

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs toxicologiques de référence

Les xylènes

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Septembre 2020 - Édition scientifique

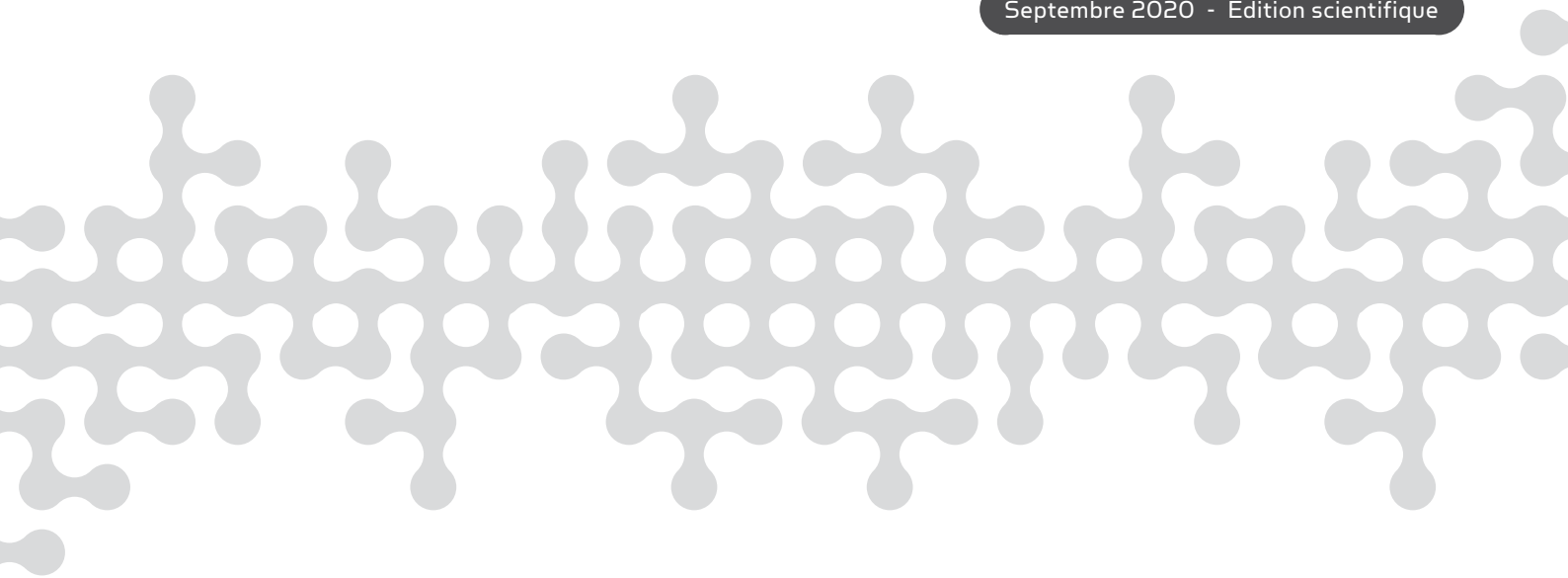


Valeurs toxicologiques de référence

Élaboration de VTR aiguë et chronique
par voie respiratoire pour les xylènes
(xylène technique CAS n°1330-20-7, méta-xylène
CAS n°108-38-3, ortho-xylène CAS n°95-47-6,
para-xylène CAS n°106-42-3)

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Septembre 2020 - Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 29 septembre 2020

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

relatif à l'élaboration de VTR aiguë et chronique par voie respiratoire pour les xylènes
(xylène technique CAS n°1330-20-7, méta-xylène CAS n°108-38-3,
ortho-xylène CAS n°95-47-6, para-xylène CAS n°106-42-3)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 2 juillet 2018 par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction de la prévention des risques (DGPR) afin d'évaluer la pertinence d'un potentiel risque cumulé pour les substances toluène, xylènes et benzène et dans la mesure du possible de construire une VTR pour ce mélange.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre un niveau d'exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2017).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales,
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance
- choisir une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;

- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer de facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

L'Agence régionale de santé (ARS) Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) a interpellé la DGS au sujet d'une situation particulière concernant l'exposition à un mélange gazeux de toluène, xylènes et benzène au sein d'un groupe scolaire situé à Marseille, à proximité d'un ancien site industriel. L'Anses a décidé d'ajouter l'éthylbenzène comme substance présente dans le mélange, cette substance étant souvent mesurée conjointement avec le toluène, les xylènes et le benzène.

L'Anses a décidé d'instruire cette saisine en deux temps en :

1. Répondant spécifiquement à la question d'un potentiel effet cumulé du mélange des substances chimiques suivantes, BTEX (Benzène – Toluène – Ethylbenzène – Xylènes),
2. Proposant une méthodologie générale d'élaboration de VTR pour des mélanges de substances.

L'Anses dispose d'un profil toxicologique et de VTR pour le benzène, l'éthylbenzène et le toluène (Anses, 2013 ; 2016 et 2017b) mais pas pour les xylènes. L'élaboration de ces éléments constituaient donc un préalable à l'atteinte de l'objectif fixé par la saisine globale. Aussi, le présent avis porte uniquement sur les xylènes. Ces données seront ensuite prises en considération pour proposer une VTR pour le mélange BTEX.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » l'instruction de cette saisine entre octobre 2019 et juillet 2020. Plusieurs experts du CES ont été nommés comme rapporteur, les travaux d'expertise des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Le CES a validé le présent avis le 2 juillet 2020.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Les xylènes (ou diméthylbenzènes) sont des hydrocarbures aromatiques monocycliques appartenant à la famille des composés organiques volatils. Il existe trois isomères qui se différencient par la position de leur seconde chaîne latérale (e.g. : l'ortho- ou o-xylène, le méta- ou m-xylène et le para- ou p-xylène). Les trois isomères sont présents dans le pétrole et plusieurs de ses coupes de distillation légères. La population générale est donc susceptible d'être exposée au mélange des trois isomères.

Le xylène technique contient des pourcentages variables des trois isomères, le m-xylène étant toujours majoritaire (40 à 70 %). En plus des isomères de xylènes, il contient également de 6 à 15% d'éthylbenzène.

■ Synthèse des données toxicologiques

- Toxicocinétique

Chez l'Homme, les xylènes sont bien absorbés par inhalation (60-65%, quel que soit l'isomère considéré) et se distribuent majoritairement dans les tissus adipeux. Chez l'animal, les xylènes se concentrent dans les tissus riches en lipides comme les graisses et le cerveau et dans les organes bien perfusés tels que le foie et les reins.

Chez l'Homme, environ 95 % des xylènes absorbés sont métabolisés dans le foie. La voie métabolique majeure consiste en une oxydation d'un groupe méthyle produisant les alcools méthylbenzyliques et les acides méthylbenzoïques correspondants qui, une fois conjugués à la glycine, forment les acides méthylhippuriques. Quel que soit l'isomère considéré, la quantité d'acide méthylhippurique urinaire représente plus de 90% du xylène absorbé. Chez les animaux de laboratoire, le métabolisme est qualitativement similaire à celui observé chez l'Homme.

Les xylènes sont majoritairement éliminés dans les urines sous forme métabolisée, et pour une moindre part, sont exhalés sous forme inchangée. Deux phases distinctes d'élimination sont identifiées, la première rapide (demi-vie d'une heure) et la seconde plus lente (demi-vie de 20 h) correspondant au relargage des xylènes distribués dans les tissus adipeux.

Des modèles PBPK¹ ont été développés pour le rat (Tardif *et al.*, 1991, 1992, 1993 cités dans US, EPA 2003) et l'Homme (Tardif *et al.*, 1993, 1995 ; Haddad *et al.*, 1999 cités dans US EPA, 2003) et permettent de prédire les concentrations sanguines et tissulaires en m-xylène suite à une exposition par inhalation. Une adaptation du modèle humain, publiée en 2015 modélise également la concentration urinaire en acide m-méthylhippurique pour l'interprétation des données de biomonitoring (Marchand *et al.*, 2015).

- Toxicité aiguë

Les principaux effets consécutifs à une exposition aiguë aux xylènes correspondent à des effets neurologiques et des effets irritants oculaires et respiratoires.

Dans le *corpus* de données disponibles chez l'Homme, des effets neurologiques subjectifs tels que des maux de tête, des nausées, des étourdissements, des vertiges et des sensations de troubles cognitifs sont rapportés par les volontaires lors d'une exposition aiguë en conditions contrôlées à des concentrations comprises entre 50 et 690 ppm. Cependant, aucun effet sur des paramètres objectivement mesurés dans les tests investiguant le système nerveux n'est rapporté pour des concentrations aiguës inférieures à 200 ppm (ATSDR, 2007).

Les résultats obtenus chez l'animal confirment les effets neurotoxiques décrits chez l'Homme. Différents tests neurologiques ont ainsi mis en évidence :

- une diminution des performances lors de tests de conditionnement opérant chez le rat exposé à 113 ppm de xylène technique,
- des réponses altérées à une décharge électrique chez le rat et la souris exposés à 230 – 320 ppm d'o-xylène,

¹ Physiological based pharmacokinetic model (modèle pharmacocinétique à base physiologique)

- une diminution du transport axonal chez le rat exposé à 800 ppm de p-xylène,
- une diminution de la coordination motrice dans le test du rotarod chez le rat exposé à des concentrations plus élevées de l'ordre de 1000–2000 ppm de xylène technique ou de chacun des trois isomères (ATSDR, 2007).

Une étude récente (Armenta-Reséndi et al., 2019), réalisée chez des rats mâles Wistar, a montré que l'exposition au m-xylène pendant 30 minutes induisait de façon dose-dépendante une action anxiolytique et antinociceptive, des troubles de l'apprentissage et une diminution des interactions sociales à partir de 4000 ppm ainsi qu'une altération de la coordination motrice à 8000 ppm.

Des effets ototoxiques sont également rapportés lors d'exposition aiguë à 1400 ppm de xylène technique par une altération du seuil auditif (ATSDR, 2007).

- Irritation

Dans les études en conditions contrôlées chez des volontaires exposés à des concentrations comprises entre 50–690 ppm de xylènes, une irritation ressentie des yeux et du tractus respiratoire est rapportée de façon constante (Carpenter *et al.*, 1975 ; Dudek *et al.*, 1990 ; Gamberale *et al.*, 1978 ; Nelson *et al.*, 1943 ; NIOSH, 1981 cités dans ATSDR, 2007). Ainsi, l'exposition de volontaires à 50 ppm de m-xylène pendant 2 heures a induit des augmentations statistiquement significatives des irritations oculaires et nasales ressenties (hommes et femmes) ainsi que des sensations d'irritation de la gorge et des voies respiratoires chez les femmes (Ernstgård *et al.*, 2002). Dans cette étude, des symptômes respiratoires objectivement mesurés par spirométrie corroborent les symptômes ressentis d'irritation respiratoire. En effet, l'examen spirométrique réalisé trois heures après la fin de l'exposition a montré des changements statistiquement significatifs, quoique faibles, chez les femmes exposées au m-xylène par rapport au témoin ; la capacité vitale forcée² (CVF) était réduite de 2,81% par rapport à la mesure réalisée avant le traitement (réduction de 0,06% lors d'exposition à l'air pur, $p < 0,01$), le coefficient de Tiffeneau (rapport VEMS/CVF) était augmenté de 1,09% (augmentation de 0,34% lors d'exposition à l'air pur, $p < 0,03$).

Chez l'animal, une exposition aiguë aux xylènes par voie respiratoire, induit une diminution du surfactant pulmonaire à partir de 300 ppm et une diminution de 50% de la fréquence respiratoire de souris exposées 6 minutes à des concentrations comprises entre 1361 et 2700 ppm (ATSDR 2007).

- Sensibilisation

Le xylène n'est pas un sensibilisant respiratoire. Plusieurs études récentes dédiées à l'évaluation de la qualité de l'air intérieur se sont intéressées à l'impact d'une exposition environnementale à des mélanges de polluants parmi lesquels les xylènes sur l'occurrence d'effets asthmatiformes (Bolden *et al.*, 2015). L'exposition aux xylènes étant étroitement corrélée à celles d'autres polluants, la distinction des effets induits par les xylènes de ceux résultants d'une exposition à d'autres polluants s'avère complexe et limite considérablement l'imputation de ces effets aux xylènes seuls.

- Toxicités subchronique et chronique

Suite à une exposition par inhalation, le système nerveux central (SNC) constitue l'organe cible des xylènes aussi bien chez l'Homme que chez l'animal.

Une exposition répétée aux xylènes en milieu professionnel peut induire des effets neurotoxiques sévères caractérisés par des troubles du comportement, de l'audition et de la vision des couleurs.

² La capacité vitale forcée (CVF) correspond au volume de gaz exhalé au cours d'une expiration effectuée aussi fort, rapidement et complètement que possible en partant d'une inspiration complète

Le xylène fait partie des solvants visés par le tableau n°84 du régime général des maladies professionnelles (syndrome ébrieux ou narcotique pouvant aller jusqu'au coma et encéphalopathies caractérisées par des altérations des fonctions cognitives).

Une étude transversale, dans laquelle l'exposition professionnelle aux xylènes représentait 70% de l'exposition aux différents solvants, rapporte des augmentations de la prévalence de symptômes subjectifs neurologiques (anxiété, sensation de perte de mémoire, sensation de flottement, sensations vertigineuses) chez des travailleurs chinois exposés à une concentration moyenne de 14 ppm pendant une durée moyenne de 7 ans (Uchida *et al.*, 1993). La relation avec l'exposition aux xylènes seuls est difficile à étudier en raison de l'exposition concomitante à d'autres solvants, de la mauvaise quantification de l'exposition et de divers problèmes méthodologiques.

Plusieurs études récentes investiguant l'association entre une exposition combinée au bruit et à différents mélanges de solvants organiques en milieu professionnel et des troubles de l'audition ont été identifiées dans la littérature sur la période 2012-2019 (Metwally *et al.*, 2012 ; Hughes *et al.*, 2013 ; Unlu *et al.*, 2014 ; Juárez-Pérez *et al.*, 2014 ; Staudt *et al.*, 2019). L'implication des xylènes seuls dans les atteintes auditives observées dans ces études est limitée par le fait que les travailleurs étaient exposés à d'autres solvants reconnus comme ototoxiques.

Une étude récente explorant les effets d'une exposition aux xylènes (moyenne 36,5 mg.m⁻³, étendue : 8 à 217 mg.m⁻³) sur les capacités auditives de travailleurs de laboratoires histologiques par rapport à un groupe de témoins (étudiants) a mis en évidence 16 heures après l'exposition, une altération de l'audition chez les travailleurs par rapport au groupe témoin (Fuente *et al.*, 2013). Cependant l'exposition concomitante à l'éthylbenzène (ototoxique plus puissant que le p-xylène dans les études animales et présent dans le xylène technique) n'a pas été mesurée et l'évaluation de l'intensité de l'exposition au xylène dans le passé repose sur une enquête et non sur des données mesurées.

Une étude issue de la littérature montre une altération de la distinction des couleurs chez des peintres d'un chantier naval, exposés majoritairement aux xylènes (Lee *et al.*, 2013). Par rapport aux témoins, l'indice de confusion des couleurs (ICC) chez les peintres, mesuré par le test Hue D-15 de Lanthony était significativement augmenté. Cependant, seul l'acide méthylhippurique urinaire a été dosé comme marqueur biologique et a été utilisé dans les analyses statistiques (le dosage des marqueurs biologiques des autres solvants auxquels les peintres étaient exposés n'a pas été réalisé). Les effets observés ne peuvent de fait être imputés aux seuls xylènes. De plus, les tests ont été réalisés le matin avant la prise de poste des peintres, soit seulement une nuit après la fin de la dernière exposition, ce qui ne permet pas la distinction entre des effets aigus et des effets chroniques sur la vision des couleurs.

Chez les animaux exposés par inhalation aux xylènes pour des durées subchroniques, des effets neurocomportementaux ont été observés. A des concentrations plus élevées, les xylènes, notamment l'isomère para- sont également ototoxiques.

Dans la seule étude chronique disponible au cours de laquelle des rats ont été exposés à 1096 ppm d'o-xylène 8 h/j pendant 1 an, les effets potentiels sur le système nerveux n'ont pas été investigués (ATSDR, 2007). En revanche, plusieurs études subchroniques investiguant la neurotoxicité du m-xylène chez le rat ont été réalisées par une même équipe (Korsak *et al.*, 1992, 1994 ; Gralewicz *et al.*, 1995 ; Gralewicz et Wiaderna, 2001).

Dans une étude subchronique chez des rats Wistar mâles exposés 6 h/j, 5 j/sem, pendant 3 mois à 0, 50 ou 100 ppm de m-xylène, Korsak *et al.* (1994) ont mis en évidence une diminution de la

coordination motrice (diminution dose-dépendante des performances dans le test du rotarod statistiquement significative uniquement à 100 ppm) et une augmentation de la sensibilité à la douleur thermique (diminution statistiquement significative du temps de latence au test de la plaque chaude à 50 et 100 ppm). En revanche, Gralwicz *et al.* (2001) ont observé une diminution de la douleur thermique ressentie dans un test de la plaque chaude réalisé 50 jours après l'arrêt d'une exposition de 4 semaines (6 h/j, 5 j/sem) à 100 ppm de m-xylène et 24 heures après l'induction d'un stress par choc électrique (investigation de la modulation par un stress de la réponse à la douleur induite par la chaleur).

Dans les différentes études réalisées par cette équipe, les autres effets neurologiques observés chez les rats mâles exposés à 100 ppm de m-xylène sont les suivants : diminution des performances dans le test du rotarod et de l'activité motrice pour une exposition 6 h/j 5 j/sem pendant 6 mois (Korsak *et al.*, 1992), diminution des capacités d'apprentissage spatial (labyrinthe en étoile) pour une exposition 6 h/j 5 j/sem pendant 3 mois (Gralwicz *et al.*, 1995), diminution des capacités d'apprentissage et de mémoire (test d'évitement passif et actif) pour une exposition de 6 h/j 5 j/sem pendant 4 semaines. Certaines atteintes neurologiques ont persisté 5 à 9 semaines après l'arrêt de l'exposition (Gralwicz et Wiaderna, 2001).

L'ototoxicité des trois isomères du xylène a été comparée chez le rat mâle exposé 6 h/j, 5j/semaine pendant 3 mois (Gagnaire *et al.*, 2001) ou 6 h/j, 5j/semaine pendant 3 semaines (Maguin *et al.*, 2006). Aucun effet ototoxique n'a été associé à une exposition subchronique à l'o-xylène ou au m-xylène jusqu'à une concentration de 1800 ppm. En revanche, l'exposition au p-xylène a induit un effet ototoxique à la concentration de 1800 ppm pendant 3 semaine et à partir de 900 ppm pendant 3 mois. Dans une étude réalisée chez des rats âgés de 23 jours, exposés 14 h/j, 7j/semaines pendant 6 semaines à 0, 800, 1000 et 1200 ppm de xylène technique, une augmentation des seuils auditifs par audiométrie tonale et par mesure des potentiels évoqués auditifs a été observée à partir de 800 ppm (Pryor *et al.*, 1987 cité dans ATSDR, 2007).

- Reprotoxicité et effets sur le développement

Les données humaines disponibles investiguant les potentiels effets sur la fertilité ou le développement d'une exposition professionnelle aux xylènes sont peu concluantes au regard de leurs résultats divergents et des biais méthodologiques qui en limitent l'interprétation.

Plusieurs études épidémiologiques récentes (McCanlies *et al.*, 2012 ; Von Ehrenstein *et al.*, 2014 ; Talbott *et al.*, 2015 ; Stingone *et al.*, 2017 ; Yousefian *et al.*, 2018 ; Dellfratte *et al.*, 2019) se sont intéressées à l'exposition à des mélanges de polluants dont les xylènes au regard d'effets neurodéveloppementaux (effets sur les fonctions cognitives, notamment le syndrome autistique). Cependant, le protocole de ces études, la caractérisation de l'exposition, la coexposition à d'autres agents neurotoxiques limitent l'imputation des effets observés aux seuls xylènes.

Dans une étude de toxicité pour la reproduction sur une génération par inhalation chez le rat, aucun effet sur la fertilité, le poids des organes reproducteurs ou les paramètres de reproduction n'a été observé, jusqu'à la concentration maximale testée de 500 ppm (Biodynamics, 1983 cité dans OEHHA, 2012).

Les xylènes sont foëtoxiques chez l'animal (diminution du poids des foetus, augmentation des variations squelettiques) à des concentrations élevées (500 ppm) parfois en l'absence de toxicité maternelle. Les études comparées ne montrent pas de différence qualitative quant à la toxicité pour le développement des différents isomères du xylène (Saillenfait *et al.*, 2003).

Des déficits neurodéveloppementaux (diminution de la coordination motrice et altération des performances dans des tests d'apprentissage et de mémoire) ont été observés chez la descendance de rates exposée durant la gestation à 500 ppm de xylène technique (Hass *et al.*, 1993, 1995 et 1997 cités dans OEHHA, 2012).

En Europe, selon la classification harmonisée actuellement en vigueur, les xylènes ne sont pas classés comme composés reprotoxiques. Ils sont toutefois inscrits au plan d'action continu communautaire (CoRAP) et selon l'Etat Membre responsable de son évaluation (Allemagne), la nécessité d'une classification repr. 2 H361 (susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus) doit être clarifiée.

- Génotoxicité

Un nombre conséquent d'essais *in vitro* avec ou sans activation métabolique indiquent que le xylène technique ainsi que chacun des trois isomères ne sont pas mutagènes sur bactéries, levures ou cellules de mammifères ni clastogènes sur cellules de mammifères.

Les données humaines limitées ne montrent pas d'augmentation d'échanges de chromatides sœurs ou d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique de travailleurs exposés aux xylènes par inhalation.

L'absence d'effet génotoxique *in vivo* est confirmée par les résultats négatifs d'essais d'aberrations chromosomiques ou du micronoyaux chez l'animal par voie orale ou intrapéritonéale (ATSDR, 2007).

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et le NTP³, les xylènes ne sont pas génotoxiques (NTP, 1986 ; CIRC, 1999). Les xylènes ont été examinés par l'Union Européenne qui ne les a pas classés comme composés génotoxiques (CLP, 2008).

- Cancérogénicité

Les données humaines concernant le potentiel cancérogène des xylènes sont limitées. Dans une cohorte rétrospective portant sur 14457 travailleurs investiguant le lien potentiel entre une exposition à différents solvants et une augmentation de la mortalité, notamment consécutive à une hémopathie maligne, aucun des 108 travailleurs exposés aux xylènes n'est mort de myélome ou de lymphome non-hodgkinien (ATSDR, 2007). Une méta-analyse récente portant sur 9 études cas-témoin investiguant un lien potentiel entre une exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène et xylènes) estimée au moyen de matrices emplois-expositions et un risque de myélome multiple, a montré que l'exposition à chacun des solvants était associée à un excès de risque de myélome multiple (De Roos *et al.*, 2018). Cependant, la forte corrélation des expositions aux trois solvants (notamment au benzène, cancérogène avéré du système hématopoïétique) limite l'interprétation de la causalité et l'imputation de ces effets aux xylènes ne peut être établie.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet cancérogène du xylène par inhalation chez l'animal.

Le CIRC (1999) et l'Union européenne (CLP, 2008) n'ont pas classé les xylènes comme cancérogènes (ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'Homme).

³ National Toxicology Program

■ VTR

Les trois isomères ont des propriétés toxicocinétiques analogues et induisent des effets toxicologiques de même nature et de puissance similaire. Par conséquent, les VTR établies par les différentes instances concernent le xylène technique ainsi que ces trois isomères.

○ VTR aiguë

■ Choix de l'effet critique

Les données disponibles, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, fournissent des preuves convergentes qu'une exposition aiguë aux xylènes par inhalation peut affecter le SNC et le système respiratoire.

Chez l'Homme, les études en conditions contrôlées ont mis en évidence des effets neurologiques subjectifs à partir de 50 ppm. En revanche, aucun effet sur des paramètres objectivement mesurés n'est rapporté pour des concentrations aiguës inférieures à 200 ppm de xylènes dans le *corpus* de données disponibles. Chez l'animal, différents tests neurologiques ont permis d'objectiver des atteintes du SNC lors d'exposition aiguë à des concentrations élevées de xylènes.

Parmi les nombreuses études en conditions contrôlées chez des volontaires mettant en évidence une irritation du tractus respiratoire, seule l'étude de Ernstgård *et al.* (2002) rapporte des symptômes respiratoires objectivement mesurés par spirométrie associés aux symptômes subjectifs d'irritation. En effet, une diminution de la CVF a été observée chez les femmes trois heures après la fin de l'exposition.

Chez l'animal, une exposition aiguë aux xylènes par voie respiratoire, induit une diminution du surfactant pulmonaire à partir de 300 ppm et une diminution de 50% de la fréquence respiratoire de souris exposées 6 minutes à des concentrations comprises entre 1361 et 2 700 ppm de xylènes (ATSDR, 2007).

Plusieurs hypothèses mécanistiques sous-tendant les effets pulmonaires observés, sont avancées (altération du surfactant pulmonaire, inhibition des enzymes microsomiales pulmonaires, stress oxydatif et inflammation).

Malgré la faible amplitude des effets objectifs mesurés dans l'étude de Ernstgård (2002) et les incertitudes inhérentes à l'examen spirométrique, le CES a décidé de retenir la diminution de la CVF (effet objectivement mesuré) comme effet critique au regard du *corpus* de données conséquent étant un effet irritant des xylènes sur le tractus respiratoire.

■ Analyse des VTR/VG⁴ existantes

Une VTR aiguë élaborée par l'OEHHA en 1999, une seconde par l'ATSDR en 2007 ainsi qu'une valeur guide fixée dans le cadre du projet INDEX⁵ (CE, 2005) sont disponibles :

- La VTR aiguë de l'OEHHA (1999) et la VG court terme du projet INDEX (CE, 2005) ne reposant que sur des symptômes subjectifs d'irritation, le CES n'a pas retenu ces valeurs.

⁴ Valeur guide

⁵ Le rapport du projet européen INDEX (CE, 2005), financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO), a dressé en 2005 une liste de polluants chimiques prioritaires des environnements intérieurs susceptibles d'être réglementés dans le futur et a proposé des valeurs guides de qualité d'air intérieur.

- Les effets critiques (i.e. effets neurologiques et respiratoires) pour une exposition aiguë, identifiés par l'ATSDR (2007) reposent sur un *corpus* conséquent de données humaines en conditions contrôlées, rapportant de façon constante une irritation des voies respiratoires (difficultés respiratoires, inconforts au niveau du nez et de la gorge, diminution de la capacité respiratoire) et des troubles neurologiques (sensation vertigineuses, céphalées, atteintes de la mémoire à court terme, augmentation du temps de réaction).

L'ATSDR a retenu l'étude d'Ernstgård *et al.* (2002) comme étude clé car elle fournissait la LOAEC⁶ la plus faible pour les deux effets critiques identifiés (i.e. effets neurologiques et respiratoires) parmi le *corpus* de données humaines et animales disponibles. Dans cette étude, le nombre d'individus était conséquent (56 volontaires, 28/sexe). Outre un questionnaire sur les symptômes ressentis, le protocole incluait des paramètres objectivement mesurés (spirométrie, clignement des yeux, vision des couleurs et lavage nasal). En revanche, le fait qu'une seule concentration de m-xylène (50 ppm pendant deux heures) ait été testée limite la qualité de l'étude. De plus, le CES souligne que la méthodologie mise en œuvre pour l'examen spirométrique n'est pas détaillée dans la publication.

Les effets pris en considération par l'ATSDR pour fixer la VTR aiguë sont majoritairement des symptômes neurologiques auto-estimés et d'irritation ressentie, un paramètre objectivement mesuré a toutefois été affecté par le traitement (i.e. diminution de la capacité vitale forcée). Les experts considèrent que l'effet objectivement mesuré doit être considéré comme effet critique en cohérence avec la méthodologie d'élaboration de VTR mise en œuvre à l'ANSES.

Les facteurs d'incertitudes retenus par l'ATSDR (10 pour la variabilité interindividuelle UF_H et 3 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC UF_L) sont cohérents avec la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017).

Malgré les limites précédemment mentionnées et en l'absence de nouvelle donnée appropriée à la construction d'une VTR aiguë par inhalation, le CES retient la VTR aiguë élaborée par l'ATSDR de 8,7 mg.m⁻³ (2 ppm).

Le niveau de confiance global **moyen/faible** a été attribué à cette VTR aiguë en se basant sur les 4 critères : la nature et la qualité des données (niveau de confiance moyen), le choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance moyen), le choix de l'étude clé (niveau de confiance faible) et le choix de la dose critique (niveau de confiance faible).

⁶ Lowest Observed Adverse Effect Concentration (concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)

○ **VTR chronique**

- Choix de l'effet critique

Suite à une exposition chronique par inhalation, le système nerveux constitue l'organe cible des xylènes aussi bien chez l'Homme que chez l'animal.

Alors que l'exposition professionnelle chronique à un mélange de solvants est associée à des effets neurologiques, les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation avec une exposition chronique aux xylènes seuls, en raison d'expositions concomitantes à d'autres solvants et de divers problèmes méthodologiques.

Chez l'animal, les résultats obtenus dans les études expérimentales montrent des effets neurocomportementaux chez l'adulte (50-100 ppm) et neurodéveloppementaux chez le jeune (500 ppm). A des concentrations plus élevées, les xylènes, notamment l'isomère p-xylène, sont également ototoxiques.

Dans l'étude de Korsak *et al.* (1994), deux paramètres neurologiques ont été altérés dans les groupes traités :

- augmentation de la sensibilité à la douleur thermique (diminution statistiquement significative du temps de latence au test de la plaque chaude à 50 et 100 ppm),
- diminution de la coordination motrice (augmentation statistiquement significative du pourcentage d'échecs au test du rotarod à 100 ppm).

Outre le fait que le test de la plaque chaude soit critiquable d'un point de vue éthique et puisse présenter des biais expérimentaux, l'augmentation de la sensibilité à la douleur thermique semble contre-intuitive au regard des propriétés narcotiques et anesthésiantes du xylène. De plus, dans une seconde étude (Gralewicz et Wiederna 2001), le test de la plaque chaude n'a pas mis en évidence d'augmentation de la réponse à la douleur induite par la chaleur. Toutefois, les objectifs de ce test étaient différents de ceux de l'étude de Korsak *et al.* (1994) (i.e. modulation par un stress de la réponse à la douleur induite par la chaleur *versus* réponse à la douleur induite par la chaleur) ainsi que la durée d'exposition et la durée entre l'arrêt de l'exposition et la réalisation du test, ce qui limite une comparaison directe des résultats obtenus dans les deux études.

Le test du rotarod peut également présenter des biais expérimentaux et il est préférable de le compléter avec d'autres tests proposés dans les batteries de tests comportementaux pour évaluer la motricité. Cependant, des résultats convergents ont été observés dans une autre étude : diminution des performances dans le test de rotarod et de l'activité motrice à 100 ppm pendant 6 mois et à 1000 ppm pendant 3 mois (Korsak *et al.*, 1992). Une altération des performances au test du rotarod est également rapportée pour une exposition aiguë (Korsak *et al.*, 1989, 1990, 1993 cités dans ATSDR, 2007) et de façon non significative après une exposition *in utero* (Haas *et al.*, 1995).

Ainsi, le CES a décidé de retenir la diminution de la coordination motrice mise en évidence dans le test du rotarod comme effet critique.

▪ Analyse des VTR/VG existantes

Trois VTR chroniques (RIVM⁷, 2001 ; US EPA, 2003 et ATSDR, 2007) ainsi que trois VG (OMS, 1997 ; Projet INDEX⁸, 2005 et UBA⁹, 2015) ont été recensées pour les xylènes :

- Les VTR chroniques de l'ATSDR (2007), l'OEHHA (2000) et la VG chronique du projet INDEX (CE 2005) ne reposant que sur des symptômes subjectifs, le CES ne retient aucune de ces valeurs.
- L'étude de Hass et Jakobsen (1993) retenue comme étude clé par l'OMS et le RIVM présente les limites méthodologiques conséquentes : une seule concentration testée (200 ppm) et test du rotarod non réalisé en aveugle, ni le même jour. De plus, dans une étude ultérieure réalisée par la même équipe (Hass *et al.*, 1995), les performances dans le test de rotarod (réalisé en aveugle et le même jour) des animaux exposés *in utero* à 500 ppm de xylène technique ne différaient pas significativement de celles des contrôles. Pour les raisons susmentionnées, le CES ne retient pas la valeur fixée par l'OMS (1997) et le RIVM (2001).
- En l'absence de donnée humaine appropriée et d'étude chronique chez l'animal, le choix de l'étude clé et de ses études connexes par l'US EPA et UBA semble justifiée. L'étude de Korsak *et al.* (1994) est considérée de bonne qualité : taille des effectifs (12 animaux/groupe testé et 24 témoins) satisfaisante pour une étude subchronique, les effets neurologiques ont été mesurés à l'aide de tests objectifs, et la toxicité générale a correctement été investiguée. L'US EPA a considéré que la sensibilité à la douleur thermique ne devait pas être retenue comme effet critique au regard de résultats divergents obtenus pour ce même paramètre dans l'étude de Gralawicz et Wiaderna (2001). L'US EPA a retenu l'altération de la coordination motrice comme effet critique et fixé une NOAEC¹⁰ de 50 ppm comme point de départ. Le CES retient le même effet critique que l'US EPA au regard des résultats convergents pour ce test dans le *corpus* de données disponibles.

L'ajustement temporel pour extrapoler la durée de l'exposition utilisée dans l'étude de Korsak *et al.* (1994) à une exposition continue ($NOAEC_{ADJ} = 217 \text{ mg.m}^{-3} \times 6 \text{ h}/24\text{h} \times 5 \text{ j}/7\text{j} = 38,75 \text{ mg.m}^{-3}$) et l'ajustement allométrique pour établir une NOAEC_{HEC} mis en œuvre par l'US EPA sont cohérents avec la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017).

Pour élaborer sa VTR chronique, l'US EPA a appliqué à la NOAEC_{HEC}, un facteur d'incertitude de 300 (3 pour tenir compte de la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces UF_{A-TD} , 10 pour la variabilité interindividuelle UF_H , 3 pour prendre en considération la transposition subchronique à chronique UF_s et 3 pour tenir compte du manque de données explorant la toxicité chronique du xylène UF_D). Les facteurs d'incertitude retenus par l'US EPA sont cohérents avec méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017), il convient toutefois de noter que la valeur de 300 est une valeur arrondie de 270.

Malgré les limites précédemment mentionnées et en l'absence de nouvelle donnée appropriée à la construction d'une VTR chronique par inhalation, le CES retient la VTR chronique élaborée par l'US EPA de 0,1 mg.m⁻³ (0,03 ppm).

⁷ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

⁸ Le rapport du projet européen INDEX (CE, 2005), financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO), a dressé en 2005 une liste de polluants chimiques prioritaires des environnements intérieurs susceptibles d'être réglementés dans le futur et a proposé des valeurs guides de qualité d'air intérieur.

⁹ Umweltbundesamt - agence fédérale allemande pour l'environnement

¹⁰ No Observed Adverse Effect Concentration (concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)

Le niveau de confiance global **moyen/faible** a été attribué à cette VTR chronique en se basant sur les 4 critères : la nature et la qualité des données (niveau de confiance moyen), le choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance faible), le choix de l'étude clé (niveau de confiance fort) et le choix de la dose critique (niveau de confiance moyen).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Substances » qui portent sur l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence par inhalation pour les xylènes.

Pour rappel, en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- Les expositions aiguës, de quelques heures à quelques jours ;
- Les expositions subchroniques, de quelques jours à quelques mois ;
- Les expositions chroniques, d'une ou de quelques années à la vie entière.

Le nature de la VTR (aiguë, subchronique, chronique) est déterminée en partie par la durée d'exposition des études toxicologiques mais également des besoins en évaluation de risques sanitaires.

Sur la base des rapports institutionnels disponibles et une recherche bibliographique complémentaire sur la période [2012-2019], cette expertise a permis de retenir une VTR aiguë et une VTR chronique parmi les VTR/VG recensées.

