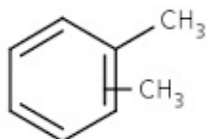


Xylènes

Fiche toxicologique n°77 - Edition Juin 2021

Généralités

Formule chimique



Substance(s)

Nom	Détails
ortho-Xylène	Famille chimique
	Numéro CAS
	Numéro CE
	Numéro index
	Synonymes
méta-Xylène	Famille chimique
	Numéro CAS
	Numéro CE
	Numéro index
	Synonymes
para-Xylène	Famille chimique
	Numéro CAS
	Numéro CE
	Numéro index
	Synonymes
Xylène (mélange d'isomères)	Famille chimique
	Numéro CAS
	Numéro CE
	Numéro index
	Synonymes

Etiquette



XYLÈNES

Attention

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

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

- Selon l'annexe VI du règlement CLP. Ces étiquetages harmonisés et les classifications associées sont d'application obligatoire. Ces classifications harmonisées doivent être complétées le cas échéant par le metteur sur le marché (autoclassification) et les substances étiquetées en conséquence (cf. § "Classification et étiquetage" du chapitre "Réglementation").
Certains metteurs sur le marché proposent une autoclassification pour ces substances : se reporter au site de l'ECHA : <https://chem.echa.europa.eu/>.
- Attention : pour les mentions de danger H312 et H332, se reporter au paragraphe "Classification et étiquetage" du chapitre "Réglementation".
- Si cette substance est mise sur le marché sous forme d'un isomère spécifique ou d'un mélange d'isomères, le fournisseur doit préciser la forme commercialisée (Note C).

Caractéristiques

Fabrication

Le xylène technique contient les 3 isomères ainsi que de l'éthylbenzène dans des proportions variables qui dépendent du procédé d'obtention. Le m-xylène est cependant toujours le constituant principal.

Dans la suite de ce document, les termes "le xylène" et "les xylènes" se rapportent respectivement au xylène technique et à l'ensemble des isomères y compris au mélange d'isomères.

Utilisations

[1, 2, 5]

Le xylène est un solvant utilisé dans la fabrication de :

- peintures, vernis, encres d'imprimerie, colorants, caoutchoucs, colles et adhésifs ;
- produits insecticides ;
- produits pharmaceutiques ;
- nettoyants, dégraissants, décapants.

Les isomères interviennent en synthèse organique :

- o-xylène : synthèse de l'anhydride phtalique (utilisé dans la fabrication de résines polyesters, résines alkydes, plastifiants pour PVC...) ;
- m-xylène : synthèse de l'acide isophtalique (utilisé dans la fabrication de résines polyesters, résines alkydes) ;
- p-xylène : synthèse de l'acide téréphtalique (utilisé dans la fabrication de fibres de polyester et de PET - polyéthylène téréphtalate).

Propriétés physiques

[1 à 8]

Les xylènes sont des liquides incolores, fluides, d'odeur caractéristique d'hydrocarbures aromatiques, dont le seuil olfactif se situe entre 1 et 40 ppm selon les sources. Ils sont pratiquement insolubles dans l'eau (environ 0,18 g/L à 20 °C), mais miscibles à la plupart des solvants organiques. En outre, ce sont de très bons solvants des graisses, cires, résines...

Nom Substance	Détails
o-Xylène	Formule
	C₈H₁₀
	N° CAS
	95-47-6
	Etat Physique
	Liquide incolore
	Masse molaire
	106,16 g/mol
	Point de fusion
	-25 °C
	Point d'ébullition
	144 °C
	Densité
	0,88 à 20 °C
	Densité gaz / vapeur
	3,7 (air = 1)
	Pression de vapeur
	6,6 hPa à 20 °C 8,8 hPa à 25 °C 34,2 hPa à 50 °C
	Indice d'évaporation
	13,5 (éther diéthylique = 1)

