra être pratiquée au minimum une radiographie du thorax ; une surveillance de l'état de conscience, des fonctions cardio-vasculaires, pulmonaires et hépatorénales, ainsi qu'un traitement symptomatique en milieu de soins intensifs peuvent s'avérer nécessaires.

Bibliographie

- Kirk-Othmer - Encyclopedia of chemical technology, vol. 24. New York, Londres : Wiley Interscience. 1984 : 709-744.
- Snyder R - Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents, 2th ed. Amsterdam : Elsevier. 1987 : 64-79.
- Xylènes. In : IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. Lyon : IARC. Vol. 47 ; 1989 : 125-156 et Vol. 71 ; 1999 : 1189-1208 (monographs.iarc.fr/).
- Solvesso® - Xylène. Fiches de données de sécurité. Paris, Exxon chemical, 1990.
- Falcy M, Malard S - Comparaison des seuils olfactifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. Note documentaire ND 2221. Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc. 2003 ; 198 : 7-21.
- Marsden C - Solvents guide. Londres : Cleaver-Hume Press Ltd. 1963 : 555561.
- Sax NI, Lewis RJ - Dangerous properties of industrial materials, 6th ed. New York : Van Nostrand Reinhold Co. 1989 : 2739-2740.
- Solvant Hoechst - Manuel pour le laboratoire et l'usine. 5^e éd. Francfort : Hoechst Ag ; 1975.
- Occupational health guideline for xylène. Cincinnati : NIOSH/OSHA ; 1978.
- Xylènes. In : Biotox. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2008 (www.inrs.fr/biotox ¹).
- Berrod J, Aubrun JC - Hydrocarbures aromatiques. Paris : Encyclopédie médico-chirurgicale - Intoxications Maladies par agents physiques.. 16046 A 10, 9-1985, 12 p.
- Sandmeyer EE - Xylenes. In : Clayton GD, Clayton FE - Patty's industrial hygiene and toxicology, vol. II B. New York : John Wiley and sons. 1981 : 3291-3300.
- Exposition à certains solvants organiques : limites recommandées d'exposition professionnelle à visée sanitaire. Genève : Organisation Mondiale de la Santé, 1981, Rapport technique 664.
- Xylenes - Joint assessment of commodity chemicals n° 6. Bruxelles : European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre ; juin 1986.
- Health effects assessment for xylène. Springfield : US Environmental Protection Agency, National Technical Information Service ; sept. 1984.
- Barlow SM, Sullivan FM - Reproductive hazards of industrial chemicals. Londres : Academic Press ; 1982 : 592-599.
- Lauwerys RR - Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, 2^e éd. Paris : Masson ; 1982 : 188-192.
- Rihimäki V, Savolainen K - Human exposure to m-xylene. Kinetics and acute effects on the central nervous system. *Annals of Occ. Hyg.* 1980 ; 23 : 411-422.
- Engstrom K, Husman K, Rihimäki V - Percutaneous absorption of m-xylene in man. *Int. Arch. of Occ. and Env. Health* . 1977 ; 39 : 181-189.
- SedivecV, Flek J - The absorption, metabolism, and excretion of xylenes in man. *Int. Arch. of Occ. and Env. Health* . 1976 ; 37 : 205-217.
- Rihimäki Vet al. - Kinetics of m-xylene in mangeneral features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. *Scand. J. of Work, Env. and Health* . 1979 ; 5 : 217-231.
- RihimäkiV, PfaffliP, Savolainen K - Kinetics of m-xylene in man ; Influence of intermittent physical exercise and changing environmental concentrations on kinetics. *Scand. J. of Work, Env. and Health* . 1979 ; 5 : 232-248.
- Engstrom K et al. - Evaluation of occupational exposure to xylene by blood, exhaled air and urine analysis. *Scand. J. of Work, Env. and Health* . 1978 ; 4 : 114-121.
- Savolainen K, Rihimäki V, Linnoila M - Effects of short-term xylene exposure on psychophysiological functions in man. *Int. Arch. of Occ. and Env. Health* . 1979 ; 44 : 201-211.