Type de VTR	Organisme	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
VTR aiguë	ATSDR (2007)	Effets respiratoires diminution de la capacité vitale forcée associée à des effets ressentis d'irritation respiratoire. <i>Ernstgård et al., 2002 : étude contrôlée chez l'Homme (volontaires sains)</i>	LOAEC = 50 ppm (217 mg.m ⁻³)	30 UF _H = 10 UF _{B/L} = 3	8,7 mg.m ⁻³ (2 ppm)
					Niveau de confiance moyen/faible
VTR chronique	US EPA (2003)	Effets neurologiques Altération de la coordination motrice (test du rotarod) <i>Korsak et al., 1994 étude de 90 jours chez le rat par inhalation corps entier, 6h/j, 5j/sem</i>	NOAEC = 217 mg.m ⁻³ (50 ppm) <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 38,75 mg.m ⁻³ <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 38,75 mg.m ⁻³	300 UF _{A-TD} = 3 UF _H = 10 UF _S = 3 UF _D = 3	0,1 mg.m ⁻³ (0,03 ppm)
					Niveau de confiance moyen/faible

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

Valeur toxicologique de référence, VTR, xylène, inhalation, respiratoire, irritation, neurotoxicité, aiguë, chronique

KEY WORDS

Toxicological reference value, TRV, xylene, inhalation route, respiratory, irritation, neurotoxicity, acute, chronic

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

**Elaboration de VTR aiguë et chronique par voie respiratoire pour les xylènes
(xylène technique CAS n°1330-20-7, méta-xylène CAS n°108-38-3,
ortho-xylène CAS n°95-47-6, para-xylène CAS n°106-42-3)**

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

Saisine « 2018-SA-0152 »

RAPPORT **d'expertise collective**

Comité d'experts spécialisé
« Valeurs sanitaires de référence »

Juillet 2020

Mots clés

Valeur Toxicologique de Référence, VTR, xylène, inhalation, respiratoire, irritation, neurotoxicité, aiguë, chronique

Key words

Toxicological Reference Value, TRV, xylene, inhalation route, respiratory, irritation, neurotoxicity, acute, chronic

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Valeurs sanitaires de référence » – 24 janvier, 15 mai et 2 juillet 2020

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la Direction des Études et Recherches à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Retraîtée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO). Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de santé environnemental et santé au travail, École de santé publique à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie des polluants

RAPPORTEURS

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de santé environnemental et santé au travail, École de santé publique à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie des polluants

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Karine Angeli – Chef de projet scientifique - Anses

Aurélie Mathieu-Huart – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

Karine Angeli – Chef de projet scientifique - Anses

Christophe Rousselle – Chef d'unité - Anses

Secrétariat administratif

Patricia Rahyr - Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	9
Liste des tableaux	11
Liste des figures	11
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	12
1.1 Contexte	12
1.2 Objet de la saisine	12
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	13
1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt	14
2 Informations générales.....	15
2.1 Identification de la substance	15
2.2 Propriétés physico-chimiques	15
2.3 Règlementation	16
2.3.1 Classification européenne.....	16
2.3.2 Règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement Reach.....	17
2.4 Sources et utilisations	18
3 Synthèse des données toxicologiques.....	19
3.1 Toxicocinétique	19
3.1.1 Absorption.....	19
3.1.2 Distribution	19
3.1.3 Métabolisme.....	20
3.1.4 Excrétion	21
3.1.5 Modèle PBPK.....	21
3.2 Toxicité aiguë	22
3.2.1 Effets aigus par voie respiratoire	22
3.2.1.1 Données chez l'Homme	22
3.2.1.2 Données chez l'animal	24
3.2.1.2.1 <i>Mortalité</i>	24
3.2.1.2.2 <i>Effets neurologiques</i>	24
3.2.1.2.3 <i>Effets respiratoires</i>	26
3.2.1.2.4 <i>Effets hépatiques</i>	26
3.2.2 Irritation	26

3.2.2.1	Données chez l'Homme	27
3.2.2.2	Données chez l'animal	27
3.2.3	Sensibilisation	28
3.3	Toxicité subchronique et chronique	28
3.3.1	Données chez l'Homme par voie respiratoire.....	28
3.3.1.1	Effets neurologiques:.....	28
3.3.1.2	Effets respiratoires	30
3.3.1.3	Effets cardiovasculaires	32
3.3.1.4	Effets digestifs	32
3.3.1.5	Effets hématologiques	32
3.3.1.6	Effets musculosquelettiques.....	32
3.3.1.7	Effets hépatiques.....	33
3.3.1.8	Effets rénaux	33
3.3.1.9	Effets immunologiques	33
3.3.1.10	Effets sur le système endocrinien.....	33
3.3.2	Toxicité chez l'animal par voie respiratoire.....	33
3.3.2.1	Effets neurologiques.....	33
3.3.2.2	Effets respiratoires	38
3.3.2.3	Effets cardiovasculaires	38
3.3.2.4	Effets digestifs	38
3.3.2.5	Effets hématologiques	38
3.3.2.6	Effets musculosquelettiques.....	38
3.3.2.7	Effets hépatiques.....	39
3.3.2.8	Effets rénaux	39
3.3.2.9	Effets sur le système endocrinien.....	39
3.3.2.10	Effets sur le poids corporel.....	39
3.4	Effets sur la reproduction et le développement.....	40
3.4.1	Données chez l'Homme par voie respiratoire.....	40
3.4.2	Toxicité chez l'animal par voie respiratoire.....	42
3.5	Génotoxicité	53
3.6	Cancérogénicité	56
3.6.1	Données chez l'Homme.....	56
3.6.2	Etudes chez l'animal.....	57
3.7	Mécanismes d'action	58
3.8	Populations sensibles	60
4	Recueil des valeurs toxicologiques de référence	61
4.1	VTR et VG aigus par inhalation.....	61
4.2	VTR subchroniques par inhalation.....	66
4.3	VTR et VG chroniques par inhalation.....	68
4.3.1	VTR à seuil	68

4.4 Synthèse des VG et VTR disponibles	76
5 Proposition de VTR aiguë par inhalation	79
5.1 Choix de l'effet critique	79
5.2 Analyse des VTR/VG existantes	80
5.3 Proposition de VTR aiguë par voie inhalation.....	81
5.4 Niveau de confiance	81
6 Proposition de VTR chronique par inhalation	83
6.1 Choix de l'effet critique	83
6.2 Analyse des VTR/VG existantes	84
6.3 Proposition de VTR chronique par voie inhalation.....	86
6.4 Niveau de confiance	86
7 Conclusions du CES	88
8 Bibliographie	90
ANNEXES	97
Annexe 1 : Lettre de saisine	98
Annexe 2 : Recherche bibliographique complémentaire sur la période	100
Annexe 3 : Evaluation des études.....	101

Sigles et abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
ARS	Agence régionale de santé.
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung (institut fédéral allemand d'évaluation des risques)
BT(E)X	Benzène Toluène (Ethybenzène) Xylène
BMC	Benchmark Concentration
CES	Comité d'Experts Spécialisés
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLP	Classification, Labelling and Packaging (= classification, Etiquetage et Emballage)
CORAP	Community Rolling Action Plan (plan d'action continu communautaire)
COV	Composés Organiques Volatils
CVF	Capacité Vitale Forcée
CYP	Cytochrome P450
DEM ₇₅	Débits Expiratoire maximal 75% de la capacité vitale forcée
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
DGPR	Direction de la prévention des risques
DGS	Direction générale de la santé
CL ₅₀	Concentration induisant 50% de mortalité
ECG	Electrocardiogramme
ERS	Evaluation de Risques Sanitaires
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GT	Groupe de Travail
γ-GT	Gamma glutamyl-transpeptidase
HEC	Concentration équivalent humaine (= Human Equivalent Concentration)
ICC	Indice de Confusion des Couleurs
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
IPCS	International Programme on Chemical Safety
K _m	Constante de Michaelis
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration (= concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
MRL	Minimal Risk Level
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration (= concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NTP	National Toxicology Program
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie - États-Unis)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

OQAI	Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
OR	Odds Ratio
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
PND	Postnatal Day
POD	Point of Departure (point de départ)
REACH	Registration, Evaluation, and Authorisation of chemical product
REL	Reference Exposure Level
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Pays-Bas)
RMOA	Risk Management Option Analysis (analyse de meilleure option de gestion de risque)
ROM	Réflexe de l'oreille moyenne
RfC	Reference Concentration
SD	Standard Deviation
SGH	Système Global Harmonisé
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
UBA	Umweltbundesamt - agence fédérale allemande pour l'environnement
UF	Facteur d'incertitude (= Uncertainty Factor)
UF _A	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF _D	Facteur d'incertitude lié au manque de données
UF _H	Facteur d'incertitude interindividuel
UF _{H-TK}	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel
UF _{H-TD}	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel
UF _L	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEC ou d'une BMC
UF _S	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
US EPA	United States Environmental Protection Agency (États-Unis)
VEMS	volume expiratoire maximal en une seconde
VG	Valeur guide
VGAI	Valeur guide de qualité d'air intérieur
V _{max}	Vitesse maximale
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance	15
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques.....	16
Tableau 3 : Classification CLP des xylènes selon le règlement CLP au 01/02/2020	17
Tableau 4 : Données humaines pour une exposition aiguë par inhalation en condition contrôlée.....	23
Tableau 5 : Effets ototoxiques exposition aiguë par inhalation	25
Tableau 6 : Etudes ciblées sur les effets neurologiques chez l'animal	34
Tableau 7: Etudes ciblées sur les effets ototoxiques chez l'animal	37
Tableau 8 : Etudes de toxicité pour la reproduction	44
Tableau 9 : Etudes de toxicité pour le développement	47
Tableau 10 : Etudes ciblées sur les effets neurodéveloppementaux chez l'animal.....	51
Tableau 11 : Tests <i>in vitro</i>	54
Tableau 12 : <i>Tests in vitro</i>	56
Tableau 13 : Effets subjectifs Ernstgård <i>et al.</i> (2002)	62
Tableau 14 : Effets mesurés Ernstgård <i>et al.</i> (2002).....	63
Tableau 15 : VG/VTR disponibles pour une exposition aiguë par inhalation.....	77
Tableau 16 : VG/VTR disponibles pour une exposition subchronique/chronique par inhalation	78
Tableau 17 : VTR par voie respiratoire pour les xylènes	88

Liste des figures

Figure 1 : Schéma métabolique (ATSDR 2007)	21
---	-----------

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Une Valeur Toxicologique de Référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2017a).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales,
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,
- choisir d'une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer de facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population;
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

1.2 Objet de la saisine

L'Agence régionale de santé (ARS) Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) a interpellé la Direction générale de la santé (DGS) au sujet d'une situation particulière concernant l'exposition à un mélange gazeux de toluène, xylènes et benzène au sein d'un groupe scolaire situé à Marseille, à proximité d'un ancien site industriel. L'établissement dont il est question a fait l'objet d'un diagnostic

environnemental dans le cadre de la démarche nationale d'identification des établissements accueillant les enfants et les adolescents construits sur des sites potentiellement pollués.

Bien que les concentrations mesurées pour les polluants pris individuellement soient toutes inférieures aux Valeurs Guides de l'Air Intérieure (VGAI) et/ou VTR, l'ARS PACA s'est interrogée sur un éventuel effet cumulé de ces trois substances chimiques, auxquelles est notamment exposée une population sensible (enfants), et sur la manière d'appréhender les très faibles doses.

Dans le cadre de la gestion sanitaire des sites et sols pollués, les services de l'Etat et les ARS sont régulièrement confrontés à la problématique de l'évaluation des risques pour la santé des populations exposées à plusieurs polluants.

La question d'un potentiel effet cumulé des substances chimiques identifiées est par ailleurs fréquemment soulevée par les riverains, les associations ou encore les élus, dans des situations analogues de sites et sols pollués.

Dans ce contexte, la DGS et la Direction de la prévention des risques (DGPR) ont saisi l'Anses le 2 juillet 2018 afin d'évaluer la pertinence d'un potentiel risque cumulé pour les substances toluène, xylènes et benzène et dans la mesure du possible de construire une VTR pour ce mélange (Annexe 1).

L'Anses a décidé d'ajouter l'éthylbenzène comme substance présente dans le mélange, cette substance étant souvent mesurée conjointement avec le toluène, les xylènes et le benzène.

L'Anses a décidé d'instruire cette saisine en deux temps en :

1. Répondant spécifiquement à la question d'un potentiel effet cumulé du mélange des substances chimiques suivantes, BTEX (Benzène – Toluène – Ethylbenzène – Xylènes)
2. Proposant une méthodologie générale d'élaboration de VTR pour des mélanges de substances.

L'Anses dispose d'un profil toxicologique et de VTR pour le benzène, l'éthylbenzène et le toluène (Anses, 2013 ; 2016 et 2017b) mais pas pour les xylènes. Afin de répondre à la question, l'Anses a décidé dans un premier temps de réaliser un profil toxicologique et de fixer des VTR par voie respiratoire pour les xylènes. Ces éléments constituaient donc des préalables nécessaires pour la réponse à la saisine sur le mélange. Aussi, le présent rapport traitera uniquement des xylènes. Ces données seront ensuite prises en considération utilisées pour proposer une VTR pour le mélange BTEX.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » l'instruction de cette saisine. Quatre rapporteurs issus du CES « Valeurs sanitaires de référence » ont été nommés pour suivre ces travaux. Les travaux d'expertise des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le ou les rapporteurs tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) »

1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

2 Informations générales

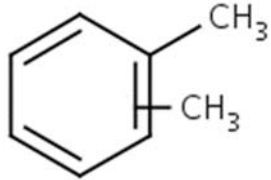
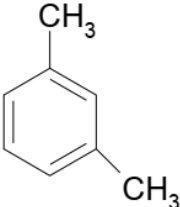
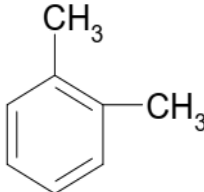
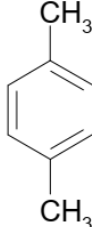
2.1 Identification de la substance

Les xylènes (ou diméthylbenzènes) sont des hydrocarbures aromatiques monocycliques appartenant à la famille des composés organiques volatils (COV). Il existe trois isomères qui se différencient par la position de leur seconde chaîne latérale (e.g. : l'ortho- ou o-xylène, le méta- ou m-xylène et le para- ou p-xylène). Les trois isomères sont présents dans le pétrole et plusieurs de ses coupes de distillation légères. La population générale est donc susceptible d'être exposée au mélange des trois isomères.

Le xylène technique contient des pourcentages variables des trois isomères le m-xylène étant toujours majoritaire (40 à 70 %). Il contient également de 6 à 15% d'éthylbenzène en plus des isomères de xylène.

Dans ce rapport, le terme xylènes-mélange est employé lorsque qu'il s'agit d'un mélange des trois isomères. Lors d'études en condition contrôlée, le terme de xylène technique est employé, les proportions des différents isomères du xylène et la teneur en éthylbenzène sont renseignées si ces informations sont disponibles. Pareillement, il est précisé la nature de l'isomère, si une étude porte spécifiquement sur un seul isomère.

Tableau 1 : Identification de la substance

Nom	Xylène technique mélange des trois isomères + éthylbenzène	Méta-xylène (méta- diméthylbenzène)	Ortho-xylène (ortho- diméthylbenzène)	Para-xylène (para- diméthylbenzène)
Numéro CAS	1330-20-7	108-38-3	95-47-6	106-42-3
Numéro CE	215-535-7	203-576-3	202-422-2	203-396-5
Synonymes	Diméthylbenzène	1,3- diméthylbenzène	1,2- diméthylbenzène	1,4- diméthylbenzène
Formule	C ₈ H ₁₀	C ₈ H ₁₀	C ₈ H ₁₀	C ₈ H ₁₀
Formule développée				

2.2 Propriétés physico-chimiques

Les xylènes sont des produits considérés comme stables. Dans certaines conditions, ils ont la propriété de réagir avec de nombreux composés et constituent d'ailleurs des matières premières importantes en synthèse organique. C'est le cas avec les agents fortement oxydants. Ils sont sans effets sur les métaux usuels mais certains caoutchoucs et matières plastiques (caoutchouc naturel,

butyle, nitrite, polychloroprène, etc.) ne sont pas appropriés au contact des xylènes en raison des propriétés solvantes de ces derniers.

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques



	Valeur	Référence
Forme physique	Liquide	ATSDR, 2007
Poids moléculaire	106,16 g/mol	ATSDR, 2007
Point d'ébullition	Xylène technique: 137-140°C m-xylène : 139,1°C o-xylène : 144,5°C p-xylène : 138,4°C	ATSDR, 2007
Point de fusion	Xylène technique: absence de donnée m-xylène : - 47,8°C o-xylène : -25,2 °C p-xylène : 13,2°C	ATSDR, 2007
Pression de vapeur	Xylène technique : 6,72 mmHg à 21°C m-xylène : 8,29 mmHg à 25°C o-xylène : 6,61 mmHg à 25°C p-xylène : 8,84 mmHg à 25°C	ATSDR, 2007
Densité	xylène: 0,864 (liquide), 3,7(vapeur)	ATSDR, 2007 INRS, 2009
Point d'éclair (en coupelle fermée)	Xylène technique : 29° C	ATSDR, 2007
Facteurs de conversion	1ppm = 4,34 mg.m ⁻³	ATSDR, 2007
Solubilité dans l'eau	Xylène technique : 106 mg/L à 25° C m-xylène : 161 mg/L à 25° C o-xylène : 178 mg/L à 25° C p-xylène : 162 mg/L à 25° C	ATSDR, 2007
Solubilité dans les solvants organiques	Soluble dans l'éthanol, l'éther et autres solvants organiques	ATSDR, 2007
Log Kow	Xylène technique : absence de donnée m-xylène : 3,2 o-xylène : 3,12 p-xylène : 3,15	ATSDR, 2007
Seuil de perception olfactive	1 ppm	ATSDR, 2007

2.3 Règlementation

2.3.1 Classification européenne

Dans le cadre de la mise en place du Système Global Harmonisé (SGH) au sein de l'Union Européenne, le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) définit les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

Tableau 3 : Classification CLP des xylènes selon le règlement CLP au 01/02/2020

Numéro INDEX: 601-022-00-9			
Numeros CAS : 1330-20-7, 108-38-3, 95-47-6 et 106-42-3			
ATP du CLP	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogrammes
CLP00	Liquides inflammables de cat. 3 Toxicité aiguë par contact cutané de cat. 4 Corrosion cutanée/irritation cutanée de cat. 2 Toxicité par inhalation de cat. 4	H226 – liquide et vapeurs inflammables H312 – nocif par contact cutané H315 – provoque une irritation cutanée H332 – nocif par inhalation	 

2.3.2 Règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement Reach

Dans le cadre du règlement REACH, les xylènes (xylène technique CAS No 1330-20-7, o-xylène: CAS No 95-47-6, m-xylène: CAS No 108-38-3 et p-xylène: CAS No 106-42-3) ont fait l'objet de :

- nombreux dossiers d'enregistrement renseignant des bandes de tonnage compris entre 1 000 et 10 000 tonnes par an pour le xylène technique, entre 100 000 et 1 000 000 tonnes par an pour le m- et le o-xylène, entre 1 000 000 et 10 000 000 par an pour le p-xylène
- d'une inscription au plan d'action continu communautaire (CoRAP). Parmi les préoccupations soulevées par Allemagne (BfR), l'Etat Membre responsable de son évaluation, la nécessité d'une classification repr. 2 H361 (susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus) devait être clarifiée (justification for the sélection of a candidate CoRAP substance (ECHA 2013). Le dossier d'évaluation devait couvrir les trois isomères et le xylène techniques.
- d'une analyse de complétude réalisée ultérieurement par l'ECHA. L'ECHA a refusé le regroupement des substances et de référence croisée avec l'éthylbenzène, proposés par les industriels et a requis pour chacun des trois isomères et le xylène technique une étude de toxicité subchronique par voie orale (OCDE 408) et une de la toxicité pour le développement prénatal (OCDE 414) par voie orale chez le lapin. Pour le xylène technique une seconde étude de la toxicité pour le développement prénatal (OCDE 414) par voie orale chez le rat a de plus été requise (ECHA 2019, ECHA 2020).
- de dossiers en cours d'évaluation par l'Allemagne

2.4 Sources et utilisations

Les xylènes sont des constituants de coupes de distillation légères du pétrole (carburants, solvants naphta légers, essences spéciales, white-spirits...), qui ont de très nombreuses applications.

Ainsi, le xylène technique est un solvant très utilisé dans la fabrication de peintures, vernis, colles et encres d'imprimerie, la préparation d'insecticides et de matières colorantes, l'industrie du caoutchouc et l'industrie pharmaceutique (INRS, 2009).

Il est également employé dans les laboratoires d'histologie pour dissoudre la paraffine lors de la préparation des tissus.

Les isomères de xylène interviennent en synthèse organique pour la fabrication de l'anhydride phtalique (o-xylène), de l'acide isophtalique (m-xylène) et de l'acide téréphtalique (p-xylène). Ces composés servent en chimie à la fabrication de résines synthétiques (polyesters), de plastiques, de colorants et de pigments (INERIS, 2006).

Les xylènes sont retrouvés à des concentrations faibles dans :

- l'eau potable, dans laquelle la concentration est généralement inférieure à 2 µg/L
- les aliments, dans lesquels on trouve généralement entre 1 et 100 µg/kg
- l'air ambiant (extérieur), qui peut en contenir de 1 à 16 µg/m³ (INERIS, 2006)

Au cours de la campagne nationale de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) menée de 2003 à 2005, les m/p-xylène et o-xylène ont été mesurés dans 541 logements par prélèvements passifs (Mesure des composés organiques volatils) sur une durée de 7 jours. Ces données ont été extrapolées à l'ensemble des résidences principales de France métropolitaine continentale intégrant l'échantillonnage représentatif des logements français. Les médianes des concentrations en m/p-xylène et o-xylène dans la chambre principale (ou pièce assimilée) sont égales à 5,6 µg.m⁻³ (95^{ème} percentile, 39,7 µg.m⁻³) et 2,3 µg.m⁻³ (95^{ème} percentile, 14,6 µg.m⁻³) respectivement. Les concentrations médianes en m/p-xylène et o-xylène sont de 58,9 µg.m⁻³ (95^{ème} percentile, 454 µg.m⁻³) et 20,8 µg.m⁻³ (95^{ème} percentile, 166 µg.m⁻³) respectivement dans les garages attenants et communiquant avec les logements sont supérieures à celles mesurées dans l'ensemble des logements (OQAI, 2006).

Dans le cadre de la phase pilote de la campagne nationale de l'OQAI dans les écoles, des mesures des concentrations en m/p-xylène et o-xylène au moyen de tubes passifs (Radiello®) exposés 5 jours (du lundi matin au vendredi soir) ont été réalisées dans 51 salles de classe de 17 écoles entre janvier et juin 2010 (Canha et al., 2016). Les concentrations moyennes en m/p-xylène dans l'air intérieur étaient de 4,6 ± 3,5 µg.m⁻³ en période de chauffe (n=30 salles de classe) et 4,1 ± 3,7 µg.m⁻³ en période hors chauffe (n=21 salles de classe). Les concentrations moyennes en m/p-xylène et o-xylène dans l'air intérieur étaient de 1,5 ± 1,7 µg.m⁻³ en période de chauffe (n=30 salles de classe) et 1,8 ± 2,5 µg.m⁻³ en période hors chauffe (n=21 salles de classe).

3 Synthèse des données toxicologiques

La synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international (ATSDR, 2007 ; US EPA, 2003 ; OEHHA, 2000 et 2012 ; INERIS, 2006 ; INRS, 2009) complétés par une recherche bibliographique réalisée sur la période année 2012 – année 2019. Le détail de cette recherche bibliographique complémentaire est présenté en Annexe 2.

3.1 Toxicocinétique

3.1.1 Absorption

Chez l'Homme, les xylènes sont bien absorbés par inhalation. Différentes études conduites chez des volontaires montrent un taux d'absorption d'environ 60-65%, quel que soit l'isomère considéré. Ces données humaines indiquent par ailleurs que le taux d'absorption sature lors d'expositions plus importantes et/ou plus longues et augmente lors d'exercice physique intermittent. Une étude témoigne d'une rétention pulmonaire légèrement plus importante chez les femmes (US EPA, 2003 ; ATSDR, 2007).

Par voie orale, les données humaines et animales sont limitées et ne permettent pas de quantifier le taux d'absorption des xylènes. Cependant, les données physicochimiques laissent supposer un taux d'absorption important ; ceci est corroboré par la détection de métabolites dans les urines et d'effets systémiques notamment neurologiques après ingestion chez l'animal.

Les xylènes sous forme liquide ou de vapeur sont faiblement absorbés par contact cutané. Des données humaines montrent cependant que l'immersion des deux mains dans du m-xylène liquide pendant 15 minutes engendre une exposition systémique équivalente à une inhalation de 100 ppm pendant la même durée (Engstrom *et al.*, 1977 cité dans ATSDR, 2007).

Plusieurs études conduites chez des volontaires exposés au m-xylène sous forme de vapeur et portant des protections respiratoires, permettent d'estimer que l'exposition par contact cutané représente 0,1 à 2% de l'exposition par inhalation (US EPA, 2003 ; ATSDR, 2007).

3.1.2 Distribution

Au regard de leur Log Kow et de leurs coefficients de partage tissus/air et sang/air similaires, les trois isomères présentent un même schéma de distribution.

Une étude conduite chez des volontaires exposés par inhalation montre que 88% du m-xylène sanguin est sérique et la majeure partie est associée aux protéines sériques (Riihimaki *et al.*, 1979 cité ATSDR, 2007).

La diffusion tissulaire du xylène se fait majoritairement dans le tissu adipeux, comme en témoignent divers essais sur volontaires ; la fraction des xylènes distribuée dans ce tissu a été estimée de 4% à 10% de la dose absorbée (Astrand *et al.*, 1982 ; Engstrom et Bjurstrom, 1978 ; Riihimaki *et al.*, 1979 cités dans ATSDR, 2007).

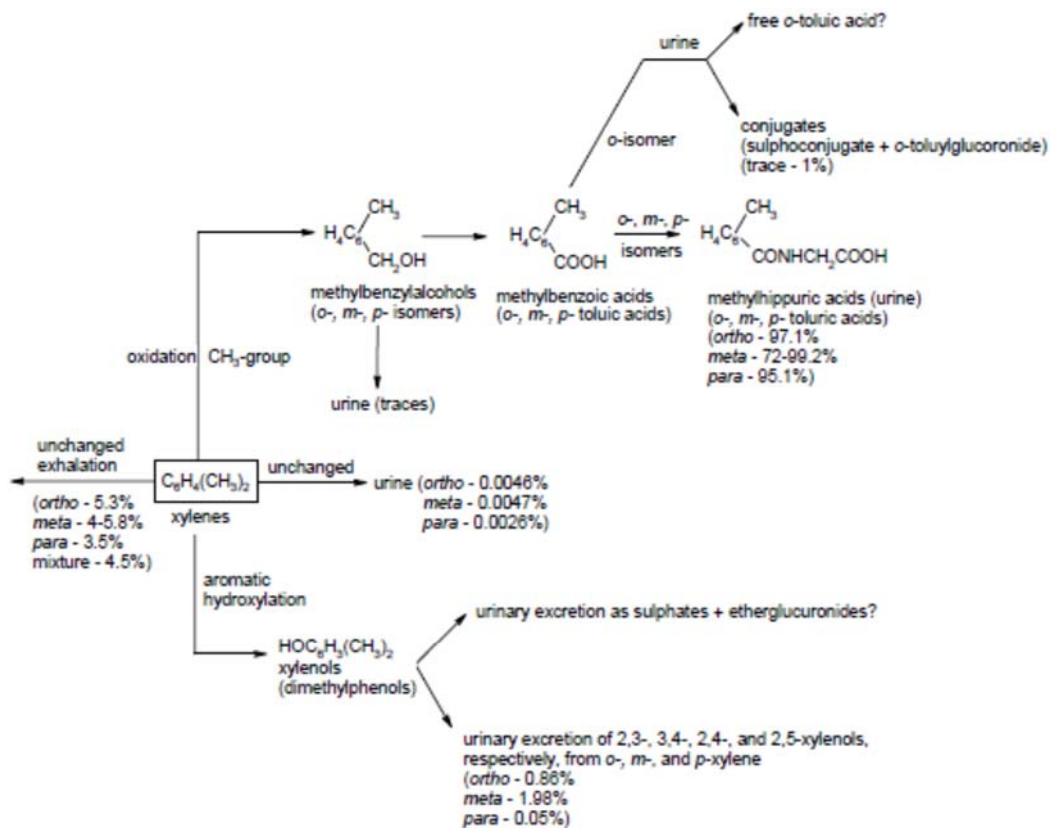
Des études effectuées chez la souris et le rat, indiquent que les xylènes se concentrent dans les tissus riches en lipides comme les graisses et le cerveau et dans les organes bien perfusés tels que le foie et les reins (Kumarathanan *et al.*, 1997 ; Carlsson *et al.*, 1981 ; Bergman *et al.*, 1983 cités dans US EPA, 2003). Ainsi, chez des rats exposés à 50 ppm de p-xylène radio-marqué pendant 8 heures, les concentrations exprimées en nmol/g de tissu étaient de 270, 12, 37, 719 et 30 dans le tissu adipeux sous-cutané, le cerveau, le foie, les reins et le sang respectivement (Carlsson *et al.*, 1981 cité dans US EPA, 2003).

En outre, il a été démontré que le p-xylène et le o-xylène traversent la barrière placentaire et sont distribués dans le liquide amniotique et les tissus fœtaux (Ghantous et Danielsson, 1986; Ungvary *et al.*, 1980 cités dans ATSDR, 2007).

3.1.3 Métabolisme

Chez l'Homme, environ 95 % des xylènes absorbés sont métabolisés dans le foie. La voie métabolique majeure consiste en une oxydation d'un groupe méthyle produisant les alcools méthylbenzyliques et les acides méthylbenzoïques correspondants qui, une fois conjugués à la glycine, forment les acides méthylhippuriques. Quel que soit l'isomère considéré, la quantité d'acide méthylhippurique urinaire représente plus de 90% du xylène absorbé (Astrand *et al.*, 1978 ; Norstrom *et al.*, 1989 ; Ogata *et al.*, 1970, 1979 ; Riihimaki *et al.*, 1979 ; Sedivec et Flek, 1976 ; Senczuk et Orłowski, 1978 cités dans ATSDR, 2007). Une faible quantité de xylène (moins de 2%) subit une oxydation du noyau aromatique engendrant la formation de xylénols. Le conjugué glucuronide de l'acide méthylbenzoïque et l'alcool méthylbenzylique, autres métabolites mineurs, peuvent également être détectés dans les urines humaines (Ogata *et al.*, 1980 ; Campbell *et al.*, 1988 cités dans ATSDR, 2007).

Chez les animaux de laboratoire, le métabolisme est qualitativement similaire à celui observé chez l'Homme. Cependant, une proportion plus importante de conjugué glucuronide de l'acide méthylbenzoïque est observée. Ces différences résultent en partie d'une déplétion en glycine lors d'exposition à des concentrations élevées telles que mises en œuvre dans les essais expérimentaux (ATSDR, 2007).



Sources: derived from Astrand et al. 1978; Ogata et al. 1980; Riihimaki et al. 1979a, 1979b; Sedivec and Flek 1976b; Senczuk and Orłowski 1978; Toftgard and Gustafsson 1980

Figure 1 : Schéma métabolique (ATSDR 2007)

3.1.4 Excrétion

La voie d'excrétion principale est la voie rénale. Plusieurs études réalisées chez des volontaires et dans des groupes de travailleurs exposés aux xylènes montrent qu'environ 90 à 95 % des différents isomères (méta-, ortho-, para-) absorbés sont rapidement éliminés dans les urines, essentiellement sous forme d'acides méthylhippuriques, alors que de faibles quantités de xylènes (environ 5%) sont exhalées (Figure 1).

Deux phases distinctes d'élimination sont identifiées, la première rapide (demi-vie d'une heure) et la seconde plus lente (demi-vie de 20 heures) correspondant au relargage des xylènes distribués dans les tissus adipeux (Ogata *et al.*, 1970 ; Riihimaki *et al.*, 1979a, 1979b cités dans ATSDR, 2007).

3.1.5 Modèle PBPK

Des modèles PBPK pour l'inhalation de m-xylène ont été développés pour le rat (Tardif *et al.*, 1991, 1992, 1993a cités dans US EPA, 2003) et l'Homme (Tardif *et al.*, 1993b ; 1995; Haddad *et al.*, 1999 cités dans US EPA, 2003). Ces différentes versions du modèle permettent de prédire les concentrations sanguines et tissulaires en m-xylène suite à une exposition par inhalation.

Cependant, dans toutes ces versions du modèle seulement la prédictibilité de la concentration sanguine et de la concentration alvéolaire ont été réellement évaluées.

Il s'agit d'un modèle à 5 compartiments comprenant le tissu pulmonaire, les tissus richement perfusés, les tissus faiblement perfusés, les tissus adipeux et hépatique). Chaque compartiment suit une perfusion limitée par le flux sanguin et l'accumulation de m-xylène est limitée par le coefficient de partage. Le métabolisme est décrit uniquement dans le compartiment hépatique comme étant le site majeur selon un mécanisme saturable caractérisé par une vitesse maximale (V_{max}) exprimée en (mg/h) et une constante d'affinité de Michaelis-Menten (K_m) exprimé en (mg/L).

Ce modèle a été évalué pour sa capacité prédictive dans plusieurs publications chez le rat (Tardif *et al.*, 1993a, 1997 cités dans US EPA, 2003) et chez l'Homme (Tardif *et al.*, 1995, 1997 cités dans US EPA, 2003).

Une adaptation du modèle humain, publiée en 2015 modélise également la concentration urinaire en acide m-méthylhippurique permettant l'interprétation des données de biomonitoring. La comparaison des données modélisées aux concentrations urinaires en acide m-méthylhippurique mesurées chez cinq volontaires exposés à 12,5 ou 25 ppm de m-xylène pendant 6 heures a montré une bonne valeur prédictive du modèle (Marchand *et al.*, 2015).

3.2 Toxicité aiguë

3.2.1 Effets aigus par voie respiratoire

3.2.1.1 Données chez l'Homme

Les principaux effets consécutifs à une exposition aiguë **aux xylènes correspondent à des effets neurologiques et des effets irritants oculaires et respiratoires** (cf. § 3.2.2.1).

Comme résumées dans le tableau 4, des études en conditions contrôlées montrent que les xylènes, lors d'exposition aiguë à des concentrations comprises entre 50 et 690 ppm, peuvent engendrer une dépression du système nerveux central se traduisant par des céphalées, des nausées, des étourdissements, des vertiges et des troubles cognitifs (Carpenter *et al.*, 1975 ; Dudek *et al.*, 1990 ; Gamberale *et al.*, 1978 ; NIOSH, 1981 cités dans ATSDR, 2007). A des concentrations plus élevées et/ou du fait d'expositions répétées, sont également rapportées une altération des potentiels évoqués visuels après une exposition répétée à 200 ppm de m-xylène et des troubles de l'équilibre après une exposition unique de 4 heures à 400 ppm (Savolainen *et al.*, 1984 ; Seppalainen *et al.*, 1989 cités dans ATSDR, 2007). En revanche, aucun changement dans les résultats des tests neurologiques n'a été observé chez des volontaires exposés à 400 ppm de xylène technique pendant 30 minutes (Hasting *et al.*, 1986).

Dans l'étude de Ernstgård *et al.* (2002), 56 volontaires sains non-professionnels (28/sexe) ont été exposés en dynamique à une concentration unique de 50 ppm de m-xylène ou à de l'air pur pendant 2 heures en chambre d'exposition. Des augmentations statistiquement significatives de symptômes neurotoxiques subjectifs tels que céphalées, des « sensations d'intoxication », de fatigue et de

sensations vertigineuses sont rapportées chez les deux sexes ainsi qu'une altération non statistiquement significative de la vision des couleurs chez les hommes. A partir de cette étude, une LOAEC de 50 ppm a été établie par l'ATSDR.

Par ailleurs, aucun effet sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la fonction cardiaque n'a été relevé à des expositions à des mélanges de xylènes \leq 299 ppm pour une exposition aiguë (70 minutes à 7 heures) (Gamberale *et al.*, 1978 cité dans ATSDR, 2007), à 200 ppm de m-xylène (Ogata *et al.*, 1970 ; Seppalainen *et al.*, 1989 cités dans ATSDR, 2007), ou à 150 ppm de p-xylène (NIOSH, 1981; Ogata *et al.*, 1970 cités dans ATSDR, 2007).