	Point d'éclair	27 à 32 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	460 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 0,9 % Limite supérieure : 6,7 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	3,12
m-Xylène	Formule	C ₈ H ₁₀
	N° CAS	108-38-3
	Etat Physique	Liquide incolore
	Masse molaire	106,16 g/mol
	Point de fusion	-48 °C
	Point d'ébullition	139 °C
	Densité	0,86 à 20 °C
	Densité gaz / vapeur	3,7 (air = 1)
	Pression de vapeur	7,9 hPa à 20 °C 11 hPa à 25 °C 41,6 hPa à 50 °C
	Indice d'évaporation	13,5 (éther diéthylique = 1)
	Point d'éclair	25 à 27 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	530 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,1 % Limite supérieure : 7 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	3,2
p-Xylène	Formule	C ₈ H ₁₀
	N° CAS	106-42-3
	Etat Physique	Liquide incolore
	Masse molaire	106,16 g/mol
	Point de fusion	13 °C
	Point d'ébullition	138 °C
	Densité	0,86 à 20 °C
	Densité gaz / vapeur	3,7 (air = 1)
	Pression de vapeur	8,6 hPa à 20 °C 11,7 hPa à 25 °C 43,7 hPa à 50 °C
	Indice d'évaporation	13,5 (éther diéthylique = 1)
	Point d'éclair	25 à 27 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	530 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,1 % Limite supérieure : 7 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	3,15

À 20 °C et 101 kPa, 1 ppm = 4,4 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 8]

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

Les xylènes peuvent réagir vivement avec les agents fortement oxydants et les acides.

Les métaux usuels sont insensibles à l'action des xylènes. En revanche, certains caoutchoucs et matières plastiques (caoutchoucs naturel, butyle, nitrile, polychloroprène, polyéthylène...) peuvent être attaqués par les xylènes.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[3, 9 à 11]

Des VLEP dans l'air des lieux de travail ont été établies pour les xylènes.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m³)	Commentaires
Xylènes (o-, m-, p-, mélange d'isomères)	France (VLEP réglementaires contraignantes - 2007)	50	221	100	442	mention peau
Xylènes (o-, m-, p-, mélange d'isomères)	Union européenne (2000)	50	221	100	442	mention peau
Xylene (all isomers)	Allemagne (Valeurs MAK)	50	221	100	442	mention peau

Certains pays européens ont établi des VLEP (8h ou CT) plus basses pour les xylènes ; pour plus d'informations, consulter le site : <https://ilv.ifa.dguv.de/substances>.

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

- Prélèvement par pompage de l'air au travers d'un tube rempli de charbon actif [12, 13, 17 à 20] ou par diffusion sur un badge rempli de charbon actif ou d'Anasorb® 747 [14 à 16, 20] ; dosage par chromatographie en phase gazeuse, avec détection par ionisation de flamme ou par spectrométrie de masse, après désorption au sulfure de carbone.
- D'autres méthodes sont également publiées, qui nécessiteront d'être validées au préalable par le laboratoire les mettant en oeuvre :
- Par exemple, prélèvement des xylènes en mélange avec d'autres composés volatils, à l'aide d'un canister en acier inoxydable (surface interne inerte en silice fondue), et analyse directe du mélange gazeux piégé, par couplage entre la chromatographie en phase gazeuse et un spectromètre de masse (GC/MS) [21].

Incendie - Explosion

[22 à 24]

Les xylènes sont des liquides inflammables (point éclair d'environ 27 °C) dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air à des températures proches de la température ambiante (voir les informations du chapitre "Propriétés physiques").

En cas d'incendie impliquant des xylènes, les agents d'extinction préconisés sont les poudres chimiques ou l'eau avec additif ou sous forme de mousse (adjonction d'un émulseur spécial compatible avec les produits polaires) voire le dioxyde de carbone. En général, l'eau n'est pas recommandée car elle peut favoriser la propagation de l'incendie. On pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour éteindre un feu peu important ou pour refroidir les récipients exposés au feu et disperser les vapeurs.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion de ces substances (contenant essentiellement des oxydes de carbone), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

Pathologie - Toxicologie

Les trois isomères ont des propriétés toxicocinétiques analogues et induisent des effets toxicologiques de nature et de puissance similaires.

Toxicocinétique - Métabolisme

[2, 7, 25]

Chez l'Homme comme chez l'animal, les xylènes sont principalement absorbés par inhalation, quel que soit l'isomère considéré, et se distribuent dans les tissus riches en lipides. La quasi-totalité des xylènes absorbés est métabolisée dans le foie pour former des acides méthylhippuriques, éliminés dans les urines.