- 25 | Lundberg I, Sollenberg J - Correlation of xylene exposure and methyl hip- puric acid excretion in urine among paint industry workers. *Scand. J. of Work, Env. and Health* . 1986 ; 12 : 149-153.
- 26 | Engstrom K et al. - Evaluation of occupational exposure to xylene by blood, exhaled air and urine analysis. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* . 1979 ; 30 suppl : 483-488.
- 27 | Sedivec V, Flek J - Exposure test for xylenes. *Int. Arch. of Occ. and Env. Health* . 1976 ; 37 : 219-232.
- 28 | Campbell L et al. - Interactions of m-xylene and aspirin metabolism in man. *British J. of Ind. Med* . 1988 ; 45 : 127-132.
- 29 | Imbriani M et al. - Eliminazione urinaria di xilene nella esposizione sperimentale e professionale. *La Medicina del Lavoro* . 1987 ; 78 : 239-249.
- 30 | Engstrom K, Riihimaki V, Laine A - Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. *Int. Arch. of Occ. and Env. Health* . 1984 ; 54 : 355-363.
- 31 | Savoleinen Ket al. - Short-term exposure of human subjects to m-xylene and 1, 1,1-trichloroethane. *Int. Arch. of Occ. and Env. Health* . 1981 : 49 : 8998.
- 32 | Conso F, Carnier R - Homologues supérieurs du benzène. In : *Toxicologie clinique*, 4^e éd. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 1987 : 584-585.
- 33 | Savoleinen Ket al. - Effects of short-term m-xylene exposure and physical exercise on the central nervous system. *Int. Arch. of Occ. and Env. Health* . 1980 ; 45 : 105-121.
- ¹ <http://www.inrs.fr/biotox>
- 34 | Anshelm Olson B, Gamberale F, Iregren A - Coexposure to toluene and p-xylene In man : central nervous functions. *British J. of Ind. Med* . 1985 ; 42 : 117-122.
- 35 | Qualité de l'air. Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme NF X 43-267. La Plaine Saint-Denis : AFNOR ; 2004 : 49 p.
- 36 | Hydrocarbures aromatiques. Fiche 012. In : *Métropol. Métrologie des polluants*. INRS, 2009 (www.inrs.fr/metropol/).
- 37 | Mélange de vapeurs d'hydrocarbures en C6 à C12. Fiche 055. In : *Métropol. Métrologie des polluants*. INRS, 2009 (www.inrs.fr/metropol/ ²).
- 38 | Xylenes (o-, m-, p-isomers) Ethylbenzene. Method 1002. In : *Sampling and Analytical Methods*. OSHA, 1999 (www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html ³).
- 39 | Hydrocarbons, Aromatic. Method 1501. In : *NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM)*, 4th ed. NIOSH, 2003 (www.cdc.gov/niosh/nmam/ ⁴)
- 40 | BIA 7733- Kohlenwasserstoffe, aromatisch. BIA-Arbeitsmappe, Messung von Gefahrstoffen, Erich Schmidt Verlag (2005).
- 41 | Prélèvement passif sur badge Gable®. Fiche C. In : *Métropol. Métrologie des polluants*. INRS, 2007 (www.inrs.fr/metropol/).
- 42 | Benzène, Toluène, Xylène sur tubes à désorption thermique. Fiche 101. À paraître. In : *Métropol. Métrologie des polluants*. INRS (www.inrs.fr/metropol/ ²).
- 43 | Forsberg K, Mansdorf SZ - Quick selection guide to chemical protective clothing. 4th ed. Hoboken : John Wiley and Sons ; 2002 : 147 p.
- 44 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAM R 435. Paris : INRS ; 2008
- ² <http://www.inrs.fr/metropol/>
- ³ <http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html>
- ⁴ <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>

Auteurs

Fiche établie par les services techniques et médicaux de l'INRS