Tableau 4 : Données humaines pour une exposition aiguë par inhalation en condition contrôlée

Concentration nominale (ppm)	Durée d'exposition	Isomère testé	Effets	Référence
50	2 heures	m-xylène	Céphalées, fatigue et sensations vertigineuses Sensation d'irritation des yeux du nez, de la gorge Diminution de la capacité vitale forcée (♀)	Ernstgård, 2002
110, 230, 460 ou 690	15 min	xylène technique 7,84% p-xylène ; 65,01% m-xylène ; 7,63% o-xylène ; 19,27% éthylbenzène	110 ppm : Sensation d'irritation de la gorge (1/6) 230 ppm : Sensation d'irritation des yeux (1/7), sensations vertigineuses (1/7) 460 ppm : Sensation d'irritation des yeux (4/6), Sensations vertigineuses (1/6), sensation d'irritation modérée du nez et de la gorge 690 ppm : Sensation d'irritation des yeux (4/6), sensations vertigineuses (4/6 dont 1 avec troubles de l'équilibre), sensation d'irritation du nez et de la gorge	Carpenter, 1975
100	3 heures	xylène composition inconnue	Diminution significative des performances dans les tests de réaction simple et de temps de réaction	Dudek, 1990
100	1 à 7,5 h/j 5 jours	p-xylène	Sensations vertigineuses	NIOSH, 1981
0,100, 300 300 + exercice	70 min	xylène (composition non renseignée)	Absence d'effet dans 5 tests de performances cognitives A 300 ppm + exercice : Diminution significative des performances dans (test de mémoire court terme et temps de réaction)	Gamberale 1978
400	4 heures	m-xylène	Troubles de l'équilibre	Savolainen <i>et al.</i> , 1984
200	3,67 h/j 4 jours	m-xylène	Altération des potentiels évoqués visuels	Seppalainen, 1989
0, 100, 200 ou 400	30 min	xylène technique 7,84% p-xylène ; 65,01% m-xylène ; 7,63% o-xylène ; 19,27% éthylbenzène	Sensation d'irritation des yeux : 56%, 60%, 70 et 90%, respectivement Pas de sensation d'irritation du nez ou de la gorge Pas d'altération des performances et des fonctions cognitives (tests)	Hasting, 1986

			Pas d'altération de la capacité respiratoire (tests).	
200	3-5 min	xylènes-mélange	Sensation d'irritation de yeux, du nez et de la gorge	Nelson, 1943

L'exposition accidentelle à des concentrations très élevées de xylènes peut être mortelle. Ainsi, une concentration estimée à approximativement 10 000 ppm de xylènes pendant 19 heures a entraîné la mort d'un travailleur affecté à des travaux de peinture dans le réservoir d'un navire. L'autopsie a mis en évidence une congestion pulmonaire, une hémorragie intra-alvéolaire, un œdème pulmonaire et une hémorragie cérébrale. Les deux autres peintres exposés présentaient une cyanose des extrémités et des troubles neurologiques (amnésie et confusion temporaire) (Morley *et al.*, 1970, cité dans US EPA, 2003) ainsi que des atteintes hépatiques (augmentation de l'activité des transaminases plasmatiques) et rénales (augmentation de l'azotémie). D'autres cas d'exposition accidentelle à des concentrations très élevées suggèrent également une atteinte du foie et des reins (ATSDR, 2007).

3.2.1.2 Données chez l'animal

3.2.1.2.1 *Mortalité*

La concentration létale 50 (CL₅₀) pour 4 heures d'exposition au mélange des trois isomères chez le rat est comprise entre 6 350 ppm (27 622,5 mg.m⁻³) et 6 700 ppm (29 145 mg.m⁻³) et est de 4 740 ppm (20 619 mg.m⁻³) pour 4 heures d'exposition au p-xylène.

Chez la souris, la CL₅₀ varie selon les isomères entre 3900 et 5300 ppm pour une exposition de 6 heures.

Des expositions de 24 heures à 2010 ppm de m-xylène ou à 3062 ppm d'o-xylène, suggèrent que les souris sont plus sensibles que les rats (taux de mortalité 0-10% et 40-60% chez les rats et les souris respectivement) (ATSDR, 2007).

Selon le Règlement CLP, le xylène a une classification harmonisée « H332– nocif par inhalation ».

3.2.1.2.2 *Effets neurologiques*

Les résultats obtenus **chez l'animal supportent les effets neurotoxiques décrits chez l'Homme**. Les effets observés sont une hyperexcitabilité neurologique puis une dépression du système nerveux central.

Effets sur le système nerveux central

Différents tests neurologiques ont mis en évidence des atteintes du système nerveux central comme une diminution des performances lors de tests de conditionnement opérant chez le rat exposé à 113 ppm de xylène technique, des réponses à une décharge électrique altérées chez le rat et la souris exposés à 230 – 320 ppm d'o-xylène ainsi qu'une diminution du transport axonal chez le rat exposé à 800 ppm de p-xylène (Ghosh *et al.*, 1987 ; Vodickova *et al.*, 1995 ; Padilla et Lyerly, 1989 cités dans ATSDR, 2007). L'exposition à des concentrations plus élevées de l'ordre de 1000–2000 ppm de xylène technique ou de chacun des trois isomères a induit une incoordination motrice

(Carpenter *et al.*, 1975a ; De Ceaurriz *et al.*, 1983 ; Korsak *et al.*, 1988, 1990, 1993 cités dans ATSDR, 2007). Sont également rapportées chez le rat des altérations sensorielles (potentiels évoqués visuels ou auditifs, pertes auditives) à 1400-1600 ppm de p-xylène (Crofton *et al.*, 1994 ; Dyer *et al.*, 1988 ; Pryor *et al.*, 1987 ; Rebert *et al.*, 1995 cités dans ATSDR, 2007), une perturbation des concentrations de catécholamines ou de dopamine cérébrales à 2000 ppm et des signes de narcose (Andersson *et al.*, 1981 ; Molnar *et al.*, 1986 cités dans ATSDR, 2007).

Dans une étude récente (Armenta-Reséndi *et al.*, 2019), des tests neurocomportementaux réalisés chez des rats mâles Wistar ont montré que l'exposition au m-xylène pendant 30 minutes induisait de façon dose-dépendante une action anxiolytique et antinociceptive, des troubles de l'apprentissage et une diminution des interactions sociales à partir de 4000 ppm. Une altération de la coordination motrice a également été observée à 8000 ppm.

Effets ototoxiques

Des effets ototoxiques caractérisés par une détérioration du seuil auditif suite à une exposition aiguë par inhalation ont été observés chez des rats exposés au xylène (tableau 5). Des rats mâles juvéniles (23 jours) exposés corps entier à une concentration de 1450 ppm de xylènes-mélange (10% d'ortho, 80% de méta- et 10% de para- xylène) pendant 8 heures ont présenté une détérioration significative des seuils auditifs mesurés 35 jours après l'exposition, par audiométrie tonale, sur une gamme de fréquences élevées (12 à 20 kHz). En revanche, aucune altération des seuils auditifs n'a été observée 1 à 4 semaines après une exposition de 1700 ppm pendant 4 heures (Pryor *et al.*, 1987).

Des effets ototoxiques ont également été observés chez le rat mâle adulte. En effet, un déplacement des seuils auditifs était manifeste sur la gamme de fréquence de 8 à 24 kHz (Crofton *et al.*, 1994) et une réduction de 50% de l'amplitude des potentiels évoqués auditifs a été observée chez des animaux exposés à 2000 ppm de xylènes-mélange 8 heures/jour pendant 5 jours (Rebert *et al.*, 1995).

Tableau 5 : Effets ototoxiques exposition aiguë par inhalation

Etude	Espèce/ Population	Exposition concentration nominale	substance	Effet critique	LOAEC/NOAEC
Seppalainen <i>et al.</i> 1989	Volontaires N = 9	3 heures 200 ppm (chambre d'exposition)	m-xylène	Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral : aucun effet	NOAEC = 200 ppm
Crofton <i>et al.</i> 1994	Rats Long Evans 7-8 ♂ adultes /groupe	8h/j, 5 jours 1800 ppm	xylènes- mélange	Audiométrie par modification de réflexe : Perte auditive dans les fréquences 8, 16 et 24 kHz Test effectué 5 à 8 semaines après la fin de l'exposition	LOAEC = 1800 ppm

Pryor <i>et al.</i> 1987	Rats Fisher 12 ♂ sevrés (23 jours)/groupe	4 h 1700 ppm 8 h 1450 ppm 8h/j pendant 3 j 1450 ppm	xylènes-mélange 10% d'ortho-, 80% de méta- et 10% de para-xylène	Audiométrie tonale : 4h/1700 ppm : absence d'effet 8h/1450 ppm : ↗ des seuils auditifs <i>Test effectué 35 jours après l'exposition</i>	LOAEC = 1450 ppm
Rebert <i>et al.</i> 1995	Rats Long Evans 9 ♂ adultes /groupe	8 h/j pendant 5 jours 1700 et 2000 ppm	xylènes-mélange seul. Et en mélanges avec toluène, trichloréthylène, chlorobenzène	Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral : 1700 ppm : pas d'effet significatif 2000 ppm : ↘ 50% <i>Test effectué 2 à 13 jours après la fin de l'exposition</i>	NOAEC = 1700 ppm LOAEC = 2000 ppm

Les autres effets notamment respiratoires ont été observés à des concentrations plus élevées que celles auxquelles sont observés les effets neurologiques.

3.2.1.2.3 Effets respiratoires

Les effets respiratoires rapportés sont une diminution de la fréquence respiratoire, une respiration laborieuse, une irritation des voies respiratoires, une inflammation, des hémorragies et un œdème pulmonaire (Carpenter *et al.*, 1975a ; De Ceauriz *et al.*, 1981 ; Furnas et Hine, 1958 ; Korsak *et al.*, 1990 cités dans ATSDR, 2007). La fréquence respiratoire des souris a été réduite de 50% après une exposition de 6 minutes à 2 440 ppm de xylènes-mélange, de 6 minutes à 1361 ppm de m-xylène et de 5 minutes à 1467 ppm o-xylène (Korsak *et al.*, 1988 ; Korsak *et al.*, 1993 ; De Ceauriz *et al.*, 1981 cités dans ATSDR, 2007). Parmi les changements biochimiques pulmonaires observés après une exposition corps entier à 300 ppm de p-xylène (concentration nominale) 6 heures/jour pendant 3 à 5 jours, une diminution transitoire du surfactant a été observée (Silverman et Schatz, 1991 cités dans ATSDR, 2007) ainsi qu'une diminution de l'activité des enzymes microsomiales pulmonaires après des expositions corps entier de 1000 à 2000 ppm aux différents isomères 4 à 6 heures par jours pendant 1 à 4 jours (Day *et al.*, 1992 ; Elovaara *et al.*, 1980, 1987 ; Patel *et al.*, 1978 ; Silverman et Schatz 1991 ; Toftgard et Nilsen, 1982 cités dans ATSDR, 2007).

3.2.1.2.4 Effets hépatiques

Une induction enzymatique est observée chez les différentes espèces testées à des concentrations de 700 à 1600 ppm. Cependant, dans la majorité des études aucun effet néfaste histopathologique corrélé n'est noté (ATSDR, 2007). Une augmentation des transaminases sériques est rapportée chez des rats exposés corps entier à des concentrations nominales de 1000 à 2000 ppm de p-xylène pendant 4 heures (Patel *et al.*, 1979 cité dans ATSDR, 2007).

3.2.2 Irritation

Les xylènes sont est **irritants pour les muqueuses oculaire et respiratoire.**

3.2.2.1 Données chez l'Homme

Les xylènes induisent une irritation des yeux et des voies respiratoires (Tableau 4).

Une exposition à des concentrations comprises entre 50–690 ppm de xylène entraîne **une irritation des yeux et du tractus respiratoire** (Carpenter *et al.*, 1975a ; Dudek *et al.*, 1990 ; Gamberale *et al.*, 1978 ; Nelson *et al.* 1943 ; NIOSH, 1981 cités dans ATSDR, 2007).

Ainsi, l'exposition de volontaires à 50 ppm de m-xylène pendant 2 heures a induit des augmentations statistiquement significatives des irritations oculaires et nasales ressenties (hommes et femmes) ainsi que des sensations d'irritation de la gorge et des voies respiratoires chez les femmes (Ernstgård *et al.*, 2002). Outre un questionnaire sur les symptômes ressentis, le protocole de cette étude incluait également des mesures de la fonction respiratoire par spirométrie, de la congestion nasale par rhinométrie acoustique ainsi que la recherche de marqueurs d'inflammation dans les prélèvements de lavage nasal. Des changements statistiquement significatifs ont été observés chez les femmes exposées au m-xylène. Trois heures après la fin de l'exposition, la capacité vitale forcée¹ (CVF) était réduite de 2,81% par rapport à la mesure réalisée avant le traitement (réduction de 0,06% lors d'exposition à l'air pur, $p < 0,01$), le coefficient de Tiffeneau (rapport VEMS/CVF) était augmenté de 1,09% (augmentation de 0,34% lors d'exposition à l'air pur, $p < 0,03$), et le débit expiratoire maximal à 75% de la capacité vitale forcée (DEM₇₅) était augmenté de 3,32% (diminution de 5,53% lors d'exposition à l'air pur, $p < 0,04$). Aucun changement statistiquement significatif n'a été noté chez les femmes immédiatement après la fin du traitement ni chez les hommes immédiatement ou trois heures après le traitement. L'exposition au m-xylène n'a pas eu d'impact sur les autres paramètres mesurés. A partir de cette étude, une LOAEC de 50 ppm a été établie par l'ATSDR.

Hastings *et al.* (1984) ont exposé 50 volontaires à 0, 100, 200, or 400 ppm de xylène technique pendant 30 minutes. Le pourcentage d'individus rapportant une sensation d'irritation oculaire était de 56% pour les témoins, 60% à 100 ppm, 70% à 200 ppm et 90% à 400 ppm. En revanche, le ressenti d'irritation des voies respiratoires n'a pas été affecté par le traitement ; les paramètres objectivement mesurés (clignement des yeux par minutes, fréquence respiratoire), non plus.

Sur la base des données combinées issues des études de Nelson *et al.* (1943), Carpenter *et al.* (1975) et Hastings *et al.* (1984), l'OEHHA a fixé une NOAEC à 100 ppm pendant 30 minutes pour les sensations d'irritation des yeux, rapportées dans l'étude d'Hasting *et al.* (1984), du nez et de la gorge, dans les études de Nelson *et al.* (1943) et Carpenter *et al.* (1975).

3.2.2.2 Données chez l'animal

Lors d'une étude comparée des différents isomères chez la souris par inhalation, les effets irritants induits par le m- ou le o-xylène étaient plus prononcés que ceux provoqués par le p-xylène ; l'o-xylène montrant les effets les plus prolongés dans le temps (Korsak *et al.*, 1990 cité dans ATSDR,

¹ La capacité vitale forcée correspond au volume de gaz exhalé au cours d'une expiration effectuée aussi fort, rapidement et complètement que possible en partant d'une inspiration complète

2007). La fréquence respiratoire des souris a été réduite de 50% après une exposition de 6 minutes à 2440 ppm de xylènes-mélange, de 6 minutes à 1361 ppm de m-xylène et de 5 minutes à 1467 ppm o-xylène (Korsak *et al.*, 1988 ; Korsak *et al.*, 1993 ; De Ceaurriz *et al.*, 1981 cités dans ATSDR, 2007). Une diminution transitoire du surfactant pulmonaire a été observée après une exposition corps entier à 300 ppm de p-xylène (concentration nominale) 6 heures/jour pendant 3 à 5 jour, (Silverman et Schatz, 1991 cité dans ATSDR, 2007).

3.2.3 Sensibilisation

Le xylène n'est pas un sensibilisant respiratoire. Toutefois, comme rapportées dans la partie 3.3.1.2, plusieurs études récentes dédiées à l'évaluation de la qualité de l'air intérieur se sont intéressées à l'impact d'une exposition environnementale à des mélanges de polluants parmi lesquels les xylènes sur l'occurrence d'effets asthmatiformes. L'exposition aux xylènes étant étroitement corrélée à celles d'autres polluants, la distinction des effets induits par les xylènes de ceux résultants d'une exposition à d'autres polluants s'avère complexe et limite considérablement l'imputation de ces effets aux xylènes seuls.

3.3 Toxicité subchronique et chronique

Suite à une exposition par inhalation, **le système nerveux central constitue l'organe cible des xylènes aussi bien chez l'Homme que chez l'animal.**

3.3.1 Données chez l'Homme par voie respiratoire

3.3.1.1 Effets neurologiques:

Une exposition répétée aux xylènes en milieu professionnel peut induire des effets neurotoxiques sévères caractérisés par des troubles du comportement, de l'audition et de la vision des couleurs.

Effets neurocomportementaux

A l'instar d'autres solvants en milieu professionnel, l'effet toxique chronique majeur des xylènes est le syndrome psycho-organique qui associe des troubles de la mémoire et de la concentration, une insomnie, une diminution des performances intellectuelles et des troubles de la personnalité (INRS 2009). A ce titre, le xylène fait partie des solvants visés par le tableau n°84 du régime général des maladies professionnelles (syndrome ébrieux ou narcotique pouvant aller jusqu'au coma et encéphalopathies caractérisées par des altérations des fonctions cognitives).

Cependant, alors que l'exposition professionnelle chronique (≥ 10 ans) à un mélange de solvants est associée à des effets neurologiques (Triebig *et al.*, 1992a, 1992b ; Jovanovic *et al.*, 2004 cités dans ATSDR, 2007), la relation avec l'exposition aux xylènes seuls est difficile à étudier en raison de l'exposition concomitante à d'autres solvants, de la mauvaise quantification de l'exposition et de divers problèmes méthodologiques.

Une étude transversale, dans laquelle l'exposition aux xylènes était la mieux définie et représentait 70% (exprimé en ppm) de l'exposition aux différents solvants, rapporte que les travailleurs chinois

exposés entre autre aux xylènes présentait des effets neurologiques (Uchida *et al.*, 1993). Dans cette étude, 175 travailleurs (107 hommes, 68 femmes), exposés professionnellement aux xylènes pendant une durée moyenne de 7 ans, ont été recrutés dans des usines de production de bottes en caoutchouc, de câbles gainés de plastique, ou d'imprimerie. Deux cent quarante et un travailleurs non exposés (116 hommes, 125 femmes) issus des mêmes usines ont servi de population témoin. Les expositions mesurées sur une journée par échantillonnage passif (dosimétrie passive) ont été corroborées par l'analyse des métabolites urinaires du xylène. La moyenne géométrique de la concentration en xylènes était de 14 ppm avec un maximum de 175 ppm. L'exposition au toluène et à l'éthylbenzène était de 1,2 et 3,4 ppm, respectivement. Le benzène n'a pas été détecté et le n-hexane rarement.

Des analyses biochimiques, hématologiques et urinaires ont été mises en œuvre. Les travailleurs ont fait l'objet d'une évaluation pour des symptômes subjectifs neurologiques à l'aide de questionnaire mais aucun paramètre objectif des fonctions neurologiques n'a été investigué.

Les analyses hématologiques (numération-formule, taux d'hémoglobine), biochimiques sériques (protéines totales, albumine, transaminases, γ -GT, phosphatase alcaline, leucine aminopeptidase, lactate déshydrogénase, amylase, urée, créatinine) et urinaires étaient normales indiquant notamment l'absence d'effets hépatiques ou rénaux. En revanche, des augmentations de la prévalence de symptômes subjectifs neurologiques (anxiété, sensation de perte de mémoire, sensation de flottement, sensations vertigineuses) ont été rapportées. Une LOAEC de 14 ppm est proposée pour cette étude sur la base des symptômes neurologiques subjectifs précités.

Ototoxicité

Plusieurs études récentes investiguant en milieu professionnel, l'association entre une exposition combinée au bruit et à différents mélanges de solvants organiques et des troubles de l'audition, ont été identifiées dans la littérature sur la période 2012- 2019 (Metwally *et al.*, 2012 ; Hughes *et al.*, 2013 ; Unlu *et al.*, 2014 ; Juárez-Pérez *et al.*, 2014 ; Staudt *et al.*, 2019). L'implication du xylène seul dans les atteintes auditives observées dans ces études est limitée par le fait que les travailleurs étaient exposés à d'autres solvants reconnus comme ototoxiques.

Si dans la majorité des activités professionnelles, les solvants organiques sont utilisés en mélange, les techniciens de laboratoires d'histologie sont toutefois exposés de façon prépondérante aux xylènes. Ces travailleurs sont cependant exposés professionnellement à de nombreux autres produits (formaldéhyde, toluène, hydrocarbures fluorés).

Une étude explorant les effets d'une exposition aux xylènes sur les capacités auditives de travailleurs de laboratoires histologiques par rapport à un groupe de témoins (étudiants) a fait l'objet d'une évaluation plus approfondie rapportée dans l'annexe 3, en vue de son utilisation éventuelle dans l'élaboration de la VTR chronique (Fuente *et al.*, 2013). L'exposition a été caractérisée par mesure des concentrations atmosphériques de xylène (moyenne 36,5 mg.m⁻³, étendue : 8 à 217 mg.m⁻³) au dernier poste de travail et corroborée par des mesures de biomonitoring d'acide méthylhippurique urinaire à la fin d'une journée de travail (moyenne 216 mg/g créatinine ; 24 à 2237 mg/g de créatinine). La durée d'exposition (exposition cumulée au cours du temps) a quant à elle

été estimée sur la base d'une enquête (moyenne 12 ans ; 2 à 29 ans). Cette étude bien construite et très complète au plan de l'exploration des performances auditives tant périphériques que centrales a mis en évidence 16 heures après l'exposition, une altération de l'audition chez les travailleurs par rapport au groupe témoin. Lors d'analyse des performances auditives en fonction de l'exposition au cours du temps estimée, seule la sensibilité de perception des sons à différentes fréquences a été altérée.

Cette étude présente cependant certaines limites, l'exposition concomitante à l'éthylbenzène (ototoxique plus puissant que p-xylène dans les études animales et présent dans le xylène technique) n'a pas été mesurée. De plus, l'évaluation de l'intensité de l'exposition au xylène dans le passé repose sur une enquête et non sur des données mesurées. La relation entre le niveau d'exposition au xylène cumulée et les modifications de certaines performances auditives reste de fait difficile à établir.

Altération de la vision des couleurs

Une étude issue de la littérature montrant une altération de la distinction des couleurs chez des 63 peintres d'un chantier naval, exposés à des solvants organiques (xylène majoritaire), a également fait l'objet d'une évaluation plus approfondie rapportée dans l'annexe 3, en vue de son utilisation éventuelle dans l'élaboration de la VTR chronique (Lee *et al.*, 2013). Par rapport aux témoins, l'indice de confusion des couleurs (ICC) chez les peintres, mesuré par le test Hue D-15 de Lanthony était significativement augmenté. La concentration atmosphérique de divers solvants organiques a été mesurées (moyennes xylène 10,7 ppm, éthylbenzène 6 ppm, toluène 2,28 ppm, chlorobenzène 2,54 ppm) mais seul l'acide méthylhippurique urinaire a été dosé comme marqueur biologique et a été utilisé dans les analyses statistiques. Les effets observés ne peuvent de fait être imputés aux seuls xylènes. De plus, les tests ont été réalisés le matin avant la prise de poste des peintres, soit seulement une nuit après la fin de la dernière exposition, ce qui rend difficile la distinction entre des effets aigus et des effets chroniques sur la vision des couleurs.

3.3.1.2 Effets respiratoires

Des effets subjectifs d'irritation du nez et de la gorge sont rapportés chez des volontaires exposés à 100–150 ppm p-xylène 1–7,5 heures/jour, 5 jours/semaines pendant 4 semaines (NIOSH, 1981 cité dans ATSDR, 2007). En revanche, cette étude n'a pas mis en évidence d'altération objectivement mesurée de la fonction respiratoire. La robustesse de cette étude est cependant limitée par le faible effectif des groupes (n=2/sexe/concentration).

Dans l'étude Uchida *et al.* (1993), une sensation d'irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures est rapportée par les travailleurs exposés à 14 ppm de xylènes pendant 7 ans.

Des rapports de cas mentionnent que l'exposition chronique de salariés à des concentrations importantes (non mesurées) de vapeurs de xylènes était associée à des dyspnées et des détresses respiratoires (Hipolito, 1980 ; Roberts *et al.*, 1988 cités dans ATSDR, 2007). L'interprétation de ces

données est cependant limitée en raison d'une caractérisation de l'exposition (concentration, durée, coexposition) insuffisante et les faibles effectifs investigués.

Plusieurs études récentes dédiées à l'évaluation de la qualité de l'air intérieur se sont intéressées à l'impact d'une exposition environnementale à des mélanges de polluants parmi lesquels les xylènes sur l'occurrence d'effets respiratoires (rhinites, asthme, altération de la fonction respiratoire) en particulier chez l'enfant.

Dans une revue systématique portant sur les effets sanitaires associés à une exposition environnementale aux BTEX (Bolden *et al.*, 2015), les effets les plus fréquemment associés aux xylènes sont des troubles respiratoires :

- Deux études montrent une association positive entre une exposition au xylène chez l'adulte et l'occurrence de rhinites ou d'irritation des yeux et de la gorge (Billionnet *et al.*, 2011 ; Saijo *et al.*, 2004 cités dans Bolden *et al.*, 2015).
- Une altération de la fonction respiratoire mesurée par spirométrie est associée à une exposition au xylène dans deux études chez l'enfant et une chez l'adulte (Wallner *et al.*, 2012 ; Martins *et al.*, 2012 ; Yoon *et al.*, 2010 cités dans Bolden *et al.*, 2015).
- Dans une étude, le o-xylène a été associé à une augmentation du risque d'essoufflement la nuit chez des adultes âgés alors que le m- + p-xylène ne l'étaient pas. En revanche, le m-xylène et le p-xylène se sont révélés associés à une probabilité accrue de bronchite obstructive (Bentayeb *et al.*, 2010 ; Rolle-Kampczyk *et al.*, 2002, cités dans Bolden *et al.*, 2015).
- Sept études ont évalué l'impact du xylène sur l'asthme. Une étude chez l'adulte a montré que tous les isomères du xylène étaient liés à une probabilité accrue d'asthme diagnostiqué par un médecin. Cependant, dans les quatre études recensées chez l'enfant, l'impact d'une exposition au xylène sur la probabilité d'asthme ou de symptômes asthmatiformes variaient selon les isomères. Enfin, une étude portant sur l'ensemble des classes d'âge n'a pas montré d'association (Arif et Shah, 2007 ; Rumchev *et al.*, 2004 ; Delfino *et al.*, 2003a, 2003b ; Hulin *et al.*, 2010 ; Billionnet *et al.* 2011 cités dans Bolden *et al.*, 2015).
- Une étude a montré une association entre une exposition au xylène et une augmentation du risque de respiration sifflante chez l'enfant (Buchdahl *et al.*, 2000 cité dans Bolden *et al.*, 2015).

Parmi les études publiées ultérieurement, trois études ont investigué l'impact de la qualité de l'air intérieur dans les écoles et les symptômes respiratoires des enfants. Deux études n'ont pas révélé d'association entre une exposition aux xylènes et une altération de la fonction respiratoire mesurée par spirométrie (Madureira *et al.*, 2015) ou à des irritations respiratoires ressenties (Norbäck *et al.*, 2017). En revanche, une corrélation entre une exposition à l'o-xylène et une augmentation des absences pour raisons médicales liées à des symptômes respiratoires est rapportée dans une autre étude (Cipolla *et al.*, 2016). Une étude de cohorte investiguant l'exposition prénatale aux COV présents dans l'air intérieur a mis en évidence une association entre une exposition *in utero* à l'o-xylène et le risque de respiration sifflante chez les jeunes enfants (Franck *et al.*, 2014).

Dans ces différentes études portant sur l'impact de la qualité de l'air intérieur, l'exposition aux xylènes étant étroitement corrélée à celles d'autres polluants pour lesquelles des associations significatives avec des marqueurs cliniques ou biologiques d'effets respiratoires ont également été

observées, la distinction des effets induits par les xylènes de ceux résultants d'une exposition à d'autres polluants s'avère complexe et limite considérablement l'imputation de ces effets aux xylènes seuls.

3.3.1.3 Effets cardiovasculaires

Une exposition professionnelle chronique aux xylènes et à d'autres solvants a été associée à des palpitations, des douleurs thoraciques avec des ECG anormaux (Hipolito, 1980 ; Kilburn *et al.*, 1985 cités dans ATSDR, 2007). Cependant, en raison d'une exposition combinée à d'autres agents chimiques, l'imputation au xylène seul ne peut-être établie. Les mêmes réserves s'appliquent aux résultats d'études récentes explorant un lien potentiel entre de multiples facteurs environnementaux et une pathologie cardiovasculaire.

Plusieurs études épidémiologiques récentes ont investigué l'impact de la pollution atmosphérique sur les pathologies cardiovasculaires. Les données suggèrent qu'à l'instar d'autres polluants, le xylène pourrait être un facteur de risque d'accidents cardiovasculaires lors de l'accouchement (Männistö *et al.*, 2015), de pré-éclampsie (Mendola *et al.*, 2016), de maladies artérielles périphériques (Zhuang *et al.*, 2018) ou d'augmentation de la pression artérielle (Everson *et al.*, 2019). Une association significative entre l'effets étudié et l'exposition au xylène a été mise en évidence dans ces quatre études. Cependant, en raison d'une exposition combinée à d'autres polluants atmosphériques l'imputation au seul xylène ne peut être établie.

3.3.1.4 Effets digestifs

Des nausées et des vomissements ont été rapportés chez des travailleurs exposés à des concentrations non précisées de xylènes (Goldie, 1960 ; Hipolito 1980 ; Klaucke *et al.*, 1982 ; Nersesian *et al.*, 1985 ; Uchida *et al.*, 1993 cités dans ATSDR, 2007). Ces symptômes ont parfois perduré après l'arrêt de l'exposition.

3.3.1.5 Effets hématologiques

L'exposition professionnelle chronique aux xylènes a longtemps été associée à divers effets hématologiques. Cependant, ces effets résultaient d'exposition combinée à plusieurs solvants et notamment au benzène agent responsable d'effets hématologiques et cancérigène reconnu au pouvoir leucémogène.

Dans l'étude d'Uchida *et al.* (1993), les numérations formules sanguines de travailleurs exposés à 14 ppm xylène pendant 7 ans en l'absence de coexposition au benzène, n'ont pas été altérées.

Ces résultats indiquent qu'une faible exposition professionnelle chronique au xylène n'engendre pas d'effet néfaste sur le système hématopoïétique.

3.3.1.6 Effets musculosquelettiques

Une étude chez des travailleurs (Uchida *et al.*, 1993) a rapporté que les individus exposés aux xylènes (moyenne pondéré au temps de 14 ppm) présentaient plus fréquemment une force et une puissance musculaire réduite (grip test) comparé au groupe non-exposé. Les auteurs suggèrent un effet neurologique plutôt qu'un effet direct sur les muscles.

3.3.1.7 Effets hépatiques

Dans l'étude d'Uchida *et al.* (1993) (travailleurs exposés à 14 ppm de xylène pendant 7 ans en moyenne), les paramètres biochimiques de la fonction hépatique n'ont pas été altérés. Ces résultats suggèrent qu'une faible exposition professionnelle chronique aux xylènes n'engendre pas d'effet néfaste sur le foie.

3.3.1.8 Effets rénaux

Dans l'étude d'Uchida *et al.* (1993), les paramètres biochimiques de la fonction rénale n'ont pas été altérés chez les travailleurs exposés à 14 ppm de xylène pendant 7 ans. Ces résultats suggèrent qu'une faible exposition professionnelle chronique aux xylènes n'engendre pas d'effet néfaste sur les reins.

3.3.1.9 Effets immunologiques

Les données disponibles relatives à des effets immunologiques d'une exposition chronique aux xylènes sont limitées. En raison d'une exposition combinée à d'autres agents chimiques, l'imputabilité aux seuls xylènes ne peut être établie (ATSDR, 2007).

Les résultats d'une étude cas-témoin réalisée chez des travailleurs français montre un risque plus élevé de sclérodémie systémique, lors d'exposition professionnelle aux solvants aromatiques (OR: 7,40 ; IC_{95%} = 1,65–45,30). Cependant, les données ne permettent d'établir un lien potentiel avec une exposition aux seuls xylènes (Marie *et al.*, 2014).

3.3.1.10 Effets sur le système endocrinien

Il n'existe pas de donnée sur les effets gonadiques et endocriniens du xylène chez l'Homme.

3.3.2 Toxicité chez l'animal par voie respiratoire

Les résultats obtenus dans les études expérimentales chez l'animal suggèrent également que le **système nerveux central est le principal organe cible des effets toxiques du xylène.**

3.3.2.1 Effets neurologiques

Chez les animaux exposés par inhalation aux xylènes pour des durées subchroniques, des effets neurocomportementaux chez l'adulte et neurodéveloppementaux chez le jeune (cf. § 3.4.2) ont été observés. A des concentrations plus élevées, les xylènes, notamment l'isomère para- sont également ototoxiques.

Effets neurocomportementaux (Tableau 6)

Dans la seule étude chronique disponible au cours de laquelle des rats ont été exposés à 1096 ppm d'o-xylène 8 h/j pendant 1 an, les effets potentiels sur le système nerveux n'ont pas été investigués (Tatrai *et al.*, 1981 cité dans ATSDR, 2007). En revanche, plusieurs études subchroniques investiguant la neurotoxicité du m-xylène chez le rat ont été réalisées par une même équipe (Korsak *et al.*, 1992, 1994 ; Gralewicz *et al.*, 1995 ; Gralewicz et Wiaderna, 2001 cités dans ATSDR, 2007).

Dans une étude subchronique chez des rats Wistar mâles exposés 6 h/j, 5 j/sem, pendant 3 mois à 0, 50 ou 100 ppm de m-xylène, Korsak *et al.* (1994) ont mis en évidence une diminution de la coordination motrice (diminution dose-dépendante des performances dans le test du rotarod statistiquement significative uniquement à 100 ppm) et une augmentation de la sensibilité à la douleur thermique (diminution statistiquement significative du temps de latence au test de la plaque chaude à 50 et 100 ppm). Une LOAEC de 50 ppm a été identifiée sur la base d'une augmentation de la sensibilité à la douleur thermique chez les rats exposés au m-xylène pendant 3 mois.

En revanche, Gralwicz *et al.* (2001) ont observé une diminution de la douleur thermique ressentie dans un test de la plaque chaude réalisé 50 jours après l'arrêt d'une exposition de 4 semaines (6 h/j, 5 j/sem) à 100 ppm de m-xylène et 24 heures après l'induction d'un stress par choc électrique.

Ces deux études ont fait l'objet d'une évaluation plus approfondie rapportée en annexe 3. Les conditions du test de la plaque chaude sont les mêmes dans les études de Korsak *et al.* (1994) et Gralwicz *et al.* (2001) mais les objectifs de l'utilisation de ce test diffèrent (réponse à la douleur induite par la chaleur *versus* modulation par un stress de la réponse à la douleur induite par la chaleur). De plus, la durée d'exposition (3 mois *versus* 4 semaines) est différente ainsi que la durée entre l'arrêt de l'exposition et la réalisation du test (immédiatement après l'arrêt de l'exposition *versus* 50 jours après l'arrêt de l'exposition).

Dans les différentes études réalisées par cette équipe, les effets neurologiques observés chez les rats mâles exposés à 100 ppm de m-xylène sont les suivants : diminution des performances dans le test du rotarod et de l'activité motrice pour une exposition 6 h/j 5 j/sem pendant 6 mois (Korsak *et al.*, 1992), diminution des capacités d'apprentissage spatial (labyrinthe en étoile) pour une exposition 6 h/j 5 j/sem pendant 3 mois (Gralwicz *et al.*, 1995), diminution des capacités d'apprentissage et de mémoire (test d'évitement passif et actif) pour une exposition de 6 h/j 5 j/sem pendant 4 semaines. Certaines atteintes neurologiques ont persisté 5 à 9 semaines après l'arrêt de l'exposition (Gralwicz et Wiaderna, 2001).

Tableau 6 : Etudes ciblées sur les effets neurologiques chez l'animal

Etude	Population	Durée d'exposition	Concentrations nominales	Effet critique	LOAEC/NOAEC
Korsak <i>et al.</i> , 1992	Rats Wistar 12 ♂/groupe	Exposition corps entier 6 h/j, 5 j/sem, 3 mois ou 6 mois	3 mois : 0,1000 ppm m-xylène , 1000 ppm toluène, 1000 ppm m-xylène + 1000 ppm toluène 6 mois : 0,100 ppm m-xylène , 100 ppm toluène, 100 ppm m-xylène + 100 ppm toluène	3 mois 1000 ppm : ↳ Performances au test rotarod 6 mois 100 ppm : ↳ Performances au test rotarod ↳ activité motrice spontanée	LOAEC _{3mois} = 1000 ppm LOAEC _{6mois} = 100 ppm
Korsak <i>et al.</i> , 1994	Rats Wistar 12 ♂/groupe testé	Exposition corps entier 6 h/j, 5 j/sem, 3 mois	0, 50 ppm m-xylène , 100 ppm m-xylène , 50 ppm n-butanol, 100	↳ performances au test rotarod dose reliée (↳8% 50ppm, ↳35%*100ppm)	LOAEC = 50 ppm

	24 contrôles ♂		ppm n-butanol, 50 ppm m-xylène + 50 ppm n-butanol, 100 ppm m-xylène + 100 ppm n-butanol	<p>Test réalisé tous les mois (0 à 3 mois)</p> <p>↗ * sensibilité à la douleur thermique (plaque chaude) à partir de 50ppm</p> <p>Test réalisé à l'arrêt de l'exposition</p> <p>* :statistiquement significatif $p \leq 0,05$</p>	
Gralewicz et al., 1995	Rats Wistar agés de 8 mois 5♂/groupe testé 10♂ contrôles	Exposition corps entier 6 h/j, 5 j/sem, 3 mois	0, 100, 1000 ppm m-xylène	<p>↘ capacité d'apprentissage spatial</p> <p>↘ performance dans un labyrinthe en étoile 2 mois après la période d'exposition)</p>	LOAEC = 100 ppm
Gralewicz et Wiaderna, 2001	Rats Wistar 10-11 ♂/groupe	Exposition corps entier 6 h/j, 5 j/sem, 1 mois	0,100 ppm m-xylène, 100 ppm 1,2,3-triméthylbenzène, 100 ppm 1,2,4-triméthylbenzène, 100 ppm 1,2,5-triméthylbenzène	<p>↗ Activité motrice spontanée (25 jours après exposition)</p> <p>↘ Capacités d'apprentissage et mémoire (test d'évitement passif 39-48 j après exposition et actif 54-60 j après exposition)</p> <p>↘ Sensibilité à la douleur thermique (plaque chaude) 50-51 j après exposition</p>	LOAEC = 100 ppm

Ototoxicité (Tableau 7)

L'ototoxicité des trois isomères du xylène a été comparée chez le rat mâle exposé 6 h/j, 5j/semaine pendant 3 mois (Gagnaire *et al.*, 2001) ou 6 h/j, 5j/semaine pendant 3 semaines (Maguin *et al.*, 2006). La fonction auditive des animaux était évaluée 3 à 6 semaines après l'exposition par :

- la réalisation d'une électrocochléographie dans la gamme des fréquences de 2 à 16 kHz (Gagnaire *et al.*, 2001 cité dans ATSDR, 2007) et de 2 à 32 kHz (Maguin *et al.*, 2006) par enregistrement de l'activité électrique du nerf auditif par mesure des potentiels évoqués auditifs en réponse à des stimuli sonores.
- l'analyse histologique de la cochlée des animaux en microscopie optique par quantification des pertes de cellules ciliées externes.