Chez l'animal

Absorption

Les isomères du xylène sont rapidement absorbés chez le rat, suite à une exposition par voie orale, avec un pic de concentration sanguine atteint 30 min à 2 heures après l'exposition ; un taux d'absorption de 90 % a été estimé. Ils sont aussi absorbés par voie pulmonaire.

L'absorption percutanée a été déterminée *in vitro* avec de la peau de rat glabre (« hairless ») : elle est très faible, avec 0,22 % de xylène absorbé après 8 heures d'exposition, sous pansement occlusif [26].

Distribution

Les xylènes se distribuent dans les tissus riches en lipides comme les graisses et le cerveau ; des quantités importantes ont aussi été détectées dans les organes bien perfusés comme le foie et les reins [6]. Tous les isomères du xylène traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le sang fœtal et le liquide amniotique.

Métabolisme

Même si le métabolisme chez l'animal est similaire à celui de l'Homme, il existe des différences quantitatives et au niveau du devenir des alcools méthylbenzoïques : la formation d'acides méthylhippuriques est prédominante pour les m- et p-xylène alors que pour l'o-xylène, la conjugaison avec l'acide glucuronique est majoritaire [5].

Des méthylbenzaldéhydes, métabolites intermédiaires toxiques, ont été détectés chez le rat mais ne sont pas retrouvés chez l'Homme [27].

Excrétion

Quelle que soit la voie d'administration, les xylènes sont surtout excrétés dans les urines, sous forme d'alcools ou d'acides méthylbenzoïques, puis méthylhippuriques, et peuvent aussi être exhalés inchangés [5]. La demi-vie plasmatique est comprise entre 2,5 et 4 heures.

Chez l'Homme

Absorption

Les xylènes sont très solubles dans le sang : la plus grande partie des xylènes est liée aux protéines sériques.

Par voie pulmonaire, passées les 10 premières minutes d'exposition, la quantité de xylènes absorbée atteint un équilibre correspondant à environ 65 % de la quantité inhalée, quel que soit l'isomère considéré. Le taux d'absorption est indépendant de la concentration dans l'air ou de la durée de l'exposition (saturation). La quantité de xylènes absorbée est d'autant plus élevée que la ventilation et le rythme cardiaque sont importants (augmentation de 30 % en cas d'exercice physique intermittent).

L'absorption percutanée des vapeurs de m-xylène est très faible : elle représente environ 1 % de la quantité absorbée par inhalation [28]. Les xylènes liquides sont absorbés par la peau ; pour le m-xylène liquide, le flux d'absorption cutanée est de $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ (l'immersion des deux mains pendant 15 minutes correspond à une inhalation de 100 ppm pendant la même durée) [29]. Ce même ordre de grandeur peut être attendu pour les autres isomères [3]. L'absorption gastro-intestinale a été peu étudiée mais, suite à l'ingestion d'une dose de 40 mg/kg d'o- ou de m-xylène, au moins 34 % d'o-xylène et 53 % de m-xylène ont été absorbés [30].

Distribution

Les xylènes se retrouvent principalement dans les tissus adipeux, en raison de leur lipophilie. L'équilibre entre les formes tissulaires libres et liées, et entre les formes libres tissulaires et plasmatiques, est atteint en 6 heures, à l'exception du tissu adipeux pour lequel il est de quelques jours.

Les xylènes traversent les barrières hémato-encéphalique et placentaire et se retrouvent dans le lait maternel [31].

Métabolisme

Chez l'Homme, environ 95 % de la quantité de xylènes absorbée est métabolisée dans le foie. La majeure partie est transformée par oxydation d'un groupe méthyle en alcools méthylbenzyliques et acides méthylbenzoïques correspondants (ortho-, méta- et para-) qui forment ensuite les acides méthylhippuriques. De très faibles quantités de sulfo- ou glucuronoconjugués sont retrouvées (moins de 1 %).

À la différence du benzène, seule une faible quantité subit une oxydation du noyau benzénique pour former des xylénols, pouvant ensuite être conjugués avec des sulfates ou l'acide glucuronique : les xylénols représentent moins de 2 % des xylènes métabolisés.

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

Excrétion

La voie d'élimination principale est rénale. Environ 90 à 95 % des xylènes absorbés sont éliminés en 24 heures dans les urines, en grande majorité sous forme de métabolites.

Plusieurs études ont été