Aucun effet ototoxique n'a été associé à une exposition subchronique à l'o-xylène ou au m-xylène jusqu'à une concentration de 1800 ppm (6 h/j, 5j/semaine pendant 3 mois). En revanche, l'exposition au p-xylène a induit un effet ototoxique à la concentration de 1800 ppm pendant 3 semaine et à partir de 900 ppm pendant 3 mois. Une NOAEC de 450 ppm pour le p-xylène et de 1800 ppm pour l'o- et le m-xylène sont établies sur la base de ces deux études

Dans une troisième étude, cette même équipe a investigué l'ototoxicité de deux mélanges d'isomères de xylène contenant 10 ou 20% d'éthylbenzène. Le mélange le plus riche en

éthylbenzène s'est avéré le plus ototoxiques ; effets observés dès 250 ppm 6 h/j, 6j/semaine pendant 3 mois (Gagnaire *et al.*, 2006 cité dans ATSDR, 2007). Les auteurs ont conclu que l'éthylbenzène contribuait de façon significative à l'ototoxicité de ces mélanges et que l'amplitude de sa toxicité pouvait être potentialisée par les isomères du xylène. Ils préconisaient une concentration en éthylbenzène dans le xylène technique la plus basse possible.

Dans une étude réalisée chez des rats âgés de 23 jours exposés 14 h/j, 7j/semaines pendant 6 semaines à 0, 800, 1000 et 1200 ppm de xylène technique, une augmentation des seuils auditifs par audiométrie tonale et par mesure des potentiels évoqués auditifs a été observée à partir de 800 ppm (Pryor *et al.*, 1987 cité dans ATSDR, 2007).

Tableau 7: Etudes ciblées sur les effets ototoxiques chez l'animal

Etude	Espèce/Population	Exposition	Substances testées Concentrations nominales	Effet critique	LOAEC/NOAEC
Gagnaire <i>et al.</i> , 2001	Rats Spragues Dawley 16 ♂/groupe	Exposition corps entier 6 h/j, 5j/sem, 3 mois	o-, p- ou m-xylènes administrés individuellement 0, 450, 900 et 1800 ppm	Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral : o- et m-xylène : aucun effet. p-xylène : perte auditive à 1800 ppm Histologie de la cochlée o- et m-xylène : aucun effet. p-xylène ≥ 900 ppm : perte des cellules ciliées externes	o- et m-xylène NOAEC = 1800 ppm p-xylène NOAEC = 450 ppm
Maguin <i>et al.</i> , 2006	Rats Long Evans 8 ♂/groupe	Exposition corps entier 6 h/j, 5j/sem, 3 semaines	o-, p- m-xylènes administrés individuellement 0, 1800 ppm	Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral : o- et m-xylène : aucun effet. p-xylène : perte auditive Histologie de la cochlée o- et m-xylène : aucun effet. p-xylène : perte des cellules ciliées externes	o- et m-xylène NOAEC = 1800 ppm p-xylène LOAEC = 1800 ppm
Gagnaire <i>et al.</i> , 2006	Rats Spragues Dawley 14 ♂/groupe	Exposition corps entier 6 h/j, 6j/sem, 3 mois	Éthylbenzène 0, 200, 400, 600 et 800 ppm Mélange 1 (20% o-xylène, 20% p-xylène, 20% éthylbenzène et 40% m-xylène) 0, 250, 500, 1000 et 2000 ppm Mélange 2 (30% o-xylène, 10% p-xylène, 10% éthylbenzène et 50% m-xylène) 0, 250, 500, 1000 et 2000 ppm	Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral : Éthylbenzène : effets à partir de 400 ppm Mélange 1 : effets à partir de 1000 ppm Mélange 2 : effets à 2000 ppm Histologie de la cochlée Éthylbenzène : effets dès 200 ppm Mélange 1 : effets dès 250 ppm Mélange 2 : effets à partir de 1000 ppm	Mélange 1 LOAEC = 250 ppm Mélange 2 NOAEC = 500 ppm
Pryor <i>et al.</i> 1987	Rats Fisher sevrés 8-12♂ (23 jours)/groupe	Exposition corps entier 14 h/j, 7j/sem, 6 semaines	Xylène technique (mélange de 10% de o-, 80% de m- et 10% de p-xylène) 0, 800, 1000 et 1200 ppm	Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral : ↗ des seuils auditifs ≥ 800 ppm (16 kHz) Audiométrie tonale : ↗ des seuils auditifs ≥ 800 ppm	LOAEC = 800 ppm

3.3.2.2 Effets respiratoires

Une exposition subchronique ou chronique au m-xylène n'a pas mis en évidence d'effet respiratoire. Chez le rat, le poids des poumons n'a pas été altéré après une exposition à 100 ppm de m-xylène pendant 13 semaines (Korsak *et al.*, 1994). Aucun changement histopathologique pulmonaire n'a été observé chez différentes espèces testées lors d'exposition subchronique à différents isomères de xylène (Jenkins *et al.*, 1970 ; Carpenter *et al.*, 1975a cités ATSDR, 2007).

3.3.2.3 Effets cardiovasculaires

Des rats exposés 230 ppm de xylène (de composition inconnue) ont montré un épaississement de la paroi des micro-vaisseaux coronariens. A des concentrations sublétales, des troubles de la repolarisation ventriculaire et des arythmies sont rapportées (Morvai *et al.*, 1987 Morvai *et al.*, 1976 cités dans ATSDR, 2007). En revanche, aucun changement histopathologique au niveau du cœur n'a été observé chez différentes espèces testées lors d'exposition subchronique à différents isomères de xylène (Jenkins *et al.*, 1970 ; Carpenter *et al.*, 1975a ; Elovaara *et al.*, 1987; Silverman et Schatz, 1991 cités ATSDR 2007). Aucun effet sur le poids du cœur n'a été rapporté après une exposition de 100 ppm de m-xylène pendant 13 semaines (Korsak *et al.*, 1994).

3.3.2.4 Effets digestifs

Chez l'animal, aucun effet digestif n'a été observé suite à une exposition subchronique ou chronique au xylène par inhalation.

3.3.2.5 Effets hématologiques

Les études utilisant des modèles animaux décrivent des résultats contradictoires quant aux effets hématologiques liés à l'inhalation subchronique aux xylènes.

Dans l'étude de Korsak *et al.* (1994), une diminution significative de 18,5% des globules rouges et une augmentation significative de 35% des leucocytes sont rapportées pour une exposition à 100 ppm de m-xylène pendant 3 mois (Korsak *et al.*, 1994). En revanche, dans une étude précédente dans laquelle les rats ont été exposés à 1000 ppm de m-xylène pendant 3 mois, les numérations leucocytaire et érythrocytaire n'avaient pas été altérées (Korsak *et al.*, 1992).

Une augmentation du nombre des leucocytes est rapportée chez le rat et le chien pour une exposition intermittente à 780 ppm o-xylène pendant 6 semaines (Jenkins *et al.*, 1970 cité dans ATSDR, 2007), mais aucun effet sur les paramètres hématologiques n'a été observé chez le rat et le chien exposés à 810 ppm de xylènes-mélange (Carpenter *et al.*, 1975a cité dans ATSDR, 2007) ou chez cobaye exposé à 780 ppm d'o-xylène (Jenkins *et al.*, 1970 cité dans ATSDR, 2007)

3.3.2.6 Effets musculosquelettiques

Sur la base de données limitées, aucun effet musculosquelettique n'a été rapporté suite à une exposition subchronique. Aucune lésion n'a été observée chez le rat ou le chien exposés à 810 ppm de xylènes-mélange (Carpenter *et al.*, 1975a cité dans ATSDR, 2007).

3.3.2.7 Effets hépatiques

Chez l'animal, les effets hépatiques observés suite à une exposition aiguë sont également rapportés pour une exposition subchronique ou chronique : augmentation du poids du foie, induction enzymatique et modifications de l'ultrastructure des hépatocytes.

Les effets hépatiques induits chez les rats par une exposition subchronique à un mélange de xylènes ou à l'o-xylène sont une augmentation du poids du foie, une augmentation de l'activité des cytochromes P-450 et une prolifération du réticulum endoplasmique (lisse et rugueux) (Kyrklund *et al.*, 1987 ; Tatrai et Ungvary, 1980 ; Tatrai *et al.*, 1981 ; Toftgard *et al.*, 1981 ; Ungvary, 1990 ; Ungvary *et al.*, 1980a ; Rydzynski *et al.*, 1992 cités dans ATSDR, 2007). Des effets similaires ont été constatés chez les souris et les lapins (Ungvary, 1990 cité dans ATSDR, 2007). Ces effets sont souvent considérés par les auteurs comme adaptatifs. Plusieurs études chez les rats, les cobayes, les singes et les chiens n'ont montré aucun effet des xylènes sur les transaminases sériques ni sur la morphologie du foie (Carpenter *et al.*, 1975 ; Jenkins *et al.*, 1970 cités dans ATSDR 2007).

Dans l'étude chronique disponible (Tatrai *et al.*, 1981 cité dans ATSDR, 2007), les rats exposés à 1096 ppm d'o-xylène 8 h/j pendant 1 an, ont montré une augmentation de l'activité des enzymes microsomiales et du poids du foie.

3.3.2.8 Effets rénaux

Chez l'animal, aucun effet rénal n'a été observé pour une exposition subchronique ou chronique.

L'examen histopathologique de rats, de cobayes, de chiens et de singes n'a pas révélé de lésion rénale après une inhalation de 810 ppm de xylènes-mélange pendant 13 semaines ou de 78 ppm d'o-xylène pendant 90-127 jours (Carpenter *et al.*, 1975a ; Jenkins *et al.*, 1970 cités dans ATSDR, 2007).

Le poids des reins n'a pas été altéré après une exposition 100 ppm de m-xylène pendant 13 semaines (Korsak *et al.*, 1994).

3.3.2.9 Effets sur le système endocrinien

Sur la base de données limitées, aucun effet endocrinien n'a été rapporté suite à une exposition subchronique.

L'inhalation de 810 ppm de xylènes-mélange pendant 13 semaines n'a pas induit d'effets néfastes sur les surrénales, la thyroïde ou la parathyroïde chez le chien (Carpenter *et al.*, 1975a cité dans ATSDR, 2007). Le poids des surrénales n'a pas été altéré après une exposition 100 ppm de m-xylène pendant 13 semaines (Korsak *et al.*, 1994).

Les effets sur la reproduction et le développement sont rapportés dans la section 3.4.2.

3.3.2.10 Effets sur le poids corporel

Les études subchroniques dans lesquelles le poids des animaux a été investigué n'ont pas révélé d'effet sur ce paramètre (Carpenter *et al.*, 1975a ; Gagnaire *et al.*, 2001, 2006 ; Galewicz et Wiaderna, 2001 ; Jajte *et al.*, 2003 ; Korsak *et al.*, 1992, 1994 ; Rosengren *et al.*, 1986 ; Tatrai *et al.*, 1981 cités dans ATSDR, 2007).

Dans l'étude chronique disponible, une diminution de 12% du poids corporel a été observée chez les rats exposés à 1096 ppm d'o-xylène (Tatrai *et al.*, 1981 cité dans ATSDR, 2007).

3.4 Effets sur la reproduction et le développement

En Europe, selon la classification harmonisée actuellement en vigueur, les xylènes ne sont pas classés comme composés reprotoxiques.

Toutefois, ils sont inscrits au plan d'action continu communautaire (CoRAP) et selon l'Etat Membre responsable de son évaluation (Allemagne), la nécessité d'une classification repr. 2 H361 (susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus) doit être clarifiée (justification for the sélection of a candidate CoRAP substance, cf. § 2.3.2).

3.4.1 Données chez l'Homme par voie respiratoire

Les données humaines disponibles investiguant les potentiels effets sur la fertilité ou le développement d'une exposition professionnelle aux xylènes sont peu concluantes au regard des faibles effectifs exposés aux xylènes seuls. L'exposition aux xylènes étant étroitement corrélée à celles d'autres produits chimiques notamment à d'autres hydrocarbures aromatiques (BTE), la distinction des effets induits par les xylènes de ceux résultants d'une exposition à d'autres solvants s'avère complexe.

Fertilité

Deux études épidémiologiques ont étudié les associations entre des effets néfastes sur la fertilité masculine et une exposition professionnelle aux xylènes ainsi qu'à d'autres solvants organiques (Xiao *et al.*, 1999 et 2001 ; Sallmén *et al.*, 1998 cités dans OEHHA, 2012).

Xiao *et al.* (1999 et 2001) ont mené une étude transversale en Chine incluant 24 travailleurs exposés aux benzène, toluène et xylènes et 37 managers non-exposés. Des prélèvements sanguins et spermatiques ont été réalisés. Seule une diminution statistiquement significative des γ -GT séminales, indicative d'un fonctionnement prostatique altéré est rapportée. Aucun autre effet sur les paramètres spermatiques n'était associé de façon significative à une exposition au xylène. Cette étude souffre cependant de nombreuses limites (effectifs faibles, ajustement des témoins non optimisé, traitement statistique peu renseigné).

Une étude de cohorte rétrospective réalisée par Sallmén *et al.* (1998), en Finlande, n'a pas mis en évidence d'association significative entre une exposition des pères aux xylènes et le délai de conception.

Concernant la fertilité féminine, une étude en milieu professionnel n'a pas montré d'allongement du délai de conception chez les femmes spécifiquement exposées aux xylènes, alors qu'une exposition aux solvants organiques dans leur ensemble était associée à un temps de conception plus long et une baisse de la fécondité (Sallmén *et al.*, 1995 cité dans OEHHA, 2012). Une étude transversale incluant 1408 femmes travaillant dans des industries chimiques et pétrolières en Chine a montré

une association statistiquement significative entre une exposition professionnelle aux xylènes (exposition établie par des hygiénistes industriels) et le risque d'oligoménorrhée (OR : 1,64 ; IC_{95%} : 1,04-2,53). Cependant, une association de force similaire avec les solvants aromatiques en général est rapportée (OR : 1,76 ; IC_{95%} : 1,08-2,82) (Cho *et al.*, 2001, cité dans OEHHA, 2012).

Développement

Le lien potentiel entre une exposition professionnelle aux xylènes et une augmentation du nombre d'avortements spontanés a été étudié dans plusieurs études épidémiologiques aux résultats divergents.

Deux études ont montré une augmentation significative des avortements spontanés en lien avec une exposition professionnelle aux xylènes : une étude cas témoin chez des femmes travaillant en laboratoire (Taskinen *et al.*, 1994 cité dans OEHHA, 2012) et une étude de cohorte rétrospective américaine chez des femmes travaillant dans l'industrie de semi-conducteurs (Swan *et al.*, 1995 cité dans OEHHA, 2012). La fiabilité de ces deux études est limitée du fait de l'exposition simultanée à d'autres produits chimiques toxiques pour le développement et du faible effectif de sujets exposés seulement aux xylènes. Les trois autres études montrent une association non significative (Lindbohm *et al.*, 1990 ; Windham *et al.*, 1991 cités dans OEHHA, 2012) ou l'absence d'association (Axelsson *et al.*, 1984 cité dans OEHHA, 2012).

Dans une étude cas-témoin (Taskinen *et al.*, 1994 cité dans OEHHA, 2012), une augmentation du poids à la naissance des nourrissons nés de mères exposées professionnellement aux xylènes a été observée. En revanche, une étude de cohorte rétrospective américaine a montré une association significative entre un faible poids à la naissance et une exposition environnementale aux xylènes mais également au mélange BTEX (Ghosh *et al.*, 2012 cité dans OEHHA, 2012). Une étude récente portant sur 2886 paires mère/enfant a mis en évidence une association non significative entre le risque d'un faible poids à la naissance (inférieur au 10^{ème} percentile) et une forte probabilité (supérieure à 50%) d'une exposition professionnelle au BTX caractérisée par des hygiénistes industriels., le xylène et le toluène étant les principaux contributeurs de l'exposition (Desrosiers *et al.*, 2015).

Parmi les études épidémiologiques investiguant l'exposition professionnelle aux xylènes comme facteur de risque de malformations congénitales, aucune ne montre d'association significative avec une exposition maternelle (Axelsson *et al.*, 1984 ; Lupo *et al.*, 2011 ; Taskinen *et al.*, 1994 cités dans OEHHA, 2012) ou paternelle (Taskinen *et al.*, 1989 cité dans OEHHA, 2012).

De plus, une étude cas-témoin réalisée au Texas n'a pas révélé d'association entre un risque de fente palatine et une exposition environnementale au mélange BTEX (OR = 0,85 ; IC_{95%} = 0,67-1,09). Des résultats similaires ont été obtenus avec chacun des solvants (Ramakrishna *et al.*, 2013).

Enfin, une étude examinant les effets d'une exposition aux composés organiques volatils sur les lymphocytes T du cordon ombilical n'a pas montré d'association avec les xylènes après analyse multivariée (Lehman *et al.*, 2002 cité dans OEHHA, 2012).

Effets neurodéveloppementaux

Plusieurs études récentes se sont intéressées à l'exposition à des mélanges de polluants dont les xylènes au regard d'effets neurodéveloppementaux (effets sur les fonctions cognitives notamment le syndrome autistique). Cependant, le protocole de ces études, la caractérisation de l'exposition, la coexposition à d'autres agents neurotoxiques limitent l'imputation des effets observés aux seuls xylènes.

Ainsi, une étude cas-témoins suggère une association entre une exposition professionnelle des parents aux xylènes mais également à d'autres solvants pendant les périodes de conception, de grossesse et d'allaitement et la prévalence de troubles autistiques chez l'enfant (McCanlies *et al.*, 2012). Il s'agit cependant d'une étude exploratoire portant sur un faible effectif et dont l'exposition aux nombreux agents investigués n'a été caractérisée que sur la base de questionnaires et d'une évaluation de ces questionnaires réalisée par des hygiénistes industriels.

Une étude cas-témoins portant sur l'impact de la pollution atmosphérique à Los Angeles sur le neurodéveloppement montre également une association significative entre une exposition *in utero* aux xylènes et des troubles autistiques chez l'enfant (OR = 1,51 ; IC_{95%} = 1,26–1,82). Cependant des associations de force similaire ont été observées avec divers autres polluants dont les concentrations atmosphériques sont fortement corrélées à celles des xylènes. Dans cette étude, la mesure des expositions à 24 polluants issus des émissions de l'industrie et de la circulation est fondée sur des données de monitoring atmosphérique (Von Ehrenstein *et al.*, 2014).

En revanche, deux autres études cas-témoins n'ont pas mis en évidence d'association significative entre une exposition aux xylènes et des troubles du spectre autistique (Talbot *et al.*, 2015, Yousefian *et al.*, 2018).

Deux études portant sur une cohorte américaine (the Early Childhood Longitudinal Study Birth Cohort) ont montré une association significative entre une exposition aux BTEX et des troubles de l'apprentissage (Stingone *et al.*, 2017) et des troubles de l'activité avec déficit de l'attention (Dellfratte *et al.*, 2019). L'association aux xylènes seuls n'était significative dans aucune de ces deux études.

3.4.2 Toxicité chez l'animal par voie respiratoire

La seule étude disponible portant sur la toxicité pour la reproduction chez le rat ne montre pas d'effets sur la fertilité des xylènes. Les xylènes sont foetotoxiques chez l'animal à des concentrations élevées parfois en l'absence de toxicité maternelle. Les études comparées ne montrent pas de différence qualitative quant à la toxicité pour le développement des différents isomères du xylène.

Fertilité (Tableau 8)

Dans une étude de toxicité pour la reproduction sur une génération par inhalation, des rats CD (n = 10 à 30) ont été exposés 6 heures/jour au xylène technique (44,2% m-xylène, 20 ;3% p-xylène, 20,4% o-xylène, 2,4% toluène, 12,8% éthylbenzène) pendant la période précédant l'accouplement (131 jours), durant l'accouplement (20 jours) et pour les femelles pendant les périodes de gestation et de lactation (sauf entre le 20^{ème} jour de la gestation et le 5^{ème} jour de lactation). Aucun effet

systémique ou effet sur la fertilité, le poids des organes reproducteurs ou les paramètres de reproduction n'a été observé.

En conséquence, une NOAEC de 500 ppm a été proposée pour la toxicité générale et la toxicité pour la reproduction (Biodynamics, 1983 cité dans OEHHA, 2012).

Aucun effet n'a été observé sur les organes sexuels, les concentrations circulantes des hormones sexuelles et les paramètres spermatiques de rats mâles Spragues-Dawley (n = 6) exposés 18 heures/jour pendant 61 jours à 0 ou 1000 ppm de xylène (composition non renseignée) (Nylen *et al.* 1989 cité dans OEHHA, 2012). En revanche, une diminution des poids des testicules et des glandes annexes, une diminution de la concentration plasmatique de testostérone ainsi qu'une diminution de la concentration des cellules spermatiques dans le sperme ont été notées chez des rats Wistar exposés au xylène (composition non renseignée) deux fois par jour pendant 7 jours. La concentration atmosphérique de xylène n'a pas été mesurée, les animaux étaient exposés jusqu'à la disparition du réflexe de redressement (Yamada, 1993 cité dans OEHHA, 2012). Ces deux dernières études présentent des limites conséquentes comme un effectif faible ou non renseigné, un manque d'information sur la toxicité générale ou une concentration d'exposition non mesurée

Aucune étude expérimentale investiguant les effets d'une exposition aux xylènes sur le cycle œstral n'est disponible. En revanche, une diminution des concentrations sanguines de progestérone et d'œstradiol après 48 heures d'exposition a été observée chez des rates gestantes exposées à 692 ppm de p-xylène pendant 24 ou 48 heures (le 10^{ème} jour de gestation ou 9^{ème} et 10^{ème} jours de gestation). La sécrétion hormonale ovarienne et les flux sanguins au niveau des ovaires et de l'utérus n'ont cependant pas été modifiés, quelle que soit la durée d'exposition (Ungvary *et al.*, 1981 cité dans OEHHA, 2012).

Des données supplémentaires sur la toxicité pour la reproduction des femelles proviennent des études expérimentales sur la toxicité pour le développement par inhalation. Dans les études disponibles (Hass et Jakobsen, 1993 ; Hass *et al.*, 1995 ; Hass *et al.*, 1997 ; Hudak et Ungvary, 1978 ; Litton Bionetics, 1978 ; Mirkova *et al.*, 1983 ; Rosen *et al.*, 1986 ; Saillenfait *et al.*, 2003 ; Ungvary *et al.*, 1980 ; Ungvary *et al.*, 1981 ; Ungvary et Tatrai, 1985 cités dans OEHHA, 2012), le nombre de corps jaunes n'a pas été modifié par le traitement. En revanche, des études ont montré une augmentation des pertes post-implantatoires comme développé dans la partie dédiée à la toxicité pour le développement (mortalité embryo-fœtale).

Tableau 8 : Etudes de toxicité pour la reproduction

Etude	Population	Exposition Concentrations nominales	Xylène testé	Toxicité systémique	Toxicité pour la reproduction
Biodynamics 1983 Etude de toxicité pour la reproduction sur une génération	Rat CD 0 ppm: 30 ♂ & 60 ♀ 60 et 250 ppm: N: 10 ♂ & 20 ♀ 500 ppm: M & F traités N: 20 ♂ et 40 ♀ Mâles traités N: 10 ♂ & 20 ♀	Inhalation Corps entier 6 h/j M & F : 131 jours pré accouplement Et 20 jours période d'accouplement F : GD0-GD20 et PND5-PND21 0, 60, 250 et 500 ppm	xylène technique 44,2% m-xylène, 20,3% p-xylène, 20,4% o- xylène, 2,4% toluène, 12,8% éthylbenzène	Absence d'effet sur : Mortalité Signes cliniques Poids corporel Nécropsie	Absence d'effet sur : Fertilité Performances de reproduction NOAEC _{REPR} = 500 ppm
Nylen <i>et al.</i> (1989)	Rat SD 6 ♂	Inhalation Corps entier 18/24 heures 7/7 l/jour, 61 jours 0, 1000 ppm	xylène composition non renseigné)	Non renseignée	Absence d'effet sur : Histologie et poids des organes reproducteurs Paramètres spermatiques Concentrations circulantes des hormones sexuelles
Yamada <i>et al.</i> (1993)	Rat Wistar N = 5 ♂	Inhalation Corps entier 2X 10 min/j 7 jours Concentration non mesurée	xylène (composition non renseigné)	↓ poids corporel à J7	↓ du poids testicules et glandes annexes ↓ testostérone plasmatique ↓ de l'activité de la phosphatase acide prostatique ↓ du nombre des cellules spermatiques
Ungvary <i>et al.</i> (1981)	Rat CFY ♀ N = 8-14	Inhalation, GD 10 (24h) ou GD 10-11 (48h)	0, 3000 mg/m ³ (0, 692 ppm) p-xylène	Non renseignée	↓ des concentrations plasmatiques d'œstrogène et de progestérone après 48 h d'exposition. Absence d'effet sur le flux sanguin (ovaire et utérus)

Développement (Tableau 9)

Parmi, les études expérimentales par inhalation rapportées par l'OEHHA portant sur la toxicité pour le développement des xylènes, l'étude de Saillenfait *et al.* (2003) réalisée conformément à la ligne directrice OCDE 414 (2001) et investiguant l'éthylbenzène, les trois isomères du xylène et le xylène technique, apparaît comme la plus robuste et la plus fiable. Dans cette étude de toxicité pour le développement, des rates Sprague-Dawley ont été exposées par inhalation à des concentrations de 0, 100, 500, 1000 ou 2000 ppm de chacune des cinq agents testés, 6h/j du 6^{ème} au 20^{ème} de gestation. Le gain de poids corporel corrigé des mères a été affecté à partir de 1000 ppm quel que soit le gaz testé.

Aucune mortalité embryo-fœtale n'est rapportée quel que soit le xylène étudié jusqu'à la concentration maximale. Une diminution du poids des fœtus est rapportée à partir de 500 ppm d'o-xylène et de xylène technique et de 1000 ppm de m-xylène, p-xylène et d'éthylbenzène. Aucun des cinq agents testés n'a induit de malformation fœtale. Une augmentation des variations squelettiques a été observée à partir de 1000 ppm d'o-xylène et à 2000 ppm de m-xylène, de p-xylène ou d'éthylbenzène, l'exposition au xylène technique n'a en revanche pas augmenté l'incidence des variations squelettiques. Sur la base de ces résultats, une NOAEC maternelle de 500 ppm est proposée pour l'éthylbenzène, les trois isomères du xylène et le xylène technique. Une NOAEC pour le développement de 100 ppm pour l'o-xylène et xylène technique et de 500 ppm pour le m-xylène, le p-xylène, et l'éthylbenzène est proposée.

Les autres études disponibles, plus anciennes présentent des limites conséquentes telles que des effectifs faibles, un nombre limité de paramètres investigués ou rapportés notamment sur la toxicité maternelle ou une composition du xylène testé non renseignée. Bien que ces études ne permettent pas la fixation de NOAEC/LOAEC, les effets délétères pour le développement sont rapportés ci-dessous.

Mortalité embryo-fœtale

Dans une étude réalisée chez des rates CFY exposées à des concentrations de 0, 35, 346 ou 692 ppm de chacun des isomères du xylène 24 h/j du 7^{ème} au 14^{ème} jour de gestation, une augmentation de la mortalité embryo-fœtale a été observée chez les femelles exposées à 692 ppm d'o-xylène et de p-xylène (Ungvary *et al.*, 1980 cité dans OEHHA, 2012) en présence de toxicité maternelle (diminution du gain de poids corporel). Dans une seconde étude (Ungvary et Tatrai, 1985 cité dans OEHHA, 2012), la même équipe a étudié les effets des trois isomères et du xylène technique sur des rates, des souris et des lapines gestantes. Chez les rates exposées à 784 ppm de xylène technique, le pourcentage de fœtus morts ou résorbés a été augmenté sans que le nombre de fœtus vivants soit affecté. Aucun effet sur la viabilité de la descendance n'a été observé chez la souris. En revanche, les lapines se sont révélées les plus sensibles, une diminution de la viabilité fœtale est notée dès 115 ppm de m- ou de p-xylène. 3/7 et 6/7 avortements ont été notés à la concentration de 231 ppm de p-xylène et de xylène technique respectivement en présence de forte toxicité maternelle (mortalité).

Dans une troisième étude réalisée chez des rates Wistar, une augmentation des pertes post-implantatoires a été observée dès 11,5 ppm de xylène technique 6 h/j du 1^{er} au 21^{ème} jour de gestation (Mirkova *et al.*, 1983 cité dans OEHHA, 2012).

Croissance fœtale

Le poids des fœtus n'a pas été affecté à des expositions de 200-400 ppm de xylène technique (Hass et Jakobsen, 1993 ; Hudak et Ungvary, 1978 ; Litton Bionetics, 1978 cités dans OEHHA 2012).

En revanche, une diminution du poids des fœtus est rapportée pour une exposition de 500 ppm de xylène technique dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur une génération disponible (Biodynamics, 1983 cité dans OEHHA, 2012) et à partir de 11,51 ppm de xylène technique dans une autre étude (Mirkova *et al.*, 1983 cité dans OEHHA, 2012). Dans l'étude d'Ungvary *et al.* (1980), le poids moyen des fœtus a été diminué de façon significative à partir de 346 ppm d'o-xylène et de 692 ppm de m-xylène ou de p-xylène. Dans l'étude d'Ungvary et Tatrai (1985), il est noté une augmentation du pourcentage de fœtus présentant un retard pondéral à 784 ppm de xylène technique. Dans cette même étude, chez la souris, le poids des fœtus est altéré dès 115 ppm de chacun des isomères et à 231 ppm de xylène technique. Chez le lapin, le poids des fœtus femelles a été significativement diminué dès 115 ppm de xylène technique.

Malformations – Anomalies

Le xylène technique n'a pas induit d'anomalie squelettique jusqu'aux concentrations de 400 ppm et 500 ppm dans les études de Litton Bionetics (1978) et Biodynamics (1983). En revanche, des retards d'ossification des maxillaires ont été observés à 200 ppm de xylène technique dans l'étude de Hass et Jakobsen (1993). Dans l'étude d'Ungvary et Tatrai (1985), le xylène technique a induit des retards d'ossification non dose-dépendants à partir de 58 ppm chez le rat et à 231 ppm chez la souris, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires à 784 ppm chez le rat.

Un retard d'ossification est observé chez le rat dès 35 ppm de p-xylène et à 692 ppm d'o-xylène ainsi qu'une augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires à 692 ppm de m-xylène ou de p-xylène (Ungvary *et al.*, 1980 cité dans OEHHA, 2012). Chez la souris des retards d'ossification sont notés dès 115 ppm de chacun des isomères (Ungvary et Tatrai, 1985 cité dans OEHHA, 2012).

Une augmentation du nombre de fœtus présentant des hémorragies est rapportée à partir de 11,5 ppm de xylène technique 6 h/j du 1^{er} au 21^{ème} jour de gestation (Mirkova *et al.*, 1983 cité dans OEHHA, 2012).

Tableau 9 : Etudes de toxicité pour le développement

Etude	Population Exposition Concentration nominale	Xylène testé	Toxicité maternelle	Toxicité pour le développement
Saillenfait <i>et al.</i> (2003) OCDE 414	Rat SD N = 20-26 ♀ Inhalation Corps entier 6 h/j, GD 6-20 0, 100, 500, 1000, ou 2000 ppm	éthylbenzène (EB) m-xylène, o-xylène, p-xylène, et xylène technique (15,3% EB, 21,3% o-xylène, 43,9% m-xylène, 19,4% p-xylène)	Pas de mortalité A partir de 1000 ppm : o-, m-, p-xylène, EB et technique ↓ GPC corrigé et de la consommation alimentaire o-, m-, p-xylène, EB ↓ de la consommation alimentaire A 2000 ppm : xylène technique ↓ de la consommation alimentaire	<u>Mortalité embryo-fœtale</u> o-, m-, p-xylène, EB et technique : Pas de pertes post-implantatoires <u>Croissance fœtale</u> A partir de 500 ppm : o-xylène et technique ↓ du poids des fœtus A partir de 1000 ppm : m-, p-xylène et EB ↓ du poids des fœtus <u>Anomalies fœtales</u> Non tératogène (tous les isomères) A partir de 1000 ppm o-xylène ↑ incidence variations squelettiques A 2000 ppm : m-, p-xylène et EB ↑ incidence variations squelettiques
Hudak et Ungvary (1978)	Rat CFY N = 20-28 ♀ Inhalation Corps entier 24 h/j, GD 9-14 0 ou 230 ppm	Xylène (composition non renseignée)	Absence d'effet	<u>Mortalité embryo-fœtale</u> Absence d'effet <u>Croissance fœtale</u> Absence d'effet <u>Anomalies fœtales</u> ↑ côtes surnuméraires
Ungvary <i>et al.</i> (1980)	Rat CFY N = 15-30 ♀ Inhalation Corps entier 24 h/j, GD 7-14 0, 35, 346 ou 692 ppm	m-xylène, o-xylène, et p-xylène	A 692 ppm : m-xylène Mortalité: 4/30 m-,o- et p-xylène ↓ GPC	<u>Mortalité embryo-fœtale</u> A 692 ppm : o-xylène résorption totale 2/20 p-xylène résorption totale 7/20 ↑ pertes post implantatoires ↓ taille moyenne des portées <u>Croissance fœtale</u> A partir de 346 ppm :

				<p>o-xylène ↓ du poids des fœtus A 692 ppm : m-et p-xylène ↓ du poids des fœtus <i>Anomalies fœtales</i> A partir de 35 ppm : p-xylène retard d'ossification non dose-dépendant A 692 ppm : m, p-xylène ↑ côtes surnuméraires o-xylène retard d'ossification</p>
Ungvary et Tatrai (1985)	<p>Rat CFY N = 20-23 ♀</p> <p>Inhalation Corps entier 24 h/j GD 7-15</p> <p>0, 58, 438, ou 784 ppm</p>	xylène technique (composition non renseignée)	A 784 ppm : Mortalité 1/20	<p><i>Mortalité embryo-fœtale</i> A 784 ppm : ↑ nb de fœtus morts/résorbés Nb de fœtus vivants non affecté</p> <p><i>Croissance fœtale</i> A 784 ppm : ↓ du poids des fœtus</p> <p><i>Anomalies fœtales</i> A partir de 58 ppm : retard d'ossification non dose-dépendant A 784 ppm : ↑ côtes surnuméraires</p>
	<p>Souris CFLP N = 15-18 ♀</p> <p>Inhalation Corps entier 3-4 h/j GD 6-15</p> <p>Xylène technique 0, 115 ou 231 ppm</p> <p>Isomères 0 ou 115 ppm</p>	m-xylène, o-xylène, p-xylène et xylène technique	Absence d'effet	<p><i>Mortalité embryo-fœtale</i> Absence d'effet</p> <p><i>Croissance fœtale</i> A 115 ppm : m-,o- et p-xylène ↓ du poids des fœtus A 231 ppm : xylène technique ↓ du poids des fœtus</p> <p><i>Anomalies fœtales</i> A 115 ppm : m-,o- et p-xylène retard d'ossification A 231 ppm :</p>

	<p>Lapin NZ N = 9-10 ♀</p> <p>Inhalation Corps entier 24 h/j GD 7-20</p> <p>0, 115, ou 231 ppm</p> <p><i>Données non rapportées pour m- et o- xylène 231 ppm</i></p>	<p>m-xylène, o-xylène, p-xylène et xylène technique</p>	<p>A 231 ppm : p-xylène mortalité 1/8</p> <p>xylène technique Mortalité 3/10 ↑ poids du foie</p>	<p>xylène technique retard d'ossification</p> <p><u>Mortalité embryo-fœtale</u> A 115 ppm : m-xylène ↑ nb de fœtus morts/résorbés p-xylène ↑ résorption totale A 231 ppm : p-xylène avortements 3/7 xylène technique avortements 6/7 ↑ résorption totale</p> <p><u>Croissance fœtale</u> A 115 ppm : xylène technique ↓ du poids des fœtus</p> <p><u>Anomalies fœtales</u> Absence d'effet</p>
Litton Bionetics (1978)	<p>Rat SD N = 26 ♀</p> <p>Inhalation Corps entier 6 h/j GD 6-15</p> <p>0, 100, 400 ppm</p>	Xylène (composition non renseignée)	Absence d'effet	<p><u>Mortalité embryo-fœtale</u> Absence d'effet</p> <p><u>Croissance fœtale</u> Absence d'effet</p> <p><u>Anomalies fœtales</u> Absence d'effet</p>
Biodynamics (1983) Partie dédiée au développement prénatal de l'étude de toxicité pour la reproduction sur 1-génération	<p>Rat CD rats; N=20 ♂ & ♀</p> <p>Inhalation Corps entier 6 h/j ♂ & ♀ : 131 jours pré accouplement 20 j accouplement ♀ : GD0-GD20</p> <p>0, 60, 250 et 500 ppm</p>	Xylène technique 44,2% m-xylène, 20,3% p-xylène, 20,4% o-xylène 2,4% toluène, 12,8% éthylbenzène	Absence d'effet	<p><u>Mortalité embryo-fœtale</u> Absence d'effet</p> <p><u>Croissance fœtale</u> A 500 ppm : ↓ du poids des fœtus ♀</p> <p><u>Anomalies fœtales</u> Absence d'effet</p>
Mirkova <i>et al.</i> (1983)	<p>Rat Wistar N = 15-36 ♀</p>	Xylène (composition non renseignée)	Non renseignée	<p><u>Mortalité embryo-fœtale</u> A partir de 11,5 ppm : ↑ des pertes post-implantatoires et ↑ nb</p>

	Inhalation Corps entier 6 h/j 5j/7 GD 1-21 0, 2,3, 11,5, 115 ppm			de fœtus autolysés <u>Croissance fœtale</u> A partir de 11,5 ppm : ↓ du poids des fœtus <u>Anomalies fœtales</u> A partir de 11,5 ppm : ↑ du nb de fœtus avec des hémorragies
Hass et Jakobsen (1993)	Rat Wistar N = 36 ♀/groupe Inhalation Corps entier 6 h/j GD 4-200, 200 ppm	Xylène (composition non renseignée)	Absence d'effet	<u>Mortalité embryo-fœtale</u> Absence d'effet <u>Croissance fœtale</u> Absence d'effet <u>Anomalies fœtales</u> Retard d'ossification des maxillaires
Rosen <i>et al.</i> (1986)	Rat SD N = 25 Inhalation Corps entier 6 h/j GD 7-16 Mise bas naturelle 0, 800 et 1600 ppm	p-xylène	A 1600 ppm ↓ Gain de poids corporel	<u>Mortalité embryo-fœtale</u> Absence d'effet <u>Croissance fœtale</u> Absence d'effet <u>Anomalies fœtales</u> Non investigué

Toxicité neurodéveloppementale

Les déficits neurocomportementaux observés chez la descendance et pouvant persister des mois après l'exposition semblent les plus critiques.

Trois études de neurotoxicité pour le développement, réalisées avec du xylène technique (Hass et Jakobsen 1993 ; Hass *et al.* 1995, 1997 cités dans OEHHA, 2012) et une avec du p-xylène (Rosen *et al.*, 1986 cité dans OEHHA, 2012) sont disponibles.

Hass et Jakobsen (1993) ont exposé par inhalation des rates Wistar gestantes à des concentrations de 0 ou 200 ppm de xylène technique, 6 h/j du 4^{ème} au 20^{ème} jour de gestation. Comparée au groupe témoin, la descendance des femelles exposées a montré une diminution des performances au test du rotarod (22^{ème} et 23^{ème} jour après la naissance).

Hass *et al.* (1995) ont observé un délai dans l'acquisition du réflexe de redressement en chute chez des rats de 15-16 jours exposés *in utero* à 500 ppm de xylène technique (6 h/j du 7^{ème} au 20^{ème} jour de gestation) comparé au groupe témoin. Ce délai était statistiquement significatif uniquement chez les femelles. En l'absence d'effet observé sur le développement général post-natal, les auteurs ont suggéré une atteinte neurologique vestibulaire. Bien que non statistiquement significative une diminution des performances dans le test de rotarod a également été observée chez les femelles. De plus, une altération des performances dans les tests d'apprentissage et de mémoire (labyrinthe aquatique de Morris) est rapportée de façon plus marquée chez les femelles âgées de 26 jours.

Dans une étude additionnelle, Hass *et al.* (1997) ont reproduit le même protocole d'exposition et investigué les effets sur l'apprentissage et la mémoire des rats femelles âgées de 12, 16, 28 et 55 semaines. Une altération des performances dans le test du labyrinthe aquatique de Morris a été observée aux âges de 16, 28 et 55 semaines se traduisant par augmentation de la longueur du trajet parcouru ; la vitesse de nage n'a quant à elle pas été altérée par l'exposition.

En revanche, l'activité motrice et le réflexe acoustique chez des rats exposés *in utero* à 807 ou 1615 ppm de p-xylène 6 h/j du 6^{ème} au 16^{ème} jour de gestation n'ont pas été altérés par le traitement (Rosen *et al.*, 1986). La divergence des résultats obtenus peut provenir d'une durée d'exposition restreinte à la période d'organogénèse (7^{ème} au 16^{ème} jour de gestation) dans l'étude de Rosen.

Tableau 10 : Etudes ciblées sur les effets neurodéveloppementaux chez l'animal

Etude	Population	Durée d'exposition	Concentrations nominales	Effet critique	LOAEC/NOAEC
Hass et Jakobsen (1993)	Rats Wistar 36/groupe	Exposition corps entier des mères, 6 h/j, GD 4-20 Sacrifice : 2/3 à GD 21 1/3 après la période de lactation	0, 200 ppm Xylène technique (cas 1330-20-7)	Développement post-natal : <u>Mères</u> : absence de toxicité générale/reprotoxicité <u>Progéniture</u> : ↗ Poids corporel, ouverture + précoce des yeux et des oreilles	NOAEC _{MAT} = 200 ppm LOAEC _{DEV} = 200 ppm

				<p>↘ Performances au test rotarod (F : PND 22 et 23, M : PND 23)</p>	
Hass <i>et al.</i> (1995)	Rats Wistar 13-15/groupe	Exposition corps entier des mères, 6 h/j, GD 7-20	0, 500 ppm Xylène technique	<p><u>Mères</u> : absence de toxicité générale/reprotoxicité</p> <p>Progéniture :</p> <p>↘ Réflexe de redressement en chute (♀)</p> <p>Tendance non stat ↘ performances au test rotarod (♀)</p> <p>↘ Performances test d'apprentissage et mémoire (labyrinthe de Morris)</p> <p>↘ poids absolu du cerveau (♀)</p>	<p>NOAEC_{MAT} = 500 ppm</p> <p>LOAEC_{DEV} = 500 ppm</p>
Hass <i>et al.</i> (1997)	Rats Wistar 13-17/groupe	Exposition corps entier des mères, 6 h/j, GD 7-20	0, 500 ppm Xylène technique	<p><u>Mères</u> : absence de toxicité générale/reprotoxicité</p> <p><u>Progéniture ♀</u> :</p> <p>↘ Performances dans labyrinthe aquatique de Morris</p> <p>↗ De la longueur du trajet nagé</p> <p>Vitesse de nage non altérée</p>	<p>NOAEC_{MAT} = 500 ppm</p> <p>LOAEC_{DEV} = 500 ppm</p>
Rosen <i>et al.</i> , (1986)	Rats Spragues-Dawley 25/groupe	Exposition corps entier des mères, 6 h/j, GD 7-16	0, 800 et 1600 ppm p-xylène	<p><u>Mères</u> :</p> <p>↘ du gain de poids corporel à 1600 ppm</p> <p><u>Progéniture</u> :</p> <p>Absence d'effet sur :</p> <p>Le poids</p> <p>Le réflexe auditif</p> <p>L'activité motrice (labyrinthe à 8 branches)</p>	<p>NOAEC_{MAT} = 800 ppm</p> <p>NOAEC_{DEV} = 1600 ppm</p>

3.5 Génotoxicité

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et le NTP, les xylènes ne sont pas génotoxiques (NTP, 1986 ; CIRC, 1999). Les xylènes ont été examinés par l'Union Européenne qui ne les a pas classés comme composés génotoxiques (CLP, 2008).

Données in vitro

Le xylène technique ainsi que chacun des trois isomères ont été testés dans un nombre conséquent d'essais *in vitro* avec ou sans activation métabolique, dont les résultats indiquent que les xylènes ne sont pas mutagènes sur bactéries, sur levures ou sur cellules de mammifères (Bos *et al.*, 1981 ; Connor *et al.*, 1985 ; DeMarini *et al.*, 1991 ; Florin *et al.*, 1980 ; Haworth *et al.*, 1983 ; Litton Bionetics, 1978b ; McCarroll *et al.*, 1981a, 1981b ; NTP, 1986 ; Shimizu *et al.*, 1985 cités dans ATSDR, 2007).

Le xylènes-mélange n'a pas induit l'expression du gène *umu* (gène du mécanisme de réparation SOS de l'ADN) sur la souche de *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002 (Nakamura *et al.*, 1987 cité dans ATSDR, 2007). En revanche, dans un test des comètes sur lymphocytes humains, des lésions de l'ADN ont été observées à une concentration cytotoxique (viabilité 14%) de 0,5 µM, imputées à l'activité accrue des nucléases durant la mort cellulaire (Morozzi *et al.*, 1999 cité dans ATSDR, 2007).

Dans différents essais, les xylènes n'ont pas induit d'anomalies chromosomiques sur cellules de mammifères en culture (Anderson *et al.* 1990 ; Gerner-Smidt et Friedrich, 1978 ; Richer *et al.*, 1993 cités dans ATSDR, 2007).

Enfin, les xylènes n'ont pas augmenté la transformation des cellules embryonnaires de hamster par l'adénovirus simien SA7 (Casto, 1981 cité dans ATSDR, 2007).

Tableau 11 : Tests *in vitro*

Systeme d'essai	Résultats	Substance testée	Référence
MUTAGENICITE			
<i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA1535	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	xylène technique (60% m-xylène, 14% p-xylène, 9% o-xylène, 17% éthylbenzène) m-xylène; o-xylène et p-xylène	NTP 1986
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	m-xylène; o-xylène; p-xylène	Haworth et al. 1983
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, UTH8414, UTH8413	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	m-xylène; o-xylène; p-xylène	Connor et al. 1985
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	m-xylène; o-xylène; p-xylène	Bos et al. 1981
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	m-Xylène; o-xylène; p-xylène	Florin et al. 1980
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	xylène technique (11,4% o-xylène, 0,3% p-xylène, 36,1% éthylbenzene)	Litton Bionetics 1978
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	p-xylène	Shimizu et al. 1985
<i>E. coli</i> WP2 (λ) (loni, sulA1, trpE65, uvrA155, lamB+)	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	p-Xylène	Shimizu et al. 1985
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	xylène technique (11,4% o-xylène, 0,3% p-xylène, 36,1% éthylbenzene)	Litton Bionetics 1978
Cellules de lymphome murin MLATK	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	xylène technique (11,4% o-xylène, 0,3% p-xylène, 36,1% éthylbenzene)	Litton Bionetics 1978
DOMMAGES A L'ADN			
<i>E. coli</i> WP2, WP2uvrA, WP67, CM611, WP100, W3110pola+, p3478pola- Test de réparation de l'ADN	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	xylène non caractérisé	McCarroll et al. 1981
<i>Bacillus subtilis</i> H17, M45 / Réparation de l'ADN (REC assay)	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	xylène non caractérisé	McCarroll et al. 1981
<i>S. typhimurium</i> TA1535/ pSK1002 (expression du gène umuC-lacZ) – Induction du mécanisme de réparation SOS	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	xylène mélange	Nakamura et al. 1987
Lymphocytes humains test des comètes	Résultats positifs sans activation (non testé avec activation)	xylène mélange	Morozzi et al. 1999
CLASTOGENICITE			
Lymphocytes humains Echange de chromatides sœurs et aberrations chromosomiques	Résultats négatifs sans activation (non testé avec activation)	xylène non caractérisé	Gerner-Smidt et Friedrich 1978
Lymphocytes humains Echange de chromatides sœurs	Résultats négatifs sans activation (non testé avec activation)	xylène mélange	Richer et al. 1993
Cellules ovariennes de hamster Echange de chromatides sœurs et aberrations chromosomiques	Résultats négatifs Avec ou sans activation métabolique	xylène mélange	Anderson et al. 1990
ESSAI DE TRANSFORMATION CELLULAIRE			
Cellules embryonnaires de hamsters Adenovirus simien SA7	Résultats négatifs sans activation métabolique	xylène mélange	Casto 1981

Données in vivo

Les données humaines sont limitées. Cependant les résultats des études montrent que l'exposition professionnelle aux xylènes par inhalation n'a pas induit d'échanges de chromatides sœurs ou d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique (Pap et Varga, 1987 ; Richer *et al.*, 1993 cités dans ATSDR, 2007). De plus, l'exposition au xylène (composition non renseignée) par inhalation n'a pas provoqué d'augmentation d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulants chez des travailleurs suédois (Haglund *et al.*, 1980 cité dans ATSDR, 2007). Une étude réalisée chez des professionnels exposés aux xylènes en raison de leur activité professionnelle dans un laboratoire histologique a montré une augmentation des lésions de l'ADN mises en évidence dans un test des comètes sur le sang périphérique comparativement au groupe témoin. Dans cette étude, l'exposition aux xylènes n'a pas été mesurée, les effectifs étaient faibles (18 exposés, 11 témoins) et une coexposition probable à d'autres génotoxiques avérés tels que le formaldéhyde n'a pas été prise en considération. Pour les raisons précitées, l'imputation des effets observés aux xylènes seuls est fortement limitée (de Aquino *et al.*, 2016).

Par voie orale, les xylènes n'ont pas induit d'aberrations chromosomiques des réticulocytes chez des souris exposées à 1000 mg/kg (Feldt, 1986 cité dans ATSDR, 2007). En revanche, deux heures après l'exposition cutanée de 250 µL (1200 mg/kg) de m-xylène chez le rat, une fragmentation de l'ADN des cellules épidermiques a été observée de façon concomitante avec une augmentation des espèces réactives de l'oxygène ainsi que des lésions histopathologiques évidentes d'irritation et d'inflammation cutanées (Rogers *et al.*, 2001 ; Gunasekar *et al.*, 2003 cités dans ATSDR, 2007).

Par voie intra-péritonéale, l'absence d'effet génotoxique a été rapportée dans un essai d'aberrations chromosomiques sur moelle osseuse de rat réalisé avec du xylène technique (Litton Bionetics, 1978b cité dans ATSDR, 2007), dans un test du micronoyau sur les érythrocytes de la moelle osseuse de souris réalisé avec chacun des trois isomères (Mohtashampur *et al.*, 1985 cité dans ATSDR, 2007), ainsi que dans un test investiguant la morphologie des cellules spermatiques chez le rat réalisé après exposition à l'o-xylène (Washington *et al.*, 1983 cité dans ATSDR, 2007).

Tableau 12 : Tests *in vitro*

Système d'essai	Voie, dose d'exposition	Résultats	Substance testée	Références
CLASTOGENICITE +/- ANEUGENICITE (micronoyau)				
<i>Lymphocytes périphériques</i> Echange de chromatides sœurs et aberrations chromosomiques	<i>Inhalation</i> <i>Exposition professionnelle</i>	Résultats négatifs	<i>xylène non caractérisé</i>	Haglund <i>et al.</i> 1980
<i>Lymphocytes périphériques</i> Echange de chromatides sœurs	<i>Inhalation</i> <i>Exposition professionnelle</i>	Résultats négatifs	<i>xylène mélange</i>	Pap et Varga 1987
<i>Lymphocytes périphériques</i> Echange de chromatides sœurs	<i>Inhalation</i> 40 ppm, 7 h/j pendant 3 jours	Résultats négatifs	<i>xylène mélange</i>	Richer <i>et al.</i> 1993
<i>Souris réticulocytes</i> Aberrations chromosomiques	<i>Voie orale</i> une administration ≤1,000 mg/kg	Résultats négatifs	<i>xylène mélange</i>	Feldt 1986
<i>Rat moelle osseuse</i> Aberrations chromosomiques	<i>Intrapéritonéale</i> 1 administration	Résultats négatifs	<i>xylène technique</i>	Litton Bionetics 1978
<i>Rat moelle osseuse</i> Aberrations chromosomiques	<i>Intrapéritonéale</i> 5 administrations	Résultats négatifs	<i>xylène technique</i>	Litton Bionetics 1978
<i>Souris moelle osseuse erythrocytes</i> Test du micronoyaux	<i>Intrapéritonéale</i> 2 administrations ≤ 650 mg/kg	Résultats négatifs	<i>m-xylène, o-xylène et p-xylène</i>	Mohtashampur <i>et al.</i> 1985
DOMMAGES A L'ADN				
Rat (Fischer 344) peau	Cutanée 250 µL pendant 1 h	Résultats positifs	<i>m-xylène</i>	Rogers <i>et al.</i> 2001
ANOMALIE DE LA TÊTE DES SPERMATOZOÏDES				
Rat Morphologie de la tête des spermatozoïdes	<i>Intrapéritonéale</i> 2 administrations à 435 mg/kg	Résultats négatifs	<i>o-xylène</i>	Washington <i>et al.</i> 1983

3.6 Cancérogénicité

Le CIRC (1999) considère que les xylènes ne peuvent être classés quant à leur cancérogénicité pour l'Homme en raison de données disponibles insuffisantes, tant chez l'Homme que chez l'animal. Les xylènes ont été examinés par l'Union Européenne qui ne les a pas classés comme composé cancérogène (CLP 2008).

3.6.1 Données chez l'Homme

Les données humaines concernant le potentiel cancérogène des xylènes sont limitées. Deux études ont investigué le lien potentiel entre une exposition professionnelle aux xylènes par inhalation et la prévalence de leucémies (Arp *et al.*, 1983 ; Wilcosky *et al.*, 1984 cités dans ATSDR, 2007). Du fait du faible nombre d'individus exposés et du manque d'information concernant la composition et la concentration du xylène, aucune conclusion définitive n'a pu être établie. Dans une cohorte rétrospective portant sur 14457 travailleurs investiguant le lien potentiel entre une exposition à différents solvants et une augmentation de la mortalité notamment consécutive à une hémopathie maligne, aucun des 108 travailleurs exposés au xylènes n'est mort de myélome ou de lymphome non-hodgkinien (Spirtas *et al.*, 1991 ; Stewart *et al.*, 1991 cités dans ATSDR, 2007).

Une méta-analyse récente portant sur 9 études cas-témoin investiguant un lien potentiel entre une exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène et xylènes) estimée au moyen de matrices emplois-expositions et un risque de myélome multiple, a montré que l'exposition à chacun des solvants était associée à un excès de risque de myélome multiple. Cependant, la forte corrélation des expositions aux trois solvants limite l'interprétation de la causalité (De Roos *et al.*, 2018).

Une étude cas-témoin rapporte un excès de risque de cancer du côlon ou du rectum chez les travailleurs fortement exposés aux xylènes (Gerin *et al.* 1998 cité dans ATSDR, 2007). La pertinence de cet excès marginal est toutefois discutable en raison d'une coexposition aux styrène, benzène et toluène, d'un manque d'information sur les concentrations effectives et d'effectifs limités (ATSDR, 2007).

Deux études cas-témoins récentes suggèrent une association entre une exposition professionnelle aux xylènes et un risque accru de cancer de la prostate (Blanc-Lapierre *et al.*, 2018) ou du poumon (Warden *et al.*, 2018). Cependant, des associations de force similaire ont été observées avec le benzène et le toluène et les expositions estimées aux trois substances BTX étaient considérablement corrélées.

Une équipe a investigué l'impact d'une exposition aux polluants atmosphériques *in utero* et lors de la petite enfance sur le développement de cancers infantiles. Une association significative a été observée entre une exposition aux xylènes et les risques de leucémie aiguë myéloblastique (Heck *et al.*, 2014), de rétinoblastome (Heck *et al.*, 2015) et de cancers des cellules germinales (Hall *et al.*, 2019). En raison d'une exposition combinée à d'autres polluants atmosphériques cancérigènes connus notamment au benzène l'imputation de ces effets aux xylènes ne peut être établie.

3.6.2 Etudes chez l'animal

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

3.7 Mécanismes d'action

Neurotoxicité

Le caractère lipophile des xylènes est responsable de leurs propriétés narcotiques et anesthésiantes (Fang *et al.*, 1996 cité dans ATSDR, 2007). Des données suggèrent que les modifications de la structure et de l'intégrité de la membrane cellulaire après la répartition des xylènes dans la bicouche lipidique pourraient constituer un mécanisme sous-tendant les effets neurologiques observés. Ces modifications seraient, en effet, susceptibles d'affecter les propriétés fonctionnelles de la membrane dans son rôle de barrière ou dans la transduction d'énergie (Desi *et al.*, 1967 ; Gerarde, 1959 ; Savolainen et Pfaffli, 1980 ; Tahti, 1992 cités dans ATSDR, 2007).

Après une exposition aiguë ou subchronique aux xylènes, les niveaux de différents neurotransmetteurs et la composition lipidique de plusieurs régions du cerveau ont été modifiés (Andersson *et al.*, 1981 ; Honma *et al.*, 1983 ; Savolainen et Seppalainen, 1979 cités dans ATSDR, 2007). Ces changements pourraient toutefois être le reflet d'une dépression non spécifique du système nerveux central telle qu'observée avec de nombreux solvants organiques.

Une étude réalisée chez le rat exposé à 2000 ppm de m-xylène 4 h/j pendant 5 jours, a montré une augmentation de l'activité des récepteurs GABA dans le cervelet des rats exposés. L'action inhibitrice de la neurotransmission GABAergique est en cohérence avec l'altération de la coordination motrice observée dans les études animales (Ito *et al.*, 2002 cité dans ASDR, 2007).

D'autres auteurs suggèrent que des métabolites réactifs résultant de l'oxydation du xylène par les enzymes microsomaux seraient responsables des effets toxiques du xylène sur les cellules du système nerveux (Savolainen et Pfaffli, 1980 cité dans ATSDR, 2007).

Ototoxicité

Chez le rat, l'exposition par inhalation au p-xylène a induit une diminution d'audition causée par la perte irréversible des cellules ciliées externes dans l'organe de Corti. En revanche, les isomères m- et o-xylène ne sont pas ototoxiques (Gagnaire et Langlais, 2005 ; Gagnaire *et al.*, 2001 cités dans ATSDR, 2007). La raison de cette spécificité n'est pas complètement établie. Sur la base d'une étude comparative portant sur les effets ototoxiques de 21 solvants aromatiques Gagnaire et Langlais (2005) ont émis l'hypothèse que la structure chimique des substances est impliquée dans l'apparition des effets ototoxiques notamment la présence d'une courte chaîne unique sur le noyau benzénique. Contrairement à une substitution en position para (p-xylène), l'encombrement stérique relatif à un second groupe méthyle en position méta ou ortho serait responsable de l'absence d'effets ototoxiques des isomères m- ou o-xylène.

Outre la toxicité cochléaire, une altération de l'audition liée à une atteinte transitoire du système nerveux central est également soupçonnée comme mécanisme d'action sous-tendant l'ototoxicité des solvants organiques. Cette hypothèse est corroborée par les travaux de Wathier *et al.* (2016) chez le rat anesthésié exposé pendant 15 minutes 3000 ppm de différents solvants aromatiques, qui ont montré que certains d'entre eux ont la capacité de perturber le fonctionnement du réflexe de protection de l'oreille moyenne (ROM ou réflexe stapédien), par un effet neuropharmacologique

immédiat sur les récepteurs neuronaux. Dans cette étude, le toluène et le p-xylène ont présenté une activité similaire, le m-xylène une activité intermédiaire; l'o-xylène et l'éthylbenzène une absence d'activité. Une seconde étude suivant le même protocole et portant sur un panel plus large de solvants organiques montre, que les effets sur le ROM ne résultent pas simplement du caractère lipophile des substances testées mais sont en faveur d'une interaction spécifique avec une cible neuronale en lien avec la structure chimique des substances comme la présence d'un cycle aromatique, et leur encombrement stérique (Wathier *et al.*, 2019).

Effets respiratoires

Plusieurs hypothèses mécanistiques sous-tendant les effets pulmonaires observés, sont avancées (altération du surfactant pulmonaire, inhibition des enzymes microsomiales pulmonaires, stress oxydatif et inflammation).

Une diminution du surfactant pulmonaire a été observée chez le rat lors d'exposition aiguë à 300 ppm de p- xylène (Silverman et Schatz, 1991 cité dans ATSDR, 2007). Une étude portant sur les effets des BTEX seuls ou en mélange sur du surfactant pulmonaire de porc suggère que ces composés volatiles affectent les propriétés tensions actives du surfactant pulmonaire (Zhao *et al.*, 2019).

Une inhibition des enzymes microsomiales pulmonaires a été rapportée par plusieurs équipes de chercheurs. L'exact mécanisme sous-tendant cette inhibition n'est pas connu. Il a été toutefois suggéré que cette inhibition résulterait de la fixation de métabolites réactifs du xylène (tel que le méthylbenzaldéhyde) aux protéines microsomiales (Elovaara *et al.*, 1987 ; Foy et Schatz, 2004 ; Foy *et al.*, 1996 ; Park *et al.*, 1994 ; Patel *et al.*, 1978 ; Silverman et Schatz, 1991 ; Smith *et al.*, 1982 ; Stickney *et al.*, 1989 cités dans ATSDR, 2007). L'exposition par inhalation à 100 et 300 ppm de m-xylène pendant 6 heures chez le rat inhibe l'activité des cytochromes CYP 2B1, 2E1 et 4B1 dans le poumon et 2B1 et 2E1 dans la muqueuse nasale de façon concentration-dépendante (Vaidyanathan *et al.*, 2003 cité dans ATSDR, 2007).

La cytotoxicité du m-xylène a été associée à des réductions du statut antioxydant cellulaire. L'exposition au m-xylène de fibroblastes dermiques de rats a provoqué une diminution de la viabilité, de l'activité de la catalase endogène et des niveaux de composés thiol endogènes. La supplémentation en antioxydant N-acétylcystéine, a augmenté la survie des fibroblastes suggérant que les radicaux hydroxylés pourraient jouer un rôle dans la cytotoxicité induite par le xylène (Coleman *et al.*, 2003 cité dans ATSDR, 2007). L'exposition de lymphocytes humains à des concentrations de xylène technique de 50 à 2000 ng/L a induit une cytotoxicité (à 6 h), une génération réactives de l'oxygène, un effondrement du potentiel de la membrane mitochondriale, des lésions lysosomes, une peroxydation lipidique et une déplétion du glutathion (Salimi *et al.*, 2017).

Dans une étude visant à investiguer le mécanisme sous-tendant les effets respiratoires observés (inflammation des voies respiratoires, contribuant à l'apparition de l'asthme). Des souris ont été exposées à 100 ou 300 mg/kg de m-xylène par voie intrapéritonéale suivant un protocole de sensibilisation. L'exposition au m-xylène a induit une augmentation du nombre total de cellules

inflammatoires et de la production d'interleukine IL4, IL5, IL13 et d'immunoglobuline E liées à la réponse immunitaire Th2 suggérant que le m-xylène est un potentiel facteur de risque de l'asthme (Hong *et al.*, 2019).

3.8 Populations sensibles

Des études chez l'animal suggèrent également un effet sur le développement fœtal, lors d'une exposition aux xylènes pendant la gestation à des concentrations élevées en présence de toxicité maternelle. Les déficits neurocomportementaux observés chez la descendance (Hass *et al.*, 1993, 1995, 1997 cités dans OEHHA, 2012) et pouvant persister des mois après l'exposition semblent les plus critiques. Ils sont toutefois observés à des concentrations supérieures (500 ppm) à celle à laquelle des effets neurologiques sont observés chez l'adulte (100 ppm).

4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence

Les trois isomères ont des propriétés toxicocinétiques analogues et induisent des effets toxicologiques de même nature et de puissance similaire. Par conséquent, les VTR établies par les différentes instances concernent le xylène technique ainsi que ces trois isomères.

4.1 VTR et VG aiguës par inhalation

- **ATSDR (2007)**

En 2007, l'ATSDR a proposé un MRL (Minimal Risk Level) pour une exposition aiguë (14 jours maximum) de **8,7 mg.m⁻³ (2 ppm)**. Les effets critiques considérés sont **des effets neurologiques subjectifs** (céphalées, « sensation d'intoxication », fatigue et vertiges) **et des effets respiratoires ressentis** (difficultés respiratoires, sensation d'irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures) **et mesurés** (diminution de la capacité vitale forcée) observés chez des volontaires dans l'étude d'Ernstgård *et al.* (2002).

Dans cette étude, 56 volontaires (28/sexe) âgés de 20 à 49 ans ont été exposés à 50 ppm (200 mg.m⁻³) de m-xylène, à de l'air pur (témoins) ou à 150 ppm de 2-propanol dans une chambre d'exposition dynamique pendant 2 heures. Les malades, fumeurs, allergiques et les femmes enceintes n'étaient pas éligibles. Chaque individu était successivement exposé aux 3 conditions d'exposition avec un intervalle de 15 jours entre chaque session. L'ordre des traitements a été organisé afin que les 6 combinaisons séquentielles possibles soient représentées de façon équilibrée. Les critères d'inclusion des volontaires reposaient sur un bon état de santé, l'absence d'allergie, de grossesse en cours, de tabagisme et d'exposition professionnelle à des solvants organiques.

Les volontaires ont coté leur inconfort perçu à l'aide d'un questionnaire pendant l'exposition (3, 60, et 118 minutes après le début du traitement) et après l'exposition (140 et 350 minutes après l'arrêt du traitement). Les paramètres estimés incluaient : inconfort au niveau des yeux, du nez, de la gorge ou des voies respiratoires, difficultés respiratoires, odeur de solvant, céphalées, fatigue, nausées, sensations vertigineuses et « sensation d'intoxication ». Des mesures de la fonction respiratoire par spirométrie ont été réalisées avant, immédiatement et 3 heures après le traitement (capacité vitale, capacité vitale forcée (CVF), volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), débit expiratoire de pointe (DEP) et débits expiratoires maximaux à 25, 50, ou 75% de la capacité vitale forcée (DEM₂₅, DEM₅₀ et DEM₇₅). Le protocole de l'examen spirométrique n'est pas détaillé, les auteurs se référant aux recommandations décrites dans une autre publication. Il n'est pas indiqué si un seul technicien a pratiqué tous les examens.

La congestion nasale a été évaluée par rhinométrie acoustique avant, immédiatement et 3 heures après le traitement. Des prélèvements de lavage nasal ont été réalisés avant et 3 heures après le traitement sur lesquels des marqueurs d'inflammation ont été recherchés (lysozyme, albumine, myéloperoxidase et protéine éosinophilique cationique). Le clignement des yeux a été mesuré par

électromyographie durant toute la période d'exposition et la vision des couleurs a été examinée avant, immédiatement et 3 heures après le traitement.

L'exposition à 50 ppm de m-xylène pendant 2 heures a induit des augmentations statistiquement significatives des symptômes auto-estimés suivants : sensation d'irritation des yeux et du nez, détection d'une odeur de solvant et « sensation d'intoxication » chez les deux sexes après 60 et 118 minutes, sensation d'irritation de la gorge et des voies respiratoires chez les femmes après 60 minutes, difficultés respiratoires et nausées chez les femmes après 60 minutes et chez les deux sexes après 118 minutes, céphalées et fatigue chez les hommes après 60 et 118 minutes et sensations vertigineuses chez les hommes après 118 minutes.

Des changements statistiquement significatifs quoique faibles, de mesures objectives de la fonction respiratoire ont été observés chez les femmes exposées au m-xylène. Trois heures après la fin de l'exposition, la capacité vitale forcée était réduite de 2,81% par rapport à la mesure réalisée avant le traitement (réduction de 0,06% lors d'exposition à l'air pur, $p < 0,01$), le coefficient de Tiffeneau (rapport VEMS/CVF) était augmenté de 1,09% (augmentation de 0,34% lors d'exposition à l'air pur, $p < 0,03$), et le DEM_{75} était augmenté de 3,32% (diminution de 5,53% lors d'exposition à l'air pur, $p < 0,04$). Aucun changement significatif n'a été noté chez les femmes immédiatement après la fin du traitement ni chez les hommes immédiatement ou trois 3 heures après le traitement.

L'exposition au m-xylène n'a pas eu d'impact sur les autres paramètres mesurés.

Sur la base des effets observés, l'ATSDR a établi une **LOAEC de 50 ppm**.

Tableau 13 : Effets subjectifs Ernstgård et al. (2002)

Question	60 min from start of exposure						118 min from start of exposure							
	Women (n=28)			Men (n=28)			Women (n=28)			Men (n=28)				
	Clean air	mX	p value, mX v clean air†	Clean air	mX	p value, mX v clean air†	Clean air	mX	p value, mX v clean air†	Clean air	mX	p value, mX v clean air†	p value, women v men‡	
Discomfort in the eyes	3.6	8.8	0.04	3	7.4	0.01	–	5.8	10.4	0.04	2.8	8.6	0.004	–
Discomfort in the nose	3.6	14.2	0.0003	2.8	8.3	0.003	–	3.7	15.6	0.004	2.5	11.5	0.001	–
Discomfort in the throat or airways	5.9	14.5	0.003	3.4	6.9	–	0.02	7.6	14.6	0.09	2.7	5.1	0.08	0.09
Breathing difficulty	3.6	6.8	0.009	1.8	7.4	0.008	–	2.3	6.8	–	1.2	4.2	0.003	–
Solvent smell	4.5	49.6	<0.0001	1.9	41.4	<0.0001	–	2.5	44.8	<0.0001	1.2	35.1	<0.0001	–
Headache	4.3	9.1	0.08	2.2	7.9	0.002	–	4.9	10.5	–	2.6	2.9	0.004	–
Fatigue	20.4	25.2	–	8	16.4	0.04	–	19.8	23.2	–	12.3	19.3	0.05	–
Nausea	2.2	1.7	–	1.4	3	–	–	1.9	2.6	–	0.9	3.7	0.01	–
Dizziness	2.8	5.3	0.06	2	5.5	0.09	–	2.4	4.3	–	0.8	6.5	0.001	–
Feeling of intoxication	1.3	7.4	0.0005	1.4	5.4	0.01	–	1.5	5.9	0.0006	1.2	4.4	0.006	–

*Ratings in mm on a 0–100 mm visual analogue scale (VAS).
†Wilcoxon signed rank test, p value only given when <0.1.
‡Mann-Whitney U test, p value only given when <0.1.

Tableau 14 : Effets mesurés Ernstgård *et al.* (2002)

Test	0 h after exposure						3 h after exposure						
	Women (n=28)			Men (n=28)			Women (n=28)			Men (n=28)			
	Clean air	mX	p value, mX v clean air†	Clean air	mX	p value, mX v clean air†	Clean air	mX	p value, mX v clean air†	Clean air	mX	p value, mX v clean air†	p value, women v men‡
Colour confusion index§	0.22	-3.26	-	1.79	3.78	-	-2.63	-4.49	-	-1.47	7.78	-	0.09
Pulmonary function													
VC	0.12	0.02	-	-0.48	0.40	-	-0.18	-1.66	-	-0.79	-0.77	-	-
FVC	0.82	0.40	-	-0.43	-0.49	-	-0.06	-2.81	0.01	-0.38	-0.76	-	0.05
FEV ₁	0.55	0.83	-	0.54	0.28	-	-0.53	-1.73	-	-0.13	0.05	-	-
FEV ₁ /VC	0.41	0.82	-	1.12	-0.07	-	-0.44	-0.03	-	0.76	0.71	-	-
FEV ₁ /FVC	-0.22	0.43	-	0.46	0.78	-	-0.34	1.09	0.03	-0.20	0.80	-	-
FEF ₂₅	1.08	2.49	-	2.08	-1.79	-	-0.19	0.70	-	1.82	-1.84	-	-
FEF ₅₀	1.92	2.95	-	1.63	0.20	-	1.12	1.48	-	1.21	3.39	-	-
FEF ₇₅	-0.39	2.46	-	1.64	6.88	-	-5.53	3.32	0.04	-2.26	6.43	-	-
PEF	-1.29	2.38	-	-0.44	-2.78	-	-1.15	0.75	-	-0.66	-4.13	-	-
D _{lCO}	1.37	5.93	-	1.94	-0.47	-	-	-	-	-	-	-	-
Nasal acoustic rhinometry													
Minimal cross sectional area	-3.45	1.48	-	-3.34	2.93	-	-7.48	-3.96	-	-3.39	1.58	-	-
Volume	-5.34	-5.04	-	-10.0	-9.05	-	-9.24	-7.07	-	-9.55	-7.81	-	-
Inflammatory markers in nasal lavage													
Lysozyme	n.a.¶	n.a.	-	n.a.	n.a.	-	32.4	33.2	-	17.3	15.3	-	-
Eosinophilic cationic protein	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	-	0.95	1.14	-	-1.32	2.83	-	-
Myeloperoxidase	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	-	4.62	51.2	-	-1.55	0.79	-	-
Albumin	n.a.	n.a.	-	n.a.	n.a.	-	1.70	36.1	-	7.11	4.24	-	-

*Calculated as the percentage change at 0 h and 3 h after exposure, respectively, compared to before exposure.
 †Student's paired t test, p value only given when <0.1.
 ‡Student's t test, p value only given when <0.1.
 §One male with congenital colour blindness excluded.
 ¶n.a., not analysed.

Le MRL pour une exposition aiguë par inhalation a été dérivé à partir de la LOAEC de 50 ppm, concentration à laquelle des effets neurologiques subjectifs et des effets respiratoires subjectifs et objectifs sont observés chez l'Homme. Un facteur d'incertitude de **30** a été appliqué:

- 10 pour la variabilité interindividuelle (UF_H).
- 3 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC (UF_{B/L})

Effet critique Etude source	Dose critique	UF	VTR
Neurologiques et Respiratoires Ernstgård <i>et al.</i> , 2002 Etude contrôlée chez l'Homme par inhalation (chambre d'exposition) pendant 2h (volontaires sains)	LOAEC = 50 ppm	30 UF _H = 10 UF _{B/L} = 3	MRL aiguë = 8,7 mg.m⁻³ (2 ppm)

- **OEHHA (1999)**

En 1999, l'OEHHA a proposé un REL (Reference exposure level) de **22 mg.m⁻³ (5 ppm)** pour une exposition aiguë.

Les effets critiques considérés sont **des sensations d'irritations oculaire et respiratoire** (Hasting *et al.*, 1984 supportée par Carpenter *et al.*, 1975 ; Nelson *et al.*, 1943 cités dans OEHHA, 1999).

Nelson *et al.* (1943) ont exposé 10 volontaires pendant 3 à 5 minutes à des concentrations estimées de 100 ou 200 ppm de xylène technique. Une sensation d'irritation des yeux, du nez et de la gorge est rapportée pour les individus exposés à 200 ppm. Carpenter *et al.* (1975) ont évalué l'irritation oculaire chez 7 volontaires exposés pendant 15 minutes à 460, 1000, 2000, ou 3000 mg.m⁻³. Aucune sensation d'irritation oculaire n'a été rapportée à 460 mg.m⁻³ (106 ppm).

Hasting *et al.* (1984) ont exposé 50 volontaires à 0, 100, 200, or 400 ppm de xylènes pendant 30 minutes. Le pourcentage d'individus rapportant une sensation d'irritation oculaire était de 56% pour les témoins, 60% à 100 ppm, 70% à 200 ppm et 90% à 400 ppm. En revanche, le ressenti d'irritation des voies respiratoires n'a pas été affecté par le traitement ni aucun des paramètres objectivement mesurés (clignement des yeux par minutes, fréquence respiratoire ou tests neurocomportementaux).

Les données combinées issues des études de Nelson *et al.* (1943), Carpenter *et al.* (1975) et Hasting *et al.* (1984) supportent une NOAEC de 100 ppm pendant 30 minutes et une LOAEC de 200 ppm pour des irritations des yeux, observées dans l'étude d'Hasting *et al.* (1984), du nez et de la gorge, observées dans les études de Nelson *et al.* (1943) et Carpenter *et al.* (1975).

La NOAEC de 100 ppm (430 mg.m⁻³) a été ajustée pour une exposition d'une heure (100 ppm x 30 min = C x 60 min) et divisée par un facteur d'incertitude interindividuel (UF_H) de **10** aboutissant à une REL aiguë de 5 ppm (22 mg.m⁻³).

Effet critique Etude source	Dose critique	UF	VTR
Sensation d'irritation oculaire, nasale et de la gorge Hasting <i>et al.</i> , 1984 Carpenter <i>et al.</i> (1975), Nelson <i>et al.</i> (1943). Etudes contrôlées chez l'Homme par inhalation (volontaires sains)	NOAEC = 100 ppm LOAEC = 200 ppm <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 50 ppm	10 UF _H = 10	REL aiguë = 22 mg.m⁻³ (5 ppm)

- **Valeur guide du projet INDEX (CE 2005)²**

Dans le rapport du projet INDEX (2005), il est proposé une valeur guide d'exposition aiguë (Short-term exposure limit EL) au xylène de **20 mg.m⁻³ (5ppm)** également fondée sur l'étude de Hasting *et al.* (Hasting *et al.*, 1984 supportée par Carpenter *et al.*, 1975; Nelson *et al.*, 1943).

La NOAEC de 100 ppm (430 mg.m⁻³) a été ajustée pour une exposition d'une heure (430 mg.m⁻³ x 30 min = C x 60 min) et divisée par un facteur d'incertitude interindividuel (UF_H) de **10** (variabilité interindividuelle) aboutissant à une valeur guide EL aiguë de 20 mg.m⁻³ (5 ppm).

Effet critique Etude source	Dose critique	UF	VG
Sensation d'irritation oculaire, nasale et de la gorge Hasting <i>et al.</i> , 1984 Carpenter <i>et al.</i> (1975), Nelson <i>et al.</i> (1943). Etudes contrôlées chez l'Homme par inhalation (volontaires sains)	NOAEC = 100 ppm LOAEC = 200 ppm <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 50 ppm (200 mg.m ⁻³)	10 UF _H = 10	EL aiguë = 20 mg.m⁻³ (5 ppm)

² Le rapport du projet européen INDEX (CE, 2005), financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO), a dressé en 2005 une liste de polluants chimiques prioritaires des environnements intérieurs susceptibles d'être réglementés dans le futur et a proposé des valeurs guides de qualité d'air intérieur.

4.2 VTR subchroniques par inhalation

• VTR de ATSDR (2007)

En 2007, l'ATSDR a proposé un MRL (Minimal Risk Level) pour une exposition subchronique (15 à 364 jours) de **2,6 mg.m⁻³ (0,6 ppm)**. Les effets critiques considérés sont **des effets neurologiques** : augmentation de la sensibilité à la douleur thermique ainsi qu'une diminution de la coordination motrice observées chez le rat dans l'étude de Korsak *et al.* (1994).

Dans cette étude, des rats mâles Wistar (12 animaux par concentration testée et 24 animaux contrôles) ont été exposés corps-entier à des concentrations en m-xylène de 0, 50 ou 100 ppm, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 3 mois. La coordination motrice (performance au test de rotarod) a été évaluée avant le début de l'exposition puis tous les mois jusqu'à la fin de l'étude. La sensibilité à la douleur thermique a, quant à elle, été mesurée à la fin de l'étude à l'aide du test à la plaque chaude (54°C).

Une augmentation dose-dépendante du pourcentage d'échec au test du rotarod a été observée. Comparativement au groupe contrôle, la différence était statistiquement significative ($p \leq 0,05$) uniquement à la plus forte concentration (100 ppm). La sévérité de l'effet n'a pas varié au cours du temps (scores similaires après 1, 2 ou 3 mois d'exposition).

Comparativement aux animaux contrôles, l'exposition au m-xylène a induit une augmentation de la sensibilité à la douleur thermique telle que mesurée par une diminution significative ($p \leq 0,05$) du temps de latence au test de la plaque chaude. Les moyennes des temps étaient de $12,2 \pm 3,1$, $8,7 \pm 3,8$ et $8,6 \pm 2,7$ secondes aux concentrations de 0, 50 et 100 ppm de m-xylène respectivement. Cette **LOAEC de 50 ppm** a été retenue pour construire le MRL pour une exposition subchronique au xylène

L'ATSDR a considéré que l'effet retenu (une augmentation de la sensibilité à la douleur thermique diminution du temps de latence au test de la plaque chaude) pour fixer la LOAEL était ténue. En effet, le temps de latence diffère des contrôles seulement de 29% et n'augmente pas en sévérité avec la dose. Les données issues de cette étude ne permettent pas le calcul d'une benchmark concentration (BMC) en raison d'une réponse en plateau.

Un ajustement allométrique a été réalisé pour établir une LOAEC_{HEC} en utilisant la méthode de l'US EPA (1994) : le xylène est considéré comme un gaz de catégorie 3 (peu actif sur l'appareil respiratoire, transfert rapide des poumons à la circulation sanguine, effets principalement non respiratoires).

D'après les recommandations de l'US EPA, concernant l'utilisation de la dosimétrie par défaut pour un gaz de catégorie 3, la formule suivante peut être utilisée :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = \text{LOAEC} \times (\text{Hb/g})_{\text{rat}} / (\text{Hb/g})_{\text{Homme}}$$

Avec (Hb/g) : coefficient de partage (sang/air) du xylène

Pour le xylène, le coefficient de partage sang/air pour l'animal est supérieur au coefficient de partage sang/air pour l'Homme ; l'US EPA préconise dans ce cas de retenir la valeur par défaut de 1 pour le ratio $(Hb/g)_{rat} / (Hb/g)_{Homme}$.

Soit $LOAEC_{HEC} = LOAEC \times 1 = 50 \text{ ppm}$

Après ajustement allométrique, le MRL pour une exposition subchronique par inhalation a ainsi été dérivé à partir de la $LOAEC_{HEC}$ de 50 ppm. **Un facteur d'incertitude de 90** a été appliqué à cette concentration :

- 3 pour tenir compte de la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces (UF_{A-TD}) ;
- 10 pour la variabilité interindividuelle (UF_H) ;
- 3 pour tenir compte de l'utilisation d'un $LOAEC$.

Effet critique Étude source	Dose critique	UF	VTR
<p>Neurotoxicité</p> <p>Augmentation de la sensibilité à la douleur</p> <p><i>Korsak et al., 1994 : étude par inhalation (corps entier) chez le rat</i></p>	<p>$LOAEC = 50 \text{ ppm}$</p> <p><u>Ajustement allométrique*</u></p> <p>$LOAEC_{HEC} = 50 \text{ ppm}$</p>	<p>90</p> <p>$UF_{A-TD} = 3$ $UF_H = 10$ $UF_{B/L} = 3$</p>	<p>MRL = 2,6 mg.m⁻³ (0,6 ppm)</p>

4.3 VTR et VG chroniques par inhalation

4.3.1 VTR à seuil

- **VTR de l'ATSDR (2007)**

En 2007, l'ATSDR a proposé un MRL (Minimal Risk Level) pour une exposition chronique (365 jours ou plus) de **0,2 mg.m⁻³ (0,05 ppm)**. Les effets critiques considérés sont **des effets neurologiques** (anxiété, sensation de perte de mémoire, sensation de flottement), **respiratoires** (sensations d'irritation nasale et de la gorge) et **oculaire** (sensation d'irritation) observés **chez des travailleurs dans l'étude de Uchida *et al.* (1993)**.

Dans cette étude, 175 travailleurs (107 hommes, 68 femmes) exposés professionnellement au xylène technique pendant une durée moyenne de 7 ans, ont été recrutés dans des usines de production de bottes en caoutchouc, de câbles gainés de plastique, ou d'imprimerie. 241 travailleurs non exposés (116 hommes, 125 femmes) issus des mêmes usines ont servi de population contrôle. Les expositions mesurées par échantillonnage passif (dosimétrie passive) ont été corroborées par l'analyse des métabolites urinaires du xylène. Les personnes exposées ont été sélectionnées si leur exposition à la somme des 3 isomères de xylène représentait au moins 70% de l'exposition totale (exprimée en ppm).

La moyenne géométrique de la concentration en xylène était de 14 ppm avec un maximum de 175 ppm. L'exposition au toluène et à l'éthylbenzène était de 1,2 et 3,4 ppm, respectivement. Le benzène n'a pas été détecté et le n-hexane rarement.

Les travailleurs ont fait l'objet d'une évaluation pour des symptômes subjectifs à l'aide de questionnaire ainsi que pour des paramètres objectifs (analyses biochimiques, hématologiques et urinaires).

Les symptômes subjectifs rapportés chez les travailleurs exposés incluaient une augmentation de la prévalence d'épisodes d'anxiété, de sensation de perte de mémoire, d'incapacité à se concentrer, de vertige, d'irritation oculaire et de maux de gorge comparativement aux travailleurs non exposés au xylène. Les analyses hématologiques (numération-formule, taux d'hémoglobine), biochimiques sériques (protéines totales, albumine, transaminases, γ -GT, phosphatase alcaline, leucine aminopeptidase, lactate déshydrogénase, amylase, urée, créatinine) et urinaires étaient normales indiquant l'absence d'effets hépatiques ou rénaux.

Cette **LOAEC de 14 ppm** a été retenue par l'ATSDR pour construire le MRL pour une exposition chronique aux xylènes. L'ATSDR a préféré la moyenne géométrique à la moyenne arithmétique considérant que la première permet une meilleure représentation de tendance centrale. Les données issues de cette étude ne permettent pas le calcul d'une BMC car une seule valeur d'exposition moyenne est rapportée.

Le MRL été dérivé à partir de la LOAEC de 14 ppm. **Un facteur d'incertitude de 300** a été appliqué à cette concentration :

- 10 pour la variabilité interindividuelle (UF_H) ;
- 10 pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEC (UF_{B/L}) ;
- 3 pour tenir compte du manque de données explorant la neurotoxicité chronique du xylène (UF_D).

Effet critique Etude source	Dose critique	UF	VTR
<p>Neurologiques (anxiété, sensation de perte de mémoire, sensation de flottement, sensations vertigineuses) et Respiratoires (sensation d'irritation nasale, maux de gorge)</p> <p>Uchida <i>et al.</i>, 1993 Etude épidémiologique chez des travailleurs exposés par inhalation pendant 7 ans</p>	<p>LOAEC = 14 ppm (61 mg.m⁻³)</p>	<p>300</p> <p>UF_H = 10 UF_{B/L} = 10 UF_D = 3</p>	<p>MRL chronique = 0,2 mg.m⁻³ (0,05 ppm)</p>

• **VTR de l'OEHHA (2000)**

En 2000, l'OEHHA a proposé un REL de **0,7 mg.m⁻³ (0,2 ppm)** dérivé de la même étude clé que celle retenue par l'ATSDR. Les effets critiques considérés sont **des effets neurologiques**, respiratoires et oculaires observés chez des travailleurs dans l'étude de Uchida *et al.* (1993).

Le REL chronique a ainsi été dérivé à partir de la LOAEC de 14 ppm, correspondant à une augmentation de la prévalence de symptômes subjectifs neurologiques (anxiété, sensation de perte de mémoire, sensation de flottement, sensations vertigineuses), respiratoires (sensations d'irritation nasale et de la gorge) et oculaire (irritation). Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué (x10m³/20m³ x 5j/7j) conduisant à la valeur de 5,1 ppm. **Un facteur d'incertitude de 30** a été appliqué à cette concentration :

- 10 pour la variabilité interindividuelle (UF_H) ;
- 3 pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEC (UF_{B/L}).

Effet critique Etude source	Dose critique	UF	VTR
<p>Neurologiques (anxiété, sensation de perte de mémoire, sensation de flottement, sensations vertigineuses) et Respiratoires (sensation d'irritation du nez et de la gorge)</p> <p>Uchida <i>et al.</i>, 1993 Etude épidémiologique chez des travailleurs par inhalation exposés pendant 7 ans</p>	<p>LOAEC = 14 ppm (61 mg.m⁻³)</p> <p>Ajustement temporel LOAEC_{ADJ} = 5,1 ppm (22 mg.m⁻³)</p>	<p>30</p> <p>UF_H = 10 UF_{B/L} = 3</p>	<p>REL chronique = 0,7 mg.m⁻³ (0,2 ppm)</p>

- **Valeur guide du projet INDEX (CE 2005)³**

Dans le rapport du projet INDEX (2005), une valeur guide d'exposition chronique (Long-term EL) au xylène de **0,2 mg.m⁻³ (0,05 ppm)** également fondée sur l'étude d'Uchida *et al.* (1993) est proposé.

La valeur guide pour une exposition chronique par inhalation a également été dérivée à partir de la LOAEC ajustée de 5,1 ppm (14 ppm x 10m³/20m³ x 5j/7j) Un facteur d'incertitude de **100** a été appliqué à cette concentration :

- 10 pour la variabilité interindividuelle (U_{FH}) ;
- 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC (U_{F_{B/L}}).

Effet critique Etude source	Dose critique	UF	VG
<p>Neurologiques (anxiété, sensation de perte de mémoire, sensation de flottement, sensations vertigineuses) et respiratoires (sensations d'irritation du nez et de la gorge)</p> <p>Uchida <i>et al.</i>, 1993 Etude épidémiologique chez des travailleurs exposés par inhalation pendant 7 ans</p>	<p>LOAEC = 61 mg.m⁻³ (14 ppm)</p> <p>Ajustement temporel LOAEC_{ADJ} = 5,1 ppm (22 mg.m⁻³)</p>	<p>100</p> <p>U_{F_{B/L}} = 10 U_{F_H} = 10</p>	<p>EL chronique = 0,2 mg.m⁻³ (0,05 ppm)</p>

- **VTR US EPA (2003)**

En 2003, l'US EPA a proposé comme valeur limite, une RfC (Reference Concentration) de **0,1 mg.m⁻³ (0,03 ppm)** pour des expositions chroniques par inhalation au xylène. Cette valeur s'appuie sur l'étude de Korsak *et al.* (1994) avec comme effet critique un **effet neurologique (altération de coordination motrice)**.

L'US EPA a considéré que les données humaines n'étaient pas appropriées à la construction d'une VTR et en l'absence d'étude chronique robuste chez l'animal a sélectionné l'étude subchronique chez le rat de Korsak *et al.* (1994) (0, 50 ou 100 ppm de m-xylène 6 h/j, 5 j/sem pendant 3 mois) comme étude clé, soutenue par trois autres études réalisées par la même équipe (Korsak *et al.* (1992), Gralewicz *et al.* (1995), Gralewicz et Wiaderna (2001)).

Comme mentionné précédemment (cf. VTR subchronique de l'ATSDR), deux paramètres neurologiques évalués dans l'étude de Korsak *et al.* (1994), ont été altérés dans les groupes traités :

³ Le rapport du projet européen INDEX (CE, 2005), financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO), a dressé en 2005 une liste de polluants chimiques prioritaires des environnements intérieurs susceptibles d'être réglementés dans le futur et a proposé des valeurs guides de qualité d'air intérieur.

- **diminution de la coordination motrice** (diminution dose-dépendante des performances dans le test du rotarod **statistiquement significative uniquement à 100 ppm**)
- **augmentation de la sensibilité à la douleur thermique** (diminution statistiquement significative du temps de latence au test de la plaque chaude à 50 et 100 ppm).

Gralewicz et Wiaderna (2001) ont également mesuré les effets d'une exposition à 100 ppm de m-xylène sur la sensibilité à la douleur par un test de la plaque chaude réalisé 50 jours après l'arrêt d'une exposition de 4 semaines (6 h/j, 5 j/sem). Or, dans cette étude **une diminution de la douleur thermique ressentie** a été observée chez les rats traités (temps de latence de 35 secondes *versus* 10 secondes chez les contrôles).

Au regard des résultats divergents obtenus pour ce paramètre dans les deux études, l'US EPA a considéré que la sensibilité à la douleur thermique ne devait pas être retenue comme effet critique. De ce fait, contrairement à l'ATSDR, l'US EPA a uniquement pris en considération l'altération de la coordination motrice comme effet critique dans l'étude de Korsak *et al.* (1994).

Dans les différentes études réalisées par cette équipe, d'autres effets neurologiques sont rapportés chez les rats mâles exposés à 100 ppm de m-xylène : diminution des performances dans le test du rotarod et de l'activité motrice pour une exposition 6h/j 5j/sem pendant 6 mois (Korsak *et al.*, 1992), diminution des capacités d'apprentissage spatial (labyrinthe en étoile) pour une exposition 6h/j 5j/sem pendant 3 mois (Gralewicz *et al.*, 1995), diminution des capacités d'apprentissage et de mémoire (test d'évitement passif et actif) pour une exposition de 6h/j 5j/sem pendant 4 semaines.

Pour les raisons ci-dessus mentionnées, l'US EPA a identifié une NOAEC de 50 ppm et une LOAEC de 100 ppm pour les effets neurologiques (altération de la coordination motrice dans l'étude de Korsak *et al.* 1994). Cette NOAEC de 50 ppm a été retenue pour construire la RfC.

La NOAEC de 50 ppm (217 mg.m^{-3}) a fait l'objet d'un ajustement temporel pour extrapoler la durée de l'exposition utilisée dans l'étude à une exposition continue ($\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 217 \text{ mg.m}^{-3} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 38,75 \text{ mg.m}^{-3}$).

Un ajustement allométrique a été réalisé pour établir une $\text{NOAEC}_{\text{HEC}}$ en utilisant la méthode de l'US EPA (1994) : le xylène est considéré comme un gaz de catégorie 3 (peu actif sur l'appareil respiratoire, transfert rapide des poumons à la circulation sanguine, effets principalement non respiratoires).

D'après les recommandations de l'US EPA, concernant l'utilisation de la dosimétrie par défaut pour un gaz de catégorie 3, la formule suivante peut être utilisée :

$$\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC} \times (\text{Hb/g})_{\text{rat}} / (\text{Hb/g})_{\text{Homme}}$$

Avec (Hb/g) : coefficient de partage sang/air du xylène

Pour le xylène, le coefficient de partage sang/air pour l'animal est supérieur au coefficient de partage sang/air pour l'Homme; l'US EPA préconise dans ce cas de retenir la valeur par défaut de 1 pour le ratio $(\text{Hb/g})_{\text{rat}} / (\text{Hb/g})_{\text{Homme}}$.

Soit $\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = \text{NOAEC}_{\text{ADJ}} \times 1 = 38,75 \text{ mg.m}^{-3}$ (9 ppm)

L'US EPA avait utilisé un modèle PBPK (Haddad *et al.*, 1999 cité dans US EPA, 2003) pour estimer la concentration équivalente humaine. La concentration pour l'Homme prédite par le modèle était $46,5 \text{ mg.m}^{-3}$. Au regard de la proximité des valeurs obtenues, l'US EPA a conclu que la modélisation supportait la valeur retenue de 39 mg.m^{-3} après un ajustement allométrique par la formule par défaut de l'US EPA pour un gaz de catégorie 3.

La RfC pour une exposition chronique par inhalation a ainsi été dérivée à partir de la $\text{NOAEC}_{\text{HEC}}$ de 9 ppm. **Un facteur d'incertitude de 300** a été appliqué à cette concentration :

- 3 pour tenir compte de la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces ($\text{UF}_{\text{A-TD}}$) ;
- 10 pour la variabilité interindividuelle (UF_{H}) ;
- 3 pour prendre en considération la transposition subchronique à chronique (UF_{S}) ;
- 3 pour tenir compte du manque de données explorant la toxicité chronique du xylène (UF_{D}).

Effet critique Etude source	Dose critique	UF	VTR
Neurotoxicité Altération de la coordination motrice (Test du rotarod) <i>Korsak et al., 1994</i> : étude chez des rats Wistar exposés par inhalation (corps entier) pendant 3 mois	$\text{NOAEC} = 217 \text{ mg.m}^{-3}$ (50 ppm) <u>Ajustement temporel</u> $\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 38,75 \text{ mg.m}^{-3}$ <u>Ajustement allométrique</u> $\text{NOAEC}_{\text{HEC}} = 38,75 \text{ mg.m}^{-3}$	300 $\text{UF}_{\text{A-TD}} = 3$ $\text{UF}_{\text{H}} = 10$ $\text{UF}_{\text{S}} = 3$ $\text{UF}_{\text{D}} = 3$	RfC = $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,03 ppm)

• Valeur guide UBA (2015)

En 2015, l'agence fédérale allemande pour l'environnement (UBA : Umwelt Bundesamt) a également retenu les études de Korsak *et al.* (1992 et 1994) pour construire deux valeurs guides de qualité d'air intérieur, une RW I⁴ (Richtwerte I valeur de précaution) de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (**0,02 ppm**) et une RW II⁵ (Richtwerte II - valeur guide de danger) de $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$ (**0,2 ppm**) (Bekanntmachung des Umweltbundesamtes 2015).

⁴ **RW I : Valeur guide « de précaution »** correspondant à la concentration dans l'air intérieur d'une substance pour laquelle il n'a pas été mis en évidence jusqu'à présent d'impact sur la santé pour une exposition vie entière.

⁵ **RW II: Valeur guide « d'action immédiate »** correspondant à la concentration à laquelle un effet néfaste est attendu sur la base des données toxicologiques et épidémiologiques disponibles concernant les effets à seuil de la substance et en tenant compte des facteurs d'incertitudes

<https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values#german-committee-on-indoor-guide-values>

A l'instar de l'US EPA, UBA a conclu que les données humaines disponibles ne permettaient pas d'établir de valeur guide et a sélectionné comme effets critiques les effets neurologiques observés chez le rat dans les études de Korsak *et al.* (1992 et 1994) à partir de 100 ppm.

La LOAEC de 100 ppm (440 mg.m⁻³) a fait l'objet d'un ajustement temporel pour extrapoler la durée de l'exposition utilisée dans l'étude à une exposition continue (LOAEC_{ADJ} = 440 mg.m⁻³ x 6 h/24h x 5 j/7j = 78,6 mg.m⁻³).

Un ajustement allométrique a été réalisé pour établir une LOAEC_{HEC} en utilisant la méthode de l'US EPA (1994) : le xylène est considéré comme un gaz de catégorie 3 (peu actif sur l'appareil respiratoire, transfert rapide des poumons à la circulation sanguine, effets principalement non respiratoires).

D'après les recommandations de l'US EPA, concernant l'utilisation de la dosimétrie par défaut pour un gaz de catégorie 3, la formule suivante peut être utilisée :

$$\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = \text{LOAEC} \times (\text{Hb/g})_{\text{rat}} / (\text{Hb/g})_{\text{Homme}}$$

Avec (Hb/g) : coefficient de partage (sang/air) du xylène

Pour le xylène, le coefficient de partage sang/air pour l'animal est supérieur au coefficient de partage sang/air pour l'Homme ; l'US EPA préconise dans ce cas de retenir la valeur par défaut de 1 pour le ratio (Hb/g)_{rat} / (Hb/g)_{Homme}.

Soit LOAEC_{HEC} = LOAEC_{ADJ} x 1 = 78,6 mg.m⁻³ (18 ppm)

La RWII pour une exposition chronique par inhalation a ainsi été dérivée à partir de la LOAEC_{HEC} de 78,6 mg.m⁻³, correspondant à une diminution de la coordination motrice. **Un facteur d'incertitude de 100** a été appliqué à cette concentration :

- 2,5 pour tenir compte de la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces (UF_{A-TD}) ;
- 10 pour la variabilité interindividuelle (UF_H) ;
- 2 pour prendre en considération la transposition subchronique à chronique (UF_S) ;
- 2 pour prendre en considération les populations vulnérables (enfants) sur la base d'une fréquence respiratoire par kg deux fois plus élevée chez les enfants.

La RWI pour une exposition chronique par inhalation a été dérivée en appliquant un facteur additionnel de 8 à la valeur de la RWII (le facteur utilisé par l'UBA pour dériver une RWI d'une RWII est généralement de 10 ; la valeur de 8 n'est pas justifiée dans le rapport d'UBA).

Effet critique Etude source	Dose critique	UF	Valeurs guides
--------------------------------	---------------	----	----------------

<p>Neurotoxicité</p> <p>Altération de la coordination motrice (Test du rotarod)</p> <p><i>Korsak et al., 1992 et 1994 : étude par inhalation (corps entier) chez des rats Wistar</i></p>	<p>LOAEC = 100 ppm = 440 mg.m⁻³</p> <p><u>Ajustement temporel</u> LOAEC_{ADJ} = 78,6 mg.m⁻³</p> <p><u>Ajustement allométrique</u> LOAEC_{HEC} = 78,6 mg.m⁻³ (18 ppm)</p>	<p>100</p> <p>UF_{A-TD} = 2,5 UF_H = 10 UF_S = 2 UF_{enfant} = 2</p> <p>FRWII-RWI = 8</p>	<p>RWII = 0,8 mg.m⁻³</p> <p>(0,2 ppm)</p> <p>RWI = 0,1mg.m⁻³</p> <p>(0,02 ppm)</p>
--	--	--	--

- **Valeur guide OMS (1997)**

En 1997, l'OMS a proposé une valeur guide pour protéger la population générale de **0,87 mg.m⁻³ (0,2 ppm)** pour une exposition chronique par inhalation au xylène issue d'une série de documents EHC (Environmental Health Criteria) produits dans le cadre du programme IPCS. L'effet critique retenu par l'OMS pour construire cette valeur est un effet **neurodéveloppemental : diminution statistiquement significative des performances au test du rotarod chez les rats exposés *in utero*** (Hass et Jakobsen, 1993).

Dans cette étude, des rates Wistar gestantes ont été exposées par inhalation à des concentrations de xylène de 0 ou 200 ppm, 6 heures/jour du 4^{ème} au 20^{ème} jour de gestation. Comparée au groupe témoin, la descendance des femelles exposées au xylène a montré une diminution des performances au test du rotarod (chez les rats femelles au 22^{ème} et 23^{ème} jour après la naissance et au 23^{ème} jour chez les rats mâles).

L'OMS a donc choisi de retenir une LOAEC de 200 ppm pour la construction de sa valeur guide.

Un facteur d'incertitude (UF) de **1000** a été appliqué à cette concentration :

- 10 pour tenir compte de la variabilité inter-espèces (UF_A) ;
- 10 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle (UF_H) ;
- 10 pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEC (UF_{B/L}).

Effet critique Etude source	Dose critique	UF	Valeur guide
<p>Neurotoxicité développementale Altération de la coordination motrice (Test du rotarod)</p> <p><i>Hass et Jakobsen 1993 : étude chez des rats exposés par inhalation (corps entier)</i></p>	<p>LOAEC = 200ppm (870 mg.m⁻³)</p>	<p>1000</p> <p>UF_A = 10 UF_H = 10 UF_{B/L} = 10</p>	<p>VG = 0,87 mg.m⁻³</p> <p>(0,2 ppm)</p>

- **RIVM (2001)**

En 2001, le RIVM a retenu la même étude clé que l'OMS (Hass et Jakobsen, 1993) pour construire sa VTR ou TCA (Tolerable Concentration in Air) et a appliqué à la LOAEC de 200 ppm le même facteur d'incertitude de 1000 aboutissant de fait, à une valeur identique de **0,2 ppm (0,87 mg.m⁻³)**.

Effet critique Etude source	Dose critique	UF	Valeur guide
<p>Neurotoxicité développementale Altération de la coordination motrice (Test du rotarod)</p> <p><i>Hass et Jakobsen 1993</i> : étude chez des rats Wistar exposés par inhalation (copsr entier)</p>	<p>LOAEC = 870 mg.m⁻³ (200 ppm)</p>	<p>1000</p> <p>UF_A = 10 UF_H = 10 UF_{B/L} = 10</p>	<p>TCA = 0,87 mg.m⁻³</p> <p>(0,2 ppm)</p>



4.4 Synthèse des VG et VTR disponibles

Les tableaux ci-après (Tableau 14 et 15) décrivent les VTR/VG par inhalation du xylène établies par différents organismes internationaux pour des expositions aiguë, subchronique et chronique.

Tableau 15 : VG/VTR disponibles pour une exposition aiguë par inhalation

Organisme	ATSDR	OEHHA	Projet INDEX
Population cible	population générale	population générale	population générale
VTR/VG	MRL	REL	EL
Durées d'exposition	Aiguë 1 à 14 jours	Aiguë 1 heure	Aiguë 1 heure
Valeur VTR	8.7 mg.m⁻³ (2 ppm)	22 mg.m⁻³ (5 ppm)	20 mg.m⁻³ (5 ppm)
Année	2007	1999	2005
Effet critique	Effets neurologiques et respiratoires	Irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures	
Espèce	Homme	Homme	
Type d'exposition	0 ou 50 ppm dans une chambre d'exposition dynamique pendant 2 heures	0, 100, 200 ou 400 ppmpendant 30 minutes	
Voie d'exposition	inhalation	inhalation	
Dose critique source	LOAEC = 50 ppm	NOAEC = 100 ppm	
Ajustement temporel	-	NOAEC _{ADJ} = 50 ppm	
Ajustement dosimétrique	-	-	
UF	30 UF _H 10 UF _{B/L} 3	10 UF _H 10	
Etude source	Ernstgård <i>et al.</i> (2002)	Hasting <i>et al.</i> (1984)	

Tableau 16 : VG/VTR disponibles pour une exposition subchronique/chronique par inhalation

VTR	subchronique	Chroniques						
Organisme	ATSDR	OMS	RIVM	OEHHA	INDEX	ATSDR	US EPA	UBA
VTR/VG	MRL	VG	TCA	REL	EL	MRL	RfC	RWI
Valeur VTR	2,6 mg.m ⁻³ 0,6 ppm	0,87 mg.m ⁻³ (0,2 ppm)	0,87 mg.m ⁻³ (0,2 ppm)	0,7 mg.m ⁻³ (0,2 ppm)	0,2 mg.m ⁻³ (0,05 ppm)	0,2 mg.m ⁻³ (0,05 ppm)	0,1 mg.m ⁻³ (0,02 ppm)	0,1 mg.m ⁻³ (0,02 ppm)
Année	2007	1997	2001	2000	2005	2007	2003	2015
Effet critique	Effets neurologiques	Effets neurodéveloppem entaux		Effets neurologiques et Respiratoires			Effets neurologiques	
Espèce	Rat Wistar	Rat Wistar		Homme			Rat Wistar	
Type d'exposition	0, 50 ou 100 ppm 6h/j, 5j/sem, pendant 3 mois	0 ou 200 ppm 6h/j, 4-20 jours de gestation		0 ou 14 ppm Pendant une moyenne de 7 ans			0, 50 ou 100 ppm 6h/j, 5j/sem, pendant 3 mois	
Dose critique source	LOAEC = 50 ppm	LOAEC = 200 ppm		LOAEC = 14 ppm			NOAEC = 50 ppm (217 mg.m ⁻³)	LOAEC = 100 ppm (440 mg.m ⁻³)
Ajustement temporel	-	-	-	LOAEC _{ADJ} = 5,1 ppm (14 ppm x10m ³ /20m ³ x 5j/7j)		-	NOAEC _{ADJ} = 39 mg.m ⁻³ (217 mg.m ⁻³ x 6/24h x 5j/7j)	LOAEC _{ADJ} = 78,6 mg.m ⁻³ (440 mg.m ⁻³ x 6/24h x 5j/7j)
Ajustement dosimétrique	LOAEC _{HEC} = 50 ppm	-	-	-	-	-	NOAEC _{HEC} = 39 mg.m ⁻³	LOAEC _{HEC} = 78,6 mg.m ⁻³
UF	90 UF _{A-TD} 3 UF _H 10 UF _{B/L} 3	1000 UF _A 10 UF _H 10 UF _{B/L} 10	1000 UF _A 10 UF _H 10 UF _{B/L} 10	30 UF _H 10 UF _{B/L} 3	100 UF _{B/L} 10 UF _H 10	300 UF _H 10 UF _{B/L} 10 UF _D 3	300 UF _{A-TD} 3 UF _H 10 UF _S 3 UF _D 3	800 UF _{A-TD} 2.5 UF _H 10 UF _S 2 UF 2 F _{RWII-RWI} 8
Etude source	Korsak <i>et al.</i> (1994)	Hass <i>et al.</i> (1993)		Uchida <i>et al.</i> (1993)			Korsak <i>et al.</i> (1994)	

5 Proposition de VTR aiguë par inhalation

5.1 Choix de l'effet critique

Les données disponibles, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, fournissent des preuves convergentes qu'une exposition aiguë aux xylènes par inhalation peut affecter le système nerveux central et le système respiratoire.

Chez l'Homme, les études en conditions contrôlées ont mis en évidence des **effets neurologiques** subjectifs tels que des maux de tête, des nausées, des étourdissements, des vertiges et des troubles cognitifs ressentis à partir de 50 ppm pendant 2 heures. En revanche, aucun effet sur des paramètres objectivement mesurés n'est rapporté pour des concentrations aiguës inférieures à 200 ppm de xylènes dans le *corpus* de données disponibles. Chez l'animal, différents tests neurologiques ont permis d'objectiver des atteintes du système nerveux central lors d'exposition aiguë à des concentrations élevées de xylènes.

Dans les études en conditions contrôlées chez des volontaires à des concentrations comprises entre 50–690 ppm de xylènes, une **irritation** ressentie des yeux et du tractus respiratoire est rapportée de façon constante (Carpenter *et al.*, 1975a ; Dudek *et al.*, 1990 ; Gamberale *et al.*, 1978 ; Nelson *et al.*, 1943 ; NIOSH 1981 cités dans ATSDR, 2007). Ainsi, l'exposition de volontaires à 50 ppm de m-xylène pendant 2 heures a induit des augmentations statistiquement significatives des irritations oculaires et nasales ressenties (hommes et femmes) ainsi que des sensations d'irritation de la gorge et des voies respiratoires chez les femmes (Ernstgård *et al.*, 2002). Dans cette étude, des symptômes respiratoires objectivement mesurés par spirométrie corroborent les symptômes ressentis d'irritation respiratoire. En effet, une diminution de la capacité vitale forcée a été observée chez les femmes trois heures après la fin de l'exposition.

Chez l'animal, une exposition aiguë aux xylènes par voie respiratoire, induit une diminution du surfactant pulmonaire à partir de 300 ppm (Silverman et Schatz, 1991 cité dans ATSDR, 2007) et une diminution de 50% de la fréquence respiratoire de souris exposées 6 minutes à des concentrations comprises entre 1361 et 2 700 ppm de xylènes (De Ceauriz *et al.* 1981 ; Korsak *et al.* 1990, 1991, 1993 cités dans ATSDR, 2007).

Plusieurs hypothèses mécanistiques sous-tendant les effets pulmonaires observés, sont avancées (altération du surfactant pulmonaire, inhibition des enzymes microsomiales pulmonaires, stress oxydatif et inflammation).

Malgré la faible amplitude des effets objectifs mesurés dans l'étude de Ernstgård (2002) et les incertitudes inhérentes à l'examen spirométrique, la diminution de la capacité vitale forcée a été retenue comme effet critique au regard du *corpus* de données conséquent étayant un effet irritant des xylènes sur le tractus respiratoire.

Ainsi, le CES a décidé de retenir la diminution de la capacité vitale forcée comme effet critique, seul effet respiratoire objectivement mesuré dans le *corpus* de données humaines disponibles.

5.2 Analyse des VTR/VG existantes

En 1999, l'**OEHHA** a proposé un REL de 22 mg.m⁻³ (5 ppm) pour une exposition aiguë au xylène. Les effets critiques considérés sont des sensations d'irritation oculaire et respiratoire (Hasting *et al.*, 1994 supportée par Carpenter *et al.* (1975) et Nelson *et al.* (1943). En 2005, dans le cadre du **projet INDEX** (CE 2005) la même étude clé et le même point de départ (POD) ont été retenus pour fixer une valeur limite d'exposition aiguë (Short-term EL) au xylène de 20 mg.m⁻³ (5 ppm).

- L'effet critique (i.e. irritation oculaire et respiratoire ressentie) pour une exposition aiguë, retenu par l'OEHHA, repose sur un *corpus* conséquent de données humaines en conditions contrôlées. Les données combinées issues des études de Nelson *et al.* (1943), Carpenter *et al.* (1975) et Hastings *et al.* (1984) supportent une NOAEC de 100 ppm pendant 30 minutes et une LOAEC de 200 ppm pour des irritations des yeux, observées dans l'étude d'Hasting *et al.* (1984), du nez et de la gorge, observées dans les études de Nelson *et al.* (1943) et Carpenter *et al.* (1975). En revanche, aucun des paramètres objectivement mesurés (clignement des yeux par minutes, fréquence respiratoires) explorés dans l'étude de Hastings *et al.* (1984) n'a été affecté.
- L'OEHHA a retenu une NOAEC_{ADJ} de 50 ppm pour une exposition de 1 heure. Il convient de noter que pour un ajustement temporel de 2 heures (en adéquation avec la durée d'exposition testée dans l'étude clé retenue par l'ATSDR (Ernstgård *et al.*, 2002), une NOAEC_{ADJ} de 25 ppm serait obtenue valeur en cohérence avec la LOAEC de 50 ppm obtenue dans l'étude d'Ernstgård *et al.*, 2002.

La VTR aiguë de l'OEHHA (1999) et la VG court terme du projet INDEX (CE 2005) ne reposent que sur des symptômes subjectifs d'irritation, le CES ne retient pas ces valeurs.

En 2007, l'**ATSDR** a proposé un MRL (Minimal Risk Level) pour une exposition aiguë de 8,7 mg.m⁻³ (2 ppm). Les effets critiques considérés sont neurologiques (céphalées, « sensation d'intoxication », fatigue et sensations vertigineuses) et respiratoires (diminution de la capacité vitale forcée, difficultés respiratoires, sensation d'irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures) observés chez des volontaires dans l'étude d'Ernstgård *et al.* (2002).

- Les effets critiques (i.e. effets neurologiques et respiratoires) pour une exposition aiguë, identifiés par l'ATSDR reposent sur un *corpus* conséquent de données humaines en conditions contrôlées, rapportant de façon constante une irritation des voies respiratoires (difficultés respiratoires, inconforts au niveau du nez et de la gorge, diminution de la capacité respiratoire) et des troubles neurologiques (sensation vertigineuses, céphalées, atteintes de la mémoire à court terme, augmentation du temps de réaction) (Ernstgård *et al.*, 2002 ; Carpenter *et al.*, 1975a ; Dudek *et al.* 1990 ; Gamberale *et al.*, 1978 ; Nelson *et al.*, 1943 ; NIOSH 1981 cités dans ATSDR, 2007).
- L'ATSDR a retenu l'étude d'Ernstgård *et al.* (2002) comme étude clé car elle fournissait la LOAEC la plus faible pour les deux effets critiques identifiés (i.e. effets neurologiques et respiratoires) parmi le *corpus* de données humaines et animales disponibles. Dans cette

étude, le nombre d'individus était conséquent (56 volontaires, 28/sexe). Outre un questionnaire sur les symptômes ressentis, le protocole incluait des paramètres objectivement mesurés (spirométrie, clignement des yeux, vision des couleurs et lavage nasal). En revanche, le fait qu'une seule concentration de m-xylène (50 ppm pendant deux heures) a été testée limite la qualité de l'étude. De plus, le CES souligne que la méthodologie mise en œuvre pour l'examen spirométrique n'est pas détaillée dans la publication.

- Les effets pris en considération par l'ATSDR pour fixer la VTR aiguë sont majoritairement des symptômes neurologiques auto-estimés et d'irritation ressentie, un paramètre objectivement mesuré a été toutefois affecté par le traitement (i.e. diminution de la capacité vitale forcée). Les experts considèrent que l'effet objectivement mesuré doit être considéré comme effet critique en cohérence avec la méthodologie d'élaboration de VTR mise en œuvre à l'ANSES.
- Pour élaborer sa VTR aiguë, l'ATSDR a appliqué à la LOAEC un facteur d'incertitude de 30 (10 pour la variabilité interindividuelle et 3 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEC). Les facteurs d'incertitudes retenus par l'ATSDR sont cohérents avec la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017).

Malgré les limites précédemment mentionnées et en l'absence de nouvelle donnée appropriée à la construction d'une VTR aiguë par inhalation, le CES retient la VTR aiguë élaborée par l'ATSDR.

5.3 Proposition de VTR aiguë par voie inhalation

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	VTR
ATSDR (2007)	Diminution de la capacité vitale forcée associée à des effets ressentis d'irritation respiratoire. <i>Ernstgård et al., 2002 : étude contrôlée chez l'Homme (volontaires sains), supportée par Carpenter et al. 1975a; Dudek et al. 1990; Gamberale et al. 1978; Nelson et al. 1943; NIOSH 1981</i>	LOAEC = 50 ppm (217 mg.m ⁻³)	30 UF _H = 10 UF _{B/L} = 3	8,7 mg.m⁻³ (2 ppm)

5.4 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **moyen.**

L'appareil respiratoire est la principale cible de la toxicité des xylènes inhalés chez l'Homme pour une exposition aiguë. Un *corpus* conséquent de données humaines en conditions contrôlées supporte une association entre xylènes inhalés et la prévalence de symptômes respiratoires, notamment d'irritation pulmonaire ressentie (Ernstgård *et al.*, 2002 ; Carpenter *et al.*, 1975 ; Dudek *et al.*, 1990 ; Gamberale *et al.*, 1978, ; Nelson *et al.*, 1943 ; NIOSH, 1981 cités dans ATSDR, 2007). Ces études souvent anciennes présentent cependant des limites. Le *corpus* de données est considéré comme limité mais suffisant.

- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **moyen**.

Les données disponibles, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, fournissent des preuves concordantes qu'une exposition aiguë aux xylènes par inhalation induit une irritation du tractus respiratoire. Plusieurs hypothèses mécanistiques sous-tendant les effets pulmonaires observés, sont avancées (altération du surfactant pulmonaire, inhibition des enzymes microsomiales pulmonaires, stress oxydatif et inflammation).

Le niveau de confiance en l'effet critique retenu à savoir la diminution de la capacité vitale forcée (CVF), seul paramètre objectif disponible est toutefois limité au regard de la faible amplitude de l'effet observé et des incertitudes inhérentes à l'examen spirométrique, la diminution de la CVF a été retenue comme effet critique au regard du *corpus* de données conséquent étayant un effet irritant des xylènes sur le tractus respiratoire. Cependant, la diminution de la CVF est associée à une augmentation de l'irritation pulmonaire ressentie dans l'étude de Ernstgård *et al.* (2002) et corroborée par un *corpus* de données conséquent étayant un effet irritant des xylènes sur le tractus respiratoire.

- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **faible**.

Ernstgård *et al.* (2002) est une étude d'exposition contrôlée chez 56 volontaires (28/sexe) dont le protocole incluait des paramètres objectivement mesurés (spirométrie, du clignement des yeux, vision des couleurs et lavage nasal). Cependant, la méthodologie mise en œuvre pour l'examen spirométrique n'est pas détaillée dans la publication et une seule concentration de m-xylène a été testée. Parmi le *corpus* de données rapportant un effet irritant des xylènes sur le tractus respiratoire, s'agissant de la seule étude montrant une modification d'un paramètre objectivement mesuré, l'étude d'Ernstgård *et al.* (2002) a toutefois été retenue.

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **faible**.

Une seule concentration a été testée. La dose critique est une LOAEC.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc moyen/faible.

6 Proposition de VTR chronique par inhalation

6.1 Choix de l'effet critique

Suite à une exposition chronique par inhalation, le système nerveux constitue l'organe cible des xylènes aussi bien chez l'Homme que chez l'animal.

A l'instar d'autres solvants, en milieu professionnel l'effet toxique chronique majeur des xylènes est le syndrome psycho-organique qui associe des troubles de la mémoire et de la concentration, une insomnie, une diminution des performances intellectuelles et des troubles de la personnalité (INRS, 2009). Alors que l'exposition professionnelle chronique à un mélange de solvants est associée à des effets neurologiques, les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation avec une exposition chronique aux xylènes seuls en raison d'expositions concomitantes à d'autres solvants et de divers problèmes méthodologiques.

Chez l'animal, les résultats obtenus dans les études expérimentales montrent des effets neurocomportementaux chez l'adulte (50-100 ppm) et neurodéveloppementaux chez le jeune (500 ppm). A des concentrations plus élevées, les xylènes, notamment l'isomère para-xylène sont également ototoxiques.

Dans la seule étude chronique par inhalation disponible, les effets potentiels sur le système nerveux n'ont pas été investigués. En revanche, plusieurs études subchroniques ont mis en évidence la neurotoxicité du m-xylène chez le rat (Korsak *et al.*, 1992, 1994 ; Gralewicz *et al.*, 1995 ; Gralewicz et Wiaderna, 2001).

Dans l'étude de Korsak *et al.* (1994), deux paramètres neurologiques ont été altérés dans les groupes traités :

- augmentation de la sensibilité à la douleur thermique (diminution statistiquement significative du temps de latence au test de la plaque chaude à 50 et 100 ppm),
- diminution de la coordination motrice (augmentation statistiquement significative du pourcentage d'échecs au test du rotarod à 100 ppm)

Outre le fait que le test de la plaque chaude soit critiquable d'un point de vue éthique et puisse présenter des biais expérimentaux, l'augmentation de la sensibilité à la douleur thermique semble contre-intuitive au regard des propriétés narcotiques et anesthésiantes du xylène. De plus, dans une seconde étude (Gralewicz et Wiaderna, 2001), le test de la plaque chaude n'a pas mis en évidence d'augmentation de la réponse à la douleur induite par la chaleur. Toutefois, les objectifs de ce test étaient différents de ceux de l'étude de Korsak *et al.* (1994) (i.e. modulation par un stress de la réponse à la douleur induite par la chaleur *versus* réponse à la douleur induite par la chaleur) ainsi que la durée d'exposition et la durée entre l'arrêt de l'exposition et la réalisation du test, ce qui limite une comparaison directe des résultats obtenus dans les deux études.

Le test du rotarod peut également présenter des biais expérimentaux et il est préférable de le compléter avec d'autres tests proposés dans les batteries de tests comportementaux pour évaluer la motricité. Cependant, des résultats convergents ont été observés dans une autre étude :

diminution des performances dans le test de rotarod et de l'activité motrice à 100 ppm pendant 6 mois et à 1000 ppm pendant 3 mois (Korsak *et al.*, 1992). Une altération des performances au test du rotarod est également rapportée pour une exposition aiguë (Korsak *et al.*, 1989, 1990, 1993 cités dans ATSDR, 2007) et de façon non significative après une exposition *in utero* (Haas *et al.*, 1995).

Ainsi, le CES a décidé de retenir la diminution de la coordination motrice mise en évidence dans le test du rotarod comme effet critique.

6.2 Analyse des VTR/VG existantes

En 2007, l'ATSDR a proposé un MRL pour une exposition chronique (365 jours ou plus) de 0,2 mg.m⁻³ (0,05 ppm). Les effets critiques considérés sont des effets neurologiques (anxiété, sensation de perte de mémoire, sensation de flottement), respiratoires (sensations d'irritation nasale et de la gorge) et oculaire (sensation d'irritation) observés chez des travailleurs dans l'étude de Uchida *et al.* (1993).

L'OEHHA (2000) et le projet INDEX (CE 2005) ont sélectionné la même étude comme étude clé.

- L'étude d'Uchida *et al.* (1993) prend en considération une durée d'exposition chronique (moyenne de 7 ans), inclut des mesures d'exposition, une comparaison à un groupe témoin et une taille des effectifs (175 exposés, 241 contrôles) acceptable. Cependant, l'exposition au xylène représentait 70 % de l'exposition totale (exprimée en ppm) chez les travailleurs exposés, la concentration en xylène était de 14 ppm, celle du toluène et de l'éthylbenzène de 1,2 et 3,4 ppm, respectivement. La coexposition à d'autres substances limite de fait, l'imputation des effets observés au xylène seul.
- Une autre limite majeure de cette étude provient du fait que les effets neurotoxiques ou respiratoires ont été relevés par questionnaire (subjectifs). L'étude d'Uchida ne permet pas d'associer un effet neurologique objectivement mesuré à une exposition correctement caractérisée au xylène.

Les VTR chroniques de l'ATSDR (2007), l'OEHHA (2000) et la VG chronique du projet INDEX (CE 2005) ne reposant que sur des symptômes subjectifs, le CES ne retient aucune de ces valeurs.

En 1997, l'OMS a proposé une valeur guide pour protéger la population générale de 0,87 mg.m⁻³ (0,2 ppm) pour une exposition chronique par inhalation au xylène issue d'une série de documents EHC (Environmental Health Criteria) produits dans le cadre du programme IPCS. L'effet critique retenu par l'OMS pour construire cette valeur est un effet neurodéveloppemental : diminution statistiquement significative des performances au test du rotarod chez les rats exposés *in utero* (Hass et Jakobsen, 1993). Le RIVM (2001) a retenu la même VTR chronique.

- L'étude de Hass et Jakobsen (1993) présente les limites méthodologiques conséquentes : une seule concentration a été testée, pour la phase postnatale seules 12 mères par groupe

ont été sélectionnées. Enfin comme mentionné par les auteurs, le test du rotarod n'a pas été réalisé en aveugle ni le même jour.

- Dans une étude ultérieure (concentrations testées 0 et 500 ppm de xylène technique) de cette même équipe (Hass *et al.*, 1995), les performances dans le test de rotarod (réalisé en aveugle et le même jour) des animaux exposés au xylène ne différaient pas significativement de celles des contrôles.

Pour les raisons susmentionnées, le CES ne retient pas la valeur fixée par l'OMS (1997) et le RIVM (2001).

En 2003, l'US EPA a proposé comme valeur limite, une RfC (Reference Concentration) de $0,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,03 ppm) pour des expositions chroniques par inhalation au xylène. Cette valeur s'appuie sur l'étude de Korsak *et al.* (1994) avec comme effet critique un effet neurologique (altération de coordination motrice). L'UBA (2015) a sélectionné la même étude comme étude clé et le même effet critique pour l'élaboration de sa valeur guide.

- En l'absence de donnée humaine appropriée et d'étude chronique chez l'animal, le choix de l'étude clé et de ses études connexes par l'US EPA et UBA semble justifiée. L'étude de Korsak *et al.* (1994) est considérée de bonne qualité : taille des effectifs (12 animaux/groupe testé et 24 témoins) satisfaisante pour une étude subchronique, les effets neurologiques ont été mesurés à l'aide de tests objectifs, et la toxicité générale a correctement été investiguée.
- L'US EPA a considéré que la sensibilité à la douleur thermique ne devait pas être retenue comme effet critique au regard de résultats divergents obtenus pour ce même paramètre dans l'étude de Galewicz et Wiaderna (2001). L'US EPA a retenu l'altération de la coordination motrice comme effet critique et fixé une NOAEC de 50 ppm comme point de départ. **Le CES retient le même effet critique que l'US EPA au regard des résultats convergents pour ce test dans le *corpus* de données disponibles.**
- L'ajustement temporel pour extrapoler la durée de l'exposition utilisée dans l'étude de Korsak *et al.* (1994) à une exposition continue ($\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 217 \text{ mg.m}^{-3} \times 6 \text{ h}/24\text{h} \times 5 \text{ j}/7\text{j} = 38,75 \text{ mg.m}^{-3}$) et l'ajustement allométrique pour établir une $\text{NOAEC}_{\text{HEC}}$ mis en œuvre par l'US EPA sont cohérents avec la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017).
- Pour élaborer sa VTR chronique, l'US EPA a appliqué à la $\text{NOAEC}_{\text{HEC}}$, un facteur d'incertitude de 300 (3 pour tenir compte de la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèces, 10 pour la variabilité interindividuelle, 3 pour prendre en considération la transposition subchronique à chronique et 3 pour tenir compte du manque de données explorant la toxicité chronique du xylène). Les facteurs d'incertitude retenus par l'US EPA sont cohérents avec méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, 2017), il convient toutefois de noter que la valeur de 300 est une valeur arrondie de 270.

Malgré les limites précédemment mentionnées et en l'absence de nouvelle donnée appropriée à la construction d'une VTR chronique par inhalation, le CES retient la VTR chronique élaborée par l'US EPA.

6.3 Proposition de VTR chronique par voie inhalation

Organisme (année)	Effet critique Étude source	Dose critique	UF	VTR
US EPA (2003)	Altération de la coordination motrice (test du rotarod) <i>Korsak et al., 1994 étude de 90 jours chez le rat par inhalation corps entier, 6h/j, 5j/sem supportée par (Korsak et al., 1992, Gralewicz et al., 1995, Gralewicz et Wiaderna 2001).</i>	NOAEC = 217 mg.m ⁻³ (50 ppm) <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 38,75 mg.m ⁻³ <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 38,75 mg.m ⁻³	300 UF _{A-TD} = 3 UF _H = 10 UF _S = 3 UF _D = 3	0,1 mg.m⁻³ (0,03 ppm)

6.4 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **moyen**.

Un *corpus* de données conséquent étaye le fait que le système nerveux central soit la cible principale chez l'Homme et l'animal. Cependant, dans la seule étude chronique disponible chez le rat, les effets potentiels sur le système nerveux n'ont pas été investigés. En revanche, plusieurs études subchroniques investiguant la neurotoxicité du m-xylène chez le rat sont disponibles (Korsak *et al.* 1992, 1994 ; Gralewicz *et al.* 1995 ; Gralewicz et Wiaderna 2001).

- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **faible**.

L'altération de la coordination motrice objectivée par une augmentation du pourcentage d'échecs au test du rotarod a été observée de façon convergente dans le *corpus* de données disponibles. Cependant, le test du rotarod peut présenter des biais expérimentaux.

Parmi les hypothèses mécanistiques sous-tendant les effets neurologiques observés, le caractère lipophile des xylènes serait à l'origine de modifications de la structure et de l'intégrité de la membrane cellulaire susceptibles d'affecter les propriétés fonctionnelles de la membrane dans son rôle de barrière ou dans la transduction d'énergie. D'autres auteurs suggèrent que des métabolites réactifs résultant de l'oxydation du xylène par les enzymes microsomaux seraient responsables des effets toxiques du xylène sur les cellules du système nerveux.

- Niveau de confiance dans le choix de l'étude clé : **fort**.

L'étude animale subchronique Korsak *et al.* (1994) est considérée de bonne qualité.

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **moyen**.

Il s'agit d'une NOAEC. Les données ne permettent pas le calcul d'une BMC. Le choix de cette dose critique associée aux effets neurotoxiques est soutenue par les doses du même ordre de grandeur retrouvées dans les autres études animales.

Selon la méthodologie d'élaboration de VTR mise en œuvre à l'ANSES, un même poids est attribué à chacun des critères, à l'exception du critère « choix de l'effet critique », auquel est attribué un poids double.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc moyen/faible.

7 Conclusions du CES

Des VTR aiguë et chronique par voie respiratoire par inhalation sont proposées pour les xylènes. Un niveau de confiance moyen/faible a été attribué à ces deux VTR.

La nature de la VTR (aiguë, subchronique, chronique) est déterminée en partie par la durée d'exposition des études toxicologiques mais également par les besoins en évaluation de risques sanitaires. Pour rappel, dans le cadre des VTR et en lien avec les scénarios généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- Pour les expositions aiguës, de 1 à 14 jours ;
- Pour les expositions subchroniques, de 15 à 364 jours ;
- Pour les expositions chroniques, à partir de 365 jours.

Tableau 17 : VTR par voie respiratoire pour les xylènes

Type de VTR	Organisme (année)	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
VTR aiguë	ATSDR (2007)	Effets respiratoires diminution de la capacité vitale forcée associée à des effets ressentis d'irritation respiratoire. <i>Ernstgård et al., 2002 : étude contrôlée chez l'Homme (volontaires sains)</i>	LOAEC = 50 ppm (217 mg.m ⁻³)	30 UF _H = 10 UF _{B/L} = 3	8,7 mg.m⁻³ (2 ppm) Niveau de confiance moyen/faible
VTR chronique	US EPA (2003)	Effets neurologiques Altération de la coordination motrice (test du rotarod) <i>Korsak et al., 1994 étude de 90 jours chez le rat par inhalation corps entier, 6h/j, 5j/sem</i>	NOAEC = 217 mg.m⁻³ (50 ppm) <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 38,75 mg.m ⁻³ <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 38,75 mg.m ⁻³	300 UF _{A-TD} = 3 UF _H = 10 UF _S = 3 UF _D = 3	0,1 mg.m⁻³ (0,03 ppm) Niveau de confiance moyen/faible

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 02/07/2020.

Signature :

Maisons-Alfort, le _____,

Au nom des experts du CES
« Valeurs sanitaires de référence »,

F Michiels
Président du CES

8 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : 01/11/2019

Anses. (2013). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Valeur toxicologique de référence par voie respiratoire pour le benzène. Novembre 2013. Maisons-Alfort, 106 p.

Anses. (2016). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de VTR aiguë et chronique par voie respiratoire pour l'éthylbenzène. Octobre 2016. Maisons-Alfort, 118 p.

Anses. (2017). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de VTR aiguë et chronique par voie respiratoire pour le toluène (CAS n°108-88-3). Juin 2017. Maisons-Alfort, 62 p.

Anses. (2017). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration de VTR de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Juin 2017. Maisons-Alfort, 186 p.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf>

Armenta-Reséndiz M, Ríos-Leal E, Rivera-García MT, López-Rubalcava C, Cruz SL. (2019). Structure-activity study of acute neurobehavioral effects of cyclohexane, benzene, m-xylene, and toluene in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 376, 38-45.

ATSDR. (2007). Toxicological profile for xylene. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. August 2007. Atlanta, Georgie. 496p
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp71.pdf>

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes (2015). Richtwerte für Dimethylbenzole in der Innenraumluft : Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte [Indoor air guide values for dimethylbenzene: Communication from the Committee on Indoor air guide values]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 58(11-12), 1378–1389.

Blanc-Lapierre, A., Sauvé, J. F., & Parent, M. E. (2018). Occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene and risk of prostate cancer in a population-based study. *Occupational and environmental medicine*, 75(8), 562–572.

Bolden, A. L., Kwiatkowski, C. F., & Colborn, T. (2015). New Look at BTEX: Are Ambient Levels a Problem?. *Environmental science & technology*, 49(9), 5261–5276.

Canha, N., Mandin, C., Ramalho, O., Wyart, G., Ribéron, J., Dassonville, C., Hänninen, O., Almeida, S. M., & Derbez, M. (2016). Assessment of ventilation and indoor air pollutants in nursery and elementary schools in France. *Indoor air*, 26(3), 350–365.

CE. (2005). Commission Européenne. Joint Research Centre. Critical appraisal of the setting and implementation of indoor exposure limits in the EU. The INDEX project. Final Report January 2005. 338 pages.

Cipolla, M., Bruzzone, M., Stagnaro, E., Ceppi, M., Izzotti, A., Culotta, C., & Piccardo, M. T. (2016). Health Issues of Primary School Students Residing in Proximity of an Oil Terminal with Environmental Exposure to Volatile Organic Compounds. *BioMed research international*, 2016, 4574138.

CIRC. (1999). Xylenes. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Lyon: CIRC, 1797 p.

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/index.php>

de Aquino, T., Zenkner, F. F., Ellwanger, J. H., Prá, D., & Rieger, A. (2016). DNA damage and cytotoxicity in pathology laboratory technicians exposed to organic solvents. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 88(1), 227–236.

Dellefratte, K., Stingone, J. A., & Claudio, L. (2019). Combined association of BTEX and material hardship on ADHD-suggestive behaviours among a nationally representative sample of US children. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 33(6), 482–489.

De Roos, A. J., Spinelli, J., Brown, E. B., Atanackovic, D., Baris, D., Bernstein, L., Bhatti, P., Camp, N. J., Chiu, B. C., Clavel, J., Cozen, W., De Sanjosé, S., Dosman, J. A., Hofmann, J. N., McLaughlin, J. R., Miligi, L., Monnereau, A., Orsi, L., Purdue, M. P., Schinasi, L. H., ... Cocco, P. (2018). Pooled study of occupational exposure to aromatic hydrocarbon solvents and risk of multiple myeloma. *Occupational and environmental medicine*, 75(11), 798–806.

Desrosiers, T. A., Lawson, C. C., Meyer, R. E., Stewart, P. A., Waters, M. A., Correa, A., Olshan, A. F., & National Birth Defects Prevention Study (2015). Assessed occupational exposure to chlorinated, aromatic and Stoddard solvents during pregnancy and risk of fetal growth restriction. *Occupational and environmental medicine*, 72(8), 587–593.

ECHA. m-xylene <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.003.252>

ECHA. o-xylene <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.002.203>

ECHA. p-xylene <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.003.088>

ECHA. Technical xylene (CAS No: 1330-20-7).

<https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.014.124>

ECHA. (2013). m-xylene. Justification for the selection of a candidate CoRAP substance. March 2013. Germany. 6 p.

<https://echa.europa.eu/documents/10162/4ca2823d-a49d-ab6a-5b1b-c488a27f5d7a>

ECHA. (2013). o-xylene. Justification for the selection of a candidate CoRAP substance. March 2013. Germany. 6 p.

<https://echa.europa.eu/documents/10162/4270504e-dee4-ff3b-bf09-0ce6b367a879>

ECHA. (2013). p-xylene. Justification for the selection of a candidate CoRAP substance. March 2013. Germany. 6 p.

<https://echa.europa.eu/documents/10162/beefdc45-d345-6d87-9929-bb4ef36eda9c>

ECHA. (2013). Technical xylene (CAS No: 1330-20-7). Justification for the selection of a candidate CoRAP substance. March 2013. Germany. 7 p.

<https://echa.europa.eu/documents/10162/2ce48a7e-0192-8330-b039-ea4661b7ed8a>

- ECHA. (2019). m-xylene. DECISION ON A COMPLIANCE CHECK. February 2019. Helsinki, Finland.13 p.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/57ca8e55-5368-a804-f3e5-f2fa2231ecb7>
- ECHA. (2019). o-xylene. DECISION ON A COMPLIANCE CHECK. February 2019. Helsinki, Finland.13 p.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/71facdf-5051-f6b0-5526-29a0c6c789c3>
- ECHA. (2019). p-xylene. DECISION ON A COMPLIANCE CHECK. February 2019. Helsinki, Finland.11 p.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/13fa3a4c-3d9c-6ed9-8c76-c203bfd49c7b>
- ECHA. (2020). Technical xylene (CAS No: 1330-20-7). DECISION ON A COMPLIANCE CHECK. April 2020. Helsinki, Finland.11 p.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/7b4db345-0957-cdda-6804-00c35c31126a>
- Ernstgård, L., Gullstrand, E., Löf, A., & Johanson, G. (2002). Are women more sensitive than men to 2-propanol and m-xylene vapours?. *Occupational and environmental medicine*, 59(11), 759–767.
- Everson, F., De Boever, P., Nawrot, T. S., Goswami, N., Mthethwa, M., Webster, I., Martens, D. S., Mashele, N., Charania, S., Kamau, F., & Strijdom, H. (2019). Personal NO₂ and Volatile Organic Compounds Exposure Levels are Associated with Markers of Cardiovascular Risk in Women in the Cape Town Region of South Africa. *International journal of environmental research and public health*, 16(13), 2284.
- Franck, U., Weller, A., Röder, S. W., Herberth, G., Junge, K. M., Kohajda, T., von Bergen, M., Rolle-Kampczyk, U., Diez, U., Borte, M., Lehmann, I., & LiNA Study Group (2014). Prenatal VOC exposure and redecoration are related to wheezing in early infancy. *Environment international*, 73, 393–401.
- Fuente, A., McPherson, B., & Cardemil, F. (2013). Xylene-induced auditory dysfunction in humans. *Ear and hearing*, 34(5), 651–660.
- Gagnaire, F., Marignac, B., Langlais, C., & Bonnet, P. (2001). Ototoxicity in rats exposed to ortho-, meta- and para-xylene vapours for 13 weeks. *Pharmacology & toxicology*, 89(1), 6–14.
- Gagnaire, F., Langlais, C., Grossman, S., & Wild, P. (2006). Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and to two technical xylene vapours for 13 weeks. *Archives of Toxicology*, 81(2):127-143.
- Gralewicz, S., Wiaderna, D., & Tomas, T. (1995). Development of spontaneous, age-related nonconvulsive seizure electrocortical activity and radial-maze learning after exposure to m-xylene in rats. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 8(4), 347–360.
- Gralewicz, S., & Wiaderna, D. (2001). Behavioral effects following subacute inhalation exposure to m-xylene or trimethylbenzene in the rat: a comparative study. *Neurotoxicology*, 22(1), 79–89.

- Hall, C., Heck, J. E., Ritz, B., Cockburn, M., Escobedo, L. A., & von Ehrenstein, O. S. (2019). Prenatal Exposure to Air Toxics and Malignant Germ Cell Tumors in Young Children. *Journal of occupational and environmental medicine*, 61(6), 529–534.
- Hass, U., & Jakobsen, B. M. (1993). Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: a teratogenicity and postnatal study. *Pharmacology & toxicology*, 73(1), 20–23.
- Hass, U., Lund, S. P., Simonsen, L., & Fries, A. S. (1995). Effects of prenatal exposure to xylene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicology and teratology*, 17(3), 341–349.
- Hass, U., Lund, S. P., & Simonsen, L. (1997). Long-lasting neurobehavioral effects of prenatal exposure to xylene in rats. *Neurotoxicology*, 18(2), 547–551.
- Hastings, L., Cooper, G.P., & Burg, W. (1986). Human sensory response to selected petroleum hydrocarbons. In: MacFarland, H.N., Holdsworth, C.E., MacGregor, J.A., *et al.* eds. Advances in modern environmental toxicology. Vol. 6. Applied toxicology of petroleum hydrocarbons. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishers, 255-270.
- Heck, J. E., Park, A. S., Qiu, J., Cockburn, M., & Ritz, B. (2014). Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *International journal of hygiene and environmental health*, 217(6), 662–668.
- Heck, J. E., Park, A. S., Qiu, J., Cockburn, M., & Ritz, B. (2015). Retinoblastoma and ambient exposure to air toxics in the perinatal period. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 25(2), 182–186.
- Hong, S. G., Hwang, Y. H., Mun, S. K., Kim, S. J., Jang, H. Y., Kim, H., Paik, M. J., & Yee, S. T. (2019). Role of Th2 cytokines on the onset of asthma induced by meta-xylene in mice. *Environmental toxicology*, 34(10), 1121–1128.
- Hughes, H., & Hunting, K. L. (2013). Evaluation of the effects of exposure to organic solvents and hazardous noise among US Air Force Reserve personnel. *Noise & health*, 15(67), 379–387.
- INERIS. (2006). Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques o-, m-, p-xylènes et leurs mélanges. Verneuil-en-Halatte : INERIS, 80 p.
- INERIS. (2006). Données technico-économiques sur les substances chimiques en France. Xylène. Verneuil-en-Halatte : INERIS, 27 p.
- INRS. (2009). Xylènes. Fiche toxicologique n°77. Paris : INRS, 10 p.
- Juárez-Pérez, C. A., Torres-Valenzuela, A., Haro-García, L. C., Borja-Aburto, V. H., & Aguilar-Madrid, G. (2014). Ototoxicity effects of low exposure to solvent mixture among paint manufacturing workers. *International journal of audiology*, 53(6), 370–376.
- Korsak, Z., Sokal, J. A., & Górný, R. (1992). Toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals. III. Subchronic inhalation study. *Polish journal of occupational medicine and environmental health*, 5(1), 27–33.
- Korsak, Z., Wiśniewska-Knypl, J., & Swiercz, R. (1994). Toxic effects of subchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 7(2), 155–166.

- Lee, E. H., Paek, D., Kho, Y. L., Choi, K., & Chae, H. J. (2013). Color vision impairments among shipyard workers exposed to mixed organic solvents, especially xylene. *Neurotoxicology and teratology*, 37, 39–43.
- Madureira, J., Paciência, I., Rufo, J., Ramos, E., Barros, H., Teixeira, J. Paulo, & de Oliveira Fernandes, E. (2015). Indoor air quality in schools and its relationship with children's respiratory symptoms. *Atmospheric environment*, 118, 145-156.
- Maguin, K., Lataye, R., Campo, P., Cossec, B., Burgart, M., & Waniusiow, D. (2006). Ototoxicity of the three xylene isomers in the rat. *Neurotoxicology and teratology*, 28(6), 648–656.
- Männistö, T., Mendola, P., Laughon Grantz, K., Leishear, K., Sundaram, R., Sherman, S., Ying, Q., & Liu, D. (2015). Acute and recent air pollution exposure and cardiovascular events at labour and delivery. *Heart (British Cardiac Society)*, 101(18), 1491–1498.
- Marchand, A., Aranda-Rodriguez, R., Tardif, R., Nong, A., & Haddad, S. (2015). Human inhalation exposures to toluene, ethylbenzene, and m-xylene and physiologically based pharmacokinetic modeling of exposure biomarkers in exhaled air, blood, and urine. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 144(2), 414–424.
- Marie, I., Gehanno, J. F., Bubenheim, M., Duval-Modeste, A. B., Joly, P., Dominique, S., Bravard, P., Noël, D., Cailleux, A. F., Weber, J., Lagoutte, P., Benichou, J., & Levesque, H. (2014). Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmunity reviews*, 13(2), 151–156.
- McCanlies, E. C., Fekedulegn, D., Mnatsakanova, A., Burchfiel, C. M., Sanderson, W. T., Charles, L. E., & Hertz-Picciotto, I. (2012). Parental occupational exposures and autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(11), 2323–2334.
- Mendola, P., Wallace, M., Liu, D., Robledo, C., Männistö, T., & Grantz, K. L. (2016). Air pollution exposure and preeclampsia among US women with and without asthma. *Environmental research*, 148, 248–255.
- Metwally, F. M., Aziz, H. M., Mahdy-Abdallah, H., ElGelil, K. S., & El-Tahlawy, E. M. (2012). Effect of combined occupational exposure to noise and organic solvents on hearing. *Toxicology and industrial health*, 28(10), 901–907.
- Norbäck, D., Hashim, J. H., Hashim, Z., & Ali, F. (2017). Volatile organic compounds (VOC), formaldehyde and nitrogen dioxide (NO₂) in schools in Johor Bahru, Malaysia: Associations with rhinitis, ocular, throat and dermal symptoms, headache and fatigue. *The Science of the total environment*, 592, 153–160.
- National Toxicology Program (1986). NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Xylenes (Mixed) (60% m-Xylene, 14% p-Xylene, 9% o-Xylene, and 17% Ethylbenzene) (CAS No. 1330-20-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *National Toxicology Program technical report series*, 327, 1–160.
- OEHHA. (2008). Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D.2 Acute RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999).Xylenes, last revision 1999. Oakland, California. 310 p.

<https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixd2final.pdf>

OEHHA. (2008). Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D.3 Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). Xylenes, last revision 2000. Oakland, California. 619 p.

<https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixd3final.pdf>

OEHHA. (2012). EVIDENCE ON THE DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICITY OF Xylene. September 2012. Oakland, California. 168 p.

<https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/chemicals/092812xylenehid.pdf>

OQAI. (2006). Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français, Rapport final référencé DDD/SB- 2006-57, Kirchner S., Arenes J-F., Cochet C. et al. ; Novembre 2006 – 165 pages

Pryor, G. T., Rebert, C. S., & Howd, R. A. (1987). Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylenes and styrene. *Journal of applied toxicology* : JAT, 7(1), 55–61.

Ramakrishnan, A., Lupo, P. J., Agopian, A. J., Linder, S. H., Stock, T. H., Langlois, P. H., & Craft, E. (2013). Evaluating the effects of maternal exposure to benzene, toluene, ethyl benzene, and xylene on oral clefts among offspring in Texas: 1999-2008. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 97(8), 532–537.

RIVM. (2001). Re-Evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025. March 2001. Bilthoven, Netherlands. 297 p.

<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

Saillenfait, A. M., Gallissot, F., Morel, G., & Bonnet, P. (2003). Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 41(3), 415–429.

Salimi, A., Talatappe, B. S., & Pourahmad, J. (2017). Xylene Induces Oxidative Stress and Mitochondria Damage in Isolated Human Lymphocytes. *Toxicological research*, 33(3), 233–238.

Staudt, A. M., Whitworth, K. W., Chien, L. C., Whitehead, L. W., & Gimeno Ruiz de Porras, D. (2019). Association of organic solvents and occupational noise on hearing loss and tinnitus among adults in the U.S., 1999-2004. *International archives of occupational and environmental health*, 92(3), 403–413.

Stingone, J. A., McVeigh, K. H., & Claudio, L. (2017). Early-life exposure to air pollution and greater use of academic support services in childhood: a population-based cohort study of urban children. *Environmental health : a global access science source*, 16(1), 2.

Talbott, E. O., Marshall, L. P., Rager, J. R., Arena, V. C., Sharma, R. K., & Stacy, S. L. (2015). Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: the results of a population based case-control study in southwestern Pennsylvania. *Environmental health : a global access science source*, 14, 80.

UBA (Umweltbundesamt - agence fédérale pour l'environnement) (2016) Présentation des activités du comité allemand sur les valeurs guides intérieures

<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>

Uchida, Y., Nakatsuka, H., Ukai, H., Watanabe, T., Liu, Y. T., Huang, M. Y., Wang, Y. L., Zhu, F. Z., Yin, H., & Ikeda, M. (1993). Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylenes. *International archives of occupational and environmental health*, 64(8), 597–605.

Unlu, I., Kesici, G. G., Basturk, A., Kos, M., & Yilmaz, O. H. (2014). A comparison of the effects of solvent and noise exposure on hearing, together and separately. *Noise & health*, 16(73), 410–415.

US EPA. (2003). TOXICOLOGICAL REVIEW OF XYLENES. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington D.C., USA. 113 p.

von Ehrenstein, O. S., Aralis, H., Cockburn, M., & Ritz, B. (2014). In utero exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 25(6), 851–858.

Warden, H., Richardson, H., Richardson, L., Siemiatycki, J., & Ho, V. (2018). Associations between occupational exposure to benzene, toluene and xylene and risk of lung cancer in Montréal. *Occupational and environmental medicine*, 75(10), 696–702.

Wathier, L., Venet, T., Thomas, A., Nunge, H., Bonfanti, E., Cosnier, F., Parietti-Winkler, C., Campo, P., Tsan, P., Bouguet-Bonnet, S., & Gansmüller, A. (2016). Membrane fluidity does not explain how solvents act on the middle-ear reflex. *Neurotoxicology*, 57, 13–21.

Wathier, L., Venet, T., Wathier, Bonfanti, E., Nunge, H., Cosnier, F., Parietti-Winkler, C., Campo, P., & Pouyatos, B. (2019). Measuring the middle-ear reflex: A quantitative method to assess effects of industrial solvents on central auditory pathways. *NeuroToxicology*, 74, 58-66.

Yousefian, F., Mahvi, A. H., Yunesian, M., Hassanvand, M. S., Kashani, H., & Amini, H. (2018). Long-term exposure to ambient air pollution and autism spectrum disorder in children: A case-control study in Tehran, Iran. *The Science of the total environment*, 643, 1216–1222.

Zhao, Q., Li, Y., Chai, X., Xu, L., Zhang, L., Ning, P., Huang, J., & Tian, S. (2019). Interaction of inhalable volatile organic compounds and pulmonary surfactant: Potential hazards of VOCs exposure to lung. *Journal of hazardous materials*, 369, 512–520.

Zhuang, X., Ni, A., Liao, L., Guo, Y., Dai, W., Jiang, Y., Zhou, H., Hu, X., Du, Z., Wang, X., & Liao, X. (2018). Environment-wide association study to identify novel factors associated with peripheral arterial disease: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2004). *Atherosclerosis*, 269, 172–177.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



MINISTÈRE DE LA TRANSITION ÉCOLOGIQUE ET SOLIDAIRE
MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA PRÉVENTION
DES RISQUES
Service des risques technologiques
Sous-direction des risques chroniques et du pilotage
Christian Vincq
☎ : 01 40 81 92 13
christian.vincq@developpement-durable.gouv.fr
N° 123

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
Sous-direction de la prévention des risques
liés à l'environnement et à l'alimentation
Delphine Girard
☎ : 01.40.56. 63.40
delphine.girard@sante.gouv.fr
N° 122

Paris, le

Le Directeur général de la prévention des
risques
Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur général de l'Agence
nationale de sécurité sanitaire de
l'alimentation, de l'environnement et du
travail (Anses)
14 Rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex

OBJET : Demande d'avis relatif à la pertinence d'évaluer un potentiel risque cumulé pour les
substances toluène, xylène et benzène

PJ : Rapport technique phase 3 –Diagnostic des sols sur les lieux accueillant des enfants et
adolescents - Groupe scolaire Madrague de Montredon – Marseille (13), ERG Environnement
2016

Monsieur le Directeur général,

Dans le cadre de la gestion sanitaire des sites et sols pollués, les services de l'Etat et les
ARS sont régulièrement confrontés à la problématique de l'évaluation des risques pour la santé
des populations exposées à plusieurs polluants. La question d'un potentiel effet cocktail des
substances chimiques identifiées est en effet régulièrement soulevée par les riverains, les
associations ou encore les élus, mais ces services manquent d'outils pour y apporter une réponse
objective.

14, AVENUE DUQUESNE – 75350 PARIS 07 SP
TÉLÉPHONE : 01 40 56 60 00

L'ARS Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) a interpellé la Direction générale de la santé au sujet d'une situation particulière concernant l'exposition à un mélange gazeux de toluène, xylène, et benzène au sein d'un groupe scolaire situé à Marseille, à proximité d'un ancien site industriel. L'établissement dont il est question a fait l'objet d'un diagnostic environnemental dans le cadre de la démarche nationale d'identification des établissements accueillant les enfants et les adolescents construits sur des sites potentiellement pollués. Bien que les concentrations mesurées pour les polluants pris individuellement soient toutes inférieures aux Valeurs Guide de l'Air Intérieur (VGAI) et/ou Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) chroniques, l'ARS PACA s'interroge sur un éventuel effet cocktail de ces trois substances chimiques, auxquelles est notamment exposé une population sensible (enfants), et sur la manière d'appréhender les très faibles doses.

Le rapport du diagnostic environnemental réalisé dans le groupe scolaire est joint à ce courrier.

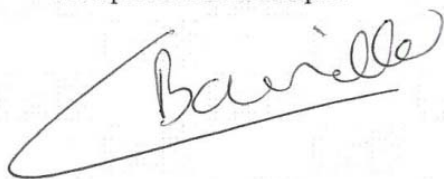
Je souhaiterais obtenir votre position sur un potentiel effet cocktail pour le mélange toluène, xylène et benzène, et plus particulièrement la réponse aux questions suivantes :

- Est-il pertinent d'évaluer les potentiels effets cumulés du mélange toluène - xylène - benzène ? Les organes cibles des substances et les pathologies induites sont-elles identiques ou comparables ? Existe-t-il d'éventuelles interactions synergiques ou antagonistes ?
- Le cas échéant, quel est l'effet cumulé sur la santé d'un mélange toluène - xylène - benzène ?
- Est-il pertinent et possible de construire une VTR pour ce mélange ?

Nous vous remercions de bien vouloir nous transmettre votre position d'ici le mois de juin 2019.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Directeur général, l'expression de nos salutations distinguées.

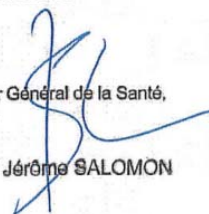
Le Directeur général
de la prévention des risques



Le Directeur général
de la santé

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Jérôme SALOMON



Annexe 2 : Recherche bibliographique complémentaire sur la période

Date de la recherche bibliographique : 01/01/2012 à 01/11/2019

Xylène

Exposure / Inhal* / Stud* / Long-term / Acute / Chronic / Subchronic

Effect* / sensitivity / health / mortality / susceptibility / toxic*

Etudes chez l'Homme

Man / Human / Occupation* / Workers

Etudes chez l'animal

Mice / mouse / rat / rabbit

Requête SCOPUS

Novembre 2019

TITLE-ABS-KEY (xylene AND (exposure OR inhal* OR stud* OR long-term OR acute OR chronic OR subchronic OR effect* OR sensitivity OR health OR mortality OR susceptibilit OR toxic*) AND (man OR human OR child* OR occupation* OR workers OR mice OR rat OR rabbit)) AND DOCTYPE (ar OR re) AND PUBYEAR > 2011 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

1381 résultats (novembre 2019)

Requête PUBMED

((("xylene"[Supplementary Concept] OR "xylene"[All Fields]) AND ("health"[MeSH Terms] OR "health"[All Fields])) AND (("2012/01/01"[PDAT]: "2019/11/24"[PDAT]) AND English[lang] AND (cancer[sb] OR tox[sb] OR cam[sb])))

335 résultats (novembre 2019) dont 91 sans doublons

A partir de ces 1472 résultats et sur la base du titre et de l'abstract, 39 articles potentiellement pertinents ont été identifiés.

Annexe 3 : Evaluation des études

Evaluation de Fuente *et al.* (2013)

Méthodologie :

Echantillonnage

60 travailleurs divisés en 2 groupes

30 techniciens de laboratoire d'histologie dans 9 centres hospitaliers => exposés au xylène

30 étudiants non-exposés (âge et caractéristiques socio-éducatives équivalentes)

Chaque groupe => 15 hommes et 15 femmes

Exploration auditive de chaque sujet

Les tests ont été réalisés le matin avant la prise de poste des techniciens, soit environ 16 heures après la fin de l'exposition.

1) Audiogramme 0,25-8 kHz, bilatéral

- Conduction aérienne et osseuse des sons purs de fréquence donnée

2) Produits de distorsion d'une émission autoacoustique (DPOAEs)

- Une émission autoacoustique est un son émis spontanément ou induit par l'oreille interne => exploration de la fonctionnalité de l'appareil cochléaire et des cellules ciliées

- Audition de 2 sons de fréquence différente => génération d'un 3e son ou produit de distorsion

3) Potentiels évoqués auditifs

4) Traitement central (cognitif) des informations auditives

- Masin level difference test (lésions tronc cérébral mais aussi atteintes périphériques)

- Pitch pattern sequence test (lésions corticales, échanges interhémispériques)

- Ecoute dichotique (lésions corticales controlatérales)

Exposition au xylène

Enquête : durée exposition estimée # 12 ans (étendue : 2 à 29 ans)

Xylène atmosphérique (au dernier poste de travail) : 36,5 mg/m³ (étendue : 8 à 217 mg/m³)

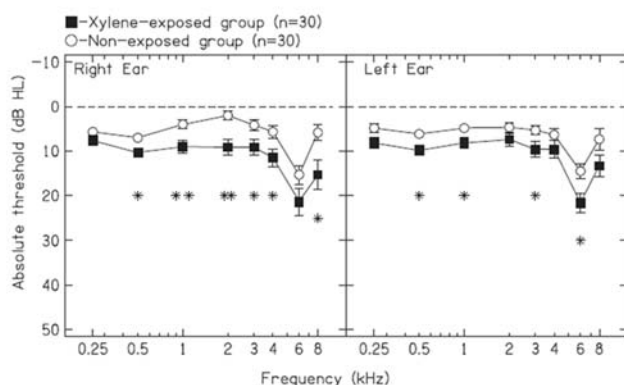
Monitoring AMHu (acide méthylhippurique urinaire) : 216 mg/g créatinine (étendue : 24 à 2237 mg/g de créatinine).

Résultats :

1) Audiogramme

→ Baisse significative du seuil de perception de sons purs à différentes fréquences

Audiogrammes Fuente *et al.* (2013)



2) Produits de distorsion d'une émission autoacoustique (DPOAEs)

→ Pas de différences significatives entre les 2 groupes

3) Potentiels évoqués auditifs

→ Modifications de la latence d'apparition des ondes tardives (III et IV) relevant de processus centraux cognitifs)

Produits de distorsion d'une émission autoacoustique et Potentiels évoqués auditifs Fuente et al. (2013)

TABLE 1. Mean DPOAE amplitudes in dB SNR and SE, and mean ABR results and SE, for the right and left ears for both groups of participants, adjusted for age

Test	Right Ear			Left Ear		
	Xylene-Exposed (n = 30)	Nonexposed (n = 30)	ANCOVA (p value)	Xylene-Exposed (n = 30)	Nonexposed (n = 30)	ANCOVA (p value)
DPOAE amplitude 2 kHz (dB SNR)	17.92 (0.86)	18.07 (0.86)	0.90	16.0 (1.06)	16.17 (1.06)	0.91
DPOAE amplitude 4 kHz (dB SNR)	16.20 (1.01)	17.37 (1.01)	0.41	16.21 (1.0)	16.17 (1.0)	0.97
DPOAE amplitude 6 kHz (dB SNR)	8.37 (1.36)	10.52 (1.36)	0.26	8.92 (1.24)	9.54 (1.24)	0.72
DPOAE amplitude 8 kHz (dB SNR)	8.14 (1.14)	9.29 (1.14)	0.48	8.68 (1.17)	6.97 (1.17)	0.30
ABR wave I (msec)	1.53 (0.03)	1.47 (0.04)	0.29	1.49 (0.03)	1.43 (0.03)	0.19
ABR wave III (msec)	3.73 (0.03)	3.63 (0.03)	0.06	3.74 (0.03)	3.61 (0.04)	0.01
ABR wave V (msec)	5.82 (0.04)	5.59 (0.05)	0.001	5.81 (0.03)	5.59 (0.04)	0.001
ABR I to III IPL (msec)	2.21 (0.02)	2.14 (0.03)	0.09	2.24 (0.03)	2.16 (0.03)	0.10
ABR I to V IPL (msec)	4.27 (0.04)	4.10 (0.04)	0.004	4.30 (0.04)	4.13 (0.05)	0.01
ABR III to V IPL (msec)	2.08 (0.03)	1.95 (0.04)	0.01	2.07 (0.03)	2.16 (0.03)	0.08

ABR, auditory brainstem response; ANCOVA, analysis of covariance; DPOAE, distortion product otoacoustic emissions; IPL, interpeak latency; SE, standard error.

4) Traitement central (cognitif) des informations auditives

→ Différence ces significatives entre les 2 groupes portant sur la discrimination de sons complexes dans un environnement sonore (Pitch Pattern Sequence test, Ecoute Dichotique, Hearing In Noise Test) => diminution de la performance en matière de discrimination

Traitement central (cognitif) des informations auditives Fuente et al. (2013)

TABLE 2. Mean test results and standard error for both group of participants adjusted for age and hearing level

Test	Xylene-Exposed		Nonexposed		Analysis of Covariance (p)
	Mean	Standard Error	Mean	Standard Error	
Pitch pattern sequence (%)	90.26	1.85	98.02	1.85	0.005
Dichotic digits (%)	95.50	0.63	98.33	0.63	0.003
Adaptive Tests of Temporal Resolution (msec)	8.31	0.97	6.91	0.97	0.337
Masking Level Difference (dB)	12.02	0.62	11.95	0.62	0.960
HINT SRT (dB)	16.04	0.50	16.12	0.50	0.425
HINT Comp (dB SNR)	-7.43	0.15	-8.26	0.15	<0.0001

HINT SRT, Hearing In Noise Test Speech Reception Threshold in quiet; HINT Comp, Hearing In Noise Test composite value.

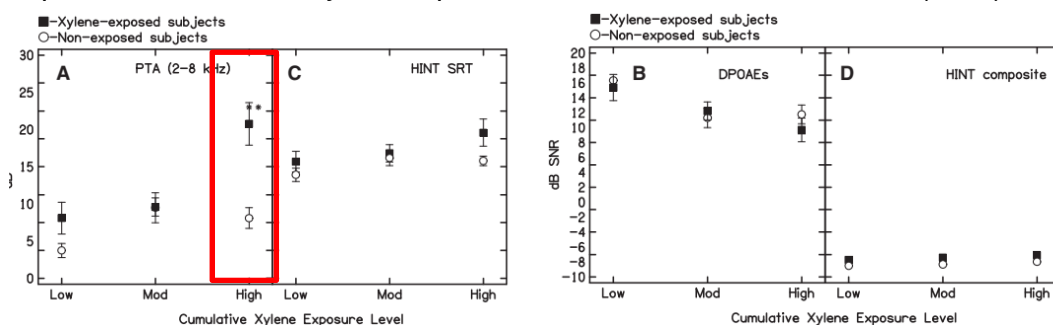
5) Exposition cumulée (chronique) au xylène et performances auditives

→ Seule la sensibilité de perception des sons à différentes fréquences (A) est significativement différente entre travailleurs exposés et sujets non-exposés, uniquement pour un niveau d'exposition cumulée au xylène élevé

→ Pas de différences entre les 2 groupes quel que soit le niveau d'exposition cumulée pour les autres paramètres explorés (B, DPOAEs ; C et D, Hearing In Noise Test)

→ Difficulté pour apprécier le niveau d'exposition cumulée (enquête)

Exposition cumulée au xylène et performances auditives Fuente et al. (2013)



Conclusions

Étude bien construite, très complète au plan de l'exploration des performances auditives tant périphériques que centrales

2 groupes de sujets constitués, un exposé au xylène et l'autre pas (étudiant)

Estimation de l'exposition (enquête, taux atmosphérique de xylène) + biomonitoring (AMHu)

La relation entre niveau d'exposition cumulée et les modifications de certaines performances auditives reste difficile à établir => **l'étude n'est pas utilisable pour définir une valeur seuil pour fixer un effet.**

Evaluation de Lee *et al.* (2013)

Méthodologie :

Echantillonnage

63 travailleurs exposés (peintres chantier naval)

122 travailleurs non-exposés de la même entreprise (bureaux du même chantier)

185 personnes de la population générale (contrôle)

Ajustement sur l'âge, niveau d'éducation tabagisme consommation d'alcool.

Test de l'acuité visuelle et de la vision des couleurs :

Les tests ont été réalisés le matin avant la prise de poste des peintres, soit une nuit après la fin de la dernière exposition.

Lanthony D-15 test et calcul de l'index de confusion des couleurs

Exposition à un mélange de solvants dont le xylène

Dosage ac méthylhippurique urinaire comme marqueur de l'expo au xylène : résultat inf à l'IBE de 1,5 g/g créat

Mélange de solvants Lee *et al.* (2013)

Table 2
Environmental solvent concentrations of exposed workers (n = 63).

Solvents	Mean (SD), ppm	TLV-TWA, ppm
Ethanol	6.97 (1.37)	1000
Isopropyl alcohol	4.53 (1.33)	400
Propylene glycol monomethylether	1.82 (1.91)	100
Cyclohexane	2.02 (0.24)	300
Methyl isobutyl ketone	2.50 (1.03)	50
Toluene	2.28 (0.75)	100
Ethyl benzene	6.00 (7.41)	100
Xylene	10.67 (9.56)	100
Nonane	1.46 (0.14)	200
Cumene (isopropylbenzene)	2.01 (0.22)	50
1-Butanol	7.55 (6.38)	50
2-butoxyethanol	0.32 (0.46)	25
n-Hexane	0.03	50
Methyl ethyl ketone	2.87 (0.06)	200
Chlorobenzene	2.54 (0.09)	75
Heptane	1.88	400
Methylene chloride	3.39 (0.25)	50
2-ethoxyethanol	0.69	5
Ethyl isobutyl ketone	2.27	50
Cyclohexanone	0.82	25
Exposure Index	0.83	1

TLV, threshold limit value; TWA, time-weighted average.

Marqueur biologique ac méthylhippurique Lee *et al.* (2013)

Table 3

Biological assessments of exposed workers (n = 63).

Markers of exposure	GM, g/g cre	BEI, g/g cre
Urinary methylhippuric acid (g/g cre)	0.13	1.5

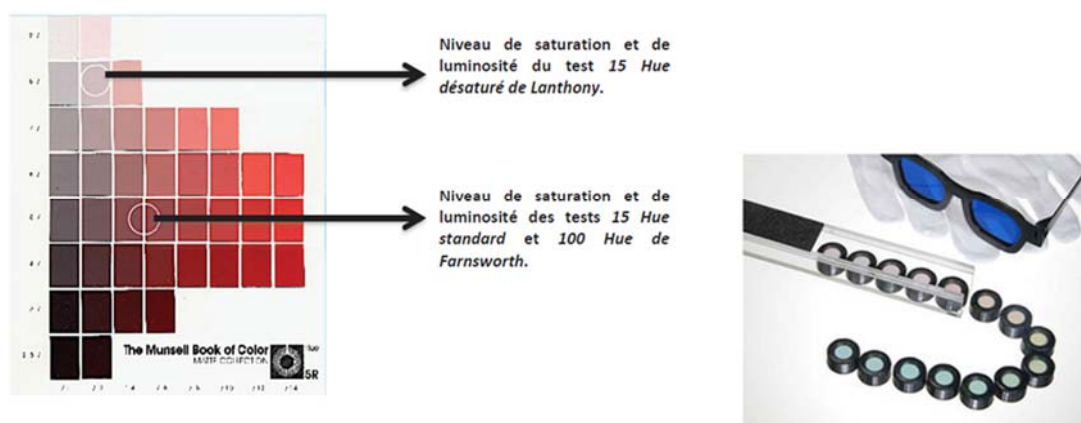
GM, geometric mean, BEI, biological exposure index; cre, creatinine.

Test Hue D-15 de Lanthony

Test pigmentaire basé sur l'appariement de pions colorés numérotés permettant d'identifier directement les axes de confusion des dyschromatopsies

Pastilles qui se distinguent uniquement par leur tonalité, pour un même niveau de saturation et de luminosité

Classement des pastilles dans l'ordre de leur tonalité à partir d'une couleur de référence présente dans le jeu de pastilles



Calcul d'un index de confusion des couleurs

=> Marqueur sensible, test rapide et adapté à tous les types de dyschromatopsies, permet d'estimer l'intensité du déficit.

Résultats

- Index de confusion des couleurs augmenté chez les peintres par rapport aux 2 autres groupes
- Corrélation AMH urinaire et CCI chez 26 peintres (AMHu nd chez 37 peintres)
- Odds ratio significativement augmentés montrant association AMHu et CCI (avant et après ajustement sur âge et éducation, régression logistique)

Conclusions

Étude bien construite mais pas utilisable vu que les travailleurs sont exposés à un mélange de solvants incluant le xylène même si un dosage de l'acide méthylhippurique urinaire a été fait

L'AMHu n'a été détecté que chez 26 des 63 peintres étudiés

Evaluation étude de Korsak et al. (1994) Toxtool

Reliability assessment of in vivo toxicity studies		
Study under evaluation		
Authors:		
Korsak Z, Wisniewska-Knypl J, Swiercz R.		
Titel:		
Toxic effects of subchronic combined exposure to nbutyl alcohol and m-xylene in rats.		
Testing facility, year, sponsor, study no. or bibliographic reference:		
Int J Occup Med Environ Health 7(2):155-166		
Explanations are available for most criteria and show up, when the cursor is moved over the criteria field. Please read carefully!		
Red criteria: the maximum score is needed for these criteria to achieve reliability category 1 or 2 (see worksheet Explanations): Please evaluate with special care!		
Criteria		Evaluator's explanations, comments on criteria, etc.
No.	Criteria Group I: Test substance identification	Score
1	Was the test substance identified?	1
2	Is the purity of the substance given?	1
3	Is information on the source/origin of the substance given?	1
4	Is all information on the nature and/or physico-chemical properties of the test item given, which you deem indispensable for judging the data (see explanation for examples)?	1
		4
Criteria Group II: Test organism characterisation		
5	Is the species given?	1
6	Is the sex of the test organism given?	1
7	Is information given on the strain of test animals plus, if considered necessary to judge the study, other specifications (see explanation for examples)?	1
8	Is age or body weight of the test organisms at the start of the study given?	1
9	For repeated dose toxicity studies only (give point for other study types): Is information given on the housing or feeding conditions?	1
		5
Criteria Group III: Study design description		
10	Is the administration route given?	1
11	Are doses administered or concentrations in application media given?	1
12	Are frequency and duration of exposure as well as time-points of observations explained?	1
13	Were negative (where required) and positive controls (where required) included (give point also, when absent but not required, see explanations for study types and their respective requirements on controls)?	1
14	Is the number of animals (in case of experimental human studies: number of test persons) per group given?	1
15	Are sufficient details of the administration scheme given to judge the study (see explanation for examples)?	1
16	For inhalation studies and repeated dose toxicity studies only (give point for other study types): Were achieved concentrations analytically verified or was stability of the test substance otherwise ensured or made plausible?	1
		7
Criteria Group IV: Study results documentation		
17	Are the study endpoint(s) and their method(s) of determination clearly described?	1
18	Is the description of the study results for all endpoints investigated transparent and complete?	0
19	Are the statistical methods applied for data analysis given and applied in a transparent manner (give also point, if not necessary/applicable, see explanations)?	1
		2
Criteria Group V: Plausibility of study design and results		
20	Is the study design chosen appropriate for obtaining the substance-specific data aimed at (see explanations for details)?	1
21	Are the quantitative study results reliable (see explanations for arguments)?	1
		2
		20
A Numerical result leads to initial Category:		
		1
B Checking red scores leads to revised Category:		
		1
C Evaluator's proposal: Category:		
		1
D Justification in case evaluator deviates from B:		

Résultat 20: reliable without restriction

Evaluation étude de Korsak *et al.* (1994)

Méthodologie :

96 rats mâles de souche Wistar
 7 groupes d'exposition (n=12/groupe) sauf contrôle (n=24)
 Exposition par inhalation de vapeur corps entier
 Inhalation 6h/j, 5j/sem, 3 mois
 2 groupes xylène 50 ou 100 ppm
 2 groupes alcool n-butylique 50 ou 100 ppm
 2 groupes mélange X/AB (50%/50%) 100 ou 200 ppm

Mesures faites avant le début de l'exposition et à la fin de l'exposition

Paramètres hématologiques

Mesures faites avant le début de l'exposition et tous les mois pendant 3 mois

Comportement locomoteur (rotarod)

Mesures faites uniquement à la fin de l'exposition

Exploration hépatique : paramètres sanguins, CYP450 et produits de peroxydation sur microsomes

Sensibilité à la douleur (plaque chaude)

Résultats :

Poids corporel :

Augmentation significative du poids corporel après 1 mois (50 et 100 ppm) et 2 mois d'expo (100 ppm)

Pas de différence à la fin de l'exposition

Paramètres hématologiques

Baisse significative des paramètres hématologiques à la fin de l'expo aux 2 concentrations de xylène étudiées (nb GR et GB + Hb). En revanche dans une étude précédente dans laquelle les rats ont été exposés à 1000 ppm de m-xylène pendant 3 mois, les paramètres hématologiques n'avaient pas été altérés.

Paramètres hépatiques

Pas de modifications significatives des paramètres biochimiques hépatiques sanguins

Pas de modifications significatives des paramètres hépatiques mesurés sur microsomes hépatiques (CYP450 et produits de peroxydation lipidique)

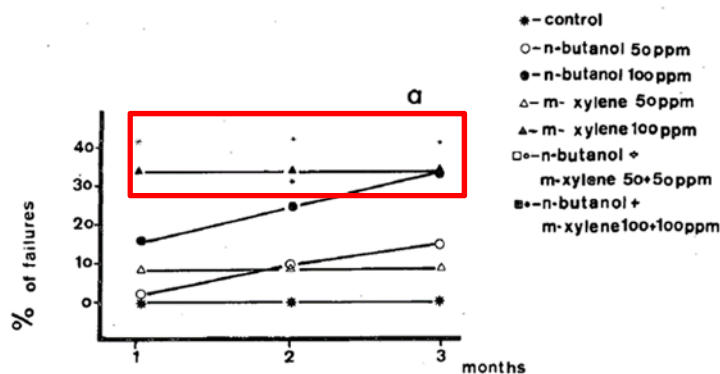
Test du rotarod

Augmentation significative du nombre de chutes mesurées dans le rotarod chez les rats exposés à 100 ppm de xylène dès le 1er mois d'expo (persiste à 2 et 3 mois)

Pas d'effet significatif à 50 ppm

Apparition de troubles de la coordination locomotrice liée à l'exposition au xylène

Test du rotarod Korsak *et al.* (1994)



Sensibilité à la douleur (plaque chaude)

Baisse significative de la latence d'apparition du comportement de léchage de la patte à 50 et 100 ppm de xylène

Augmentation de la sensibilité douloureuse liée à l'exposition au xylène

Sensibilité à la douleur Korsak et al. (1994)

Table 5. Effect of a three-month exposure to m-xylene, n-butyl alcohol and their mixture (1:1) on the latency of the paw-lick response (hot-plate behaviour) in rats

Group		Latency of the paw-lick response, sec.
Control	(n = 24)	12.2 ± 3.1
n-butyl alcohol		
50 ppm	(n = 12)	9.7 ± 3.6
m-xylene		
50 ppm	(n = 12)	8.7 ± 3.8*
n-butyl alcohol + m-xylene		
50 + 50 ppm	(n = 12)	11.5 ± 4.2
n-butyl alcohol		
100 ppm	(n = 12)	9.4 ± 4.7
m-xylene		
100 ppm	(n = 12)	8.6 ± 2.7*
n-butyl alcohol + m-xylene		
100 + 100 ppm	(n = 12)	9.6 ± 2.1

Mean values ± SD

*statistically significant difference as compared to controls ($p \leq 0.05$)

Conclusions

Neurotoxicité potentielle de l'exposition subchronique au xylène par inhalation à type d'augmentation de la sensibilité à la douleur et de troubles de la coordination locomotrice

Sensibilité à la douleur est l'effet plus sensible car modifications observés à 50 et 100 ppm (troubles locomoteurs observés qu'à 100 ppm).

Evaluation étude de Galewicz *et al.* (2001)

Méthodologie

5 groupes 10-11 rats / groupe
 1 groupe xylène 100 ppm (n=11)
 1 groupe contrôle (n=10)
 Autres groupes = isomères TMB

Exposition par inhalation de vapeur
 Inhalation 6h/j, 5j/sem, 4 semaines

Mesures comportementales faites 14 jours après la fin de l'exposition

Activité (open-field)

Mémoire spatiale (test de Olton)

Mémoire à long –terme (conditionnement => test de l'évitement passif ou de l'évitement actif)

Réponse au stress réalisé 50-51 jour après l'exposition

Le test de la plaque chaude est utilisé comme indicateur de la sensibilité au stress induit par l'exposition à des chocs électriques intermittents pendant 2 minutes => la réponse au stress est un puissant modulateur de la sensibilité à la douleur

Résultats test de la plaque chaude

Latence de léchage de la patte comme indicateur de la sensibilité à la douleur induite par la chaleur

- Mesure avant l'induction du stress par le choc électrique (L1)

Groupe témoin # groupe xylène

- **Mesure immédiatement après l'induction du stress (L2)**

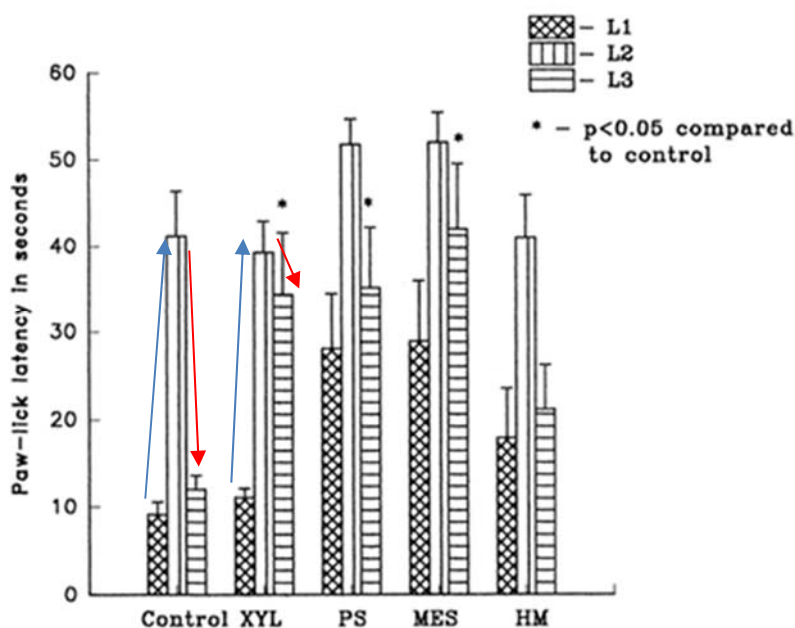
Augmentation de la latence comparable dans les groupes témoin et xylène

- **Mesure 24h après l'induction du stress (L3)**

Groupe témoin : diminution de la latence qui retrouve une valeur # de la condition L1

Groupe xylène : la valeur de la latence reste élevée (très différente de L1 et # de la condition L2)

Test de la plaque chaude Galewicz *et al.* (2001)



Conclusions

La réponse au test de la plaque chaude (avant l'induction d'un stress) est similaire chez les rats exposés au xylène et les témoins.

Chez les témoins, l'induction d'un stress par l'administration de chocs électriques abolit fortement la réponse à la douleur induite par la chaleur dans les minutes qui suivent le stress, modulation qui a disparu 24h après le stress.

Chez les rats exposés au xylène, la modulation de la réponse à la douleur induite par la chaleur est du même ordre que celle observée chez les témoins dans les minutes qui suivent le stress mais contrairement aux contrôles, la baisse de sensibilité douloureuse persiste 24h après alors que la réponse au stress a disparu.

Comparatif des résultats sur la sensibilité à la douleur thermique Gralewicz et al. (2001) versus étude Korsak et al. (1994)

Dans l'étude de Korsak, il est observé une augmentation de la sensibilité douloureuse liée à l'exposition au xylène (diminution de la latence d'apparition du comportement de léchage de la patte 12,2; 8,7* et 8,6* à 0; 50 et 100 ppm de xylène respectivement). Cette sensibilité accrue à la chaleur semble contrintuitive au regard des propriétés narcotiques et anesthésiantes du xylène.

Dans l'étude de Gralewicz, la première mesure L1 (avant l'induction d'un stress par choc électrique) est réalisé dans les mêmes conditions que Korsak, or des réponses similaires à la douleur induite par la chaleur sont observées chez les rats exposés à 100 ppm de m-xylène et les contrôles. Cependant les tests ont été réalisés 50 jours après l'arrêt de l'exposition, ce qui pourrait indiquer une forme de réversibilité de l'effet observé dans l'étude de Korsak. La différence des durées d'exposition (plus courte dans Gralewicz = 4 semaines que dans Korsak = 3 mois) pourrai également expliquer la divergence des résultats obtenus.

Dans l'étude de Gralewicz, le mesure L3 (24h après l'induction du stress par choc électrique) montre également une augmentation du temps de latence et donc une diminution de sensibilité douloureuse par rapport aux contrôles. L'augmentation de la latence de léchage indicatrice d'une baisse de la sensibilité douloureuse est liée au stress induit par les chocs électriques est observée dans les minutes suivant l'administration du stress (L2) et 24h après cette administration (L3) indiquant une persistance de la capacité des décharges hormonales liées au stress à bloquer l'intégration du signal douloureux certainement dans l'étape d'intégration entre segment de la moelle et les premiers relais au niveau bulbaire voire dans l'intégration centrale du signal douloureux. L'examen étant réalisé 50 jours après l'arrêt de l'exposition il est peu probable que ces effets soient liés aux propriétés narcotiques du xylène mais sont plutôt en faveur d'une toxicité qui s'est installée au niveau des circuits d'intégration de la douleur.

Les conditions du test de la plaque chaude sont les mêmes dans les études de Korsak et al. (1994) et Gralewicz et al. (2001) mais les objectifs de l'utilisation de ce test diffèrent (réponse à la douleur induite par la chaleur versus modulation par un stress de la réponse à la douleur induite par la chaleur). De plus, la durée d'exposition (3 mois versus 4 semaines) est différente ainsi que la durée entre l'arrêt de l'exposition et la réalisation du test (immédiatement après l'arrêt de l'exposition versus 50 jours après l'arrêt de l'exposition). Ces différences limitent une comparaison directe des résultats obtenus.

Notes





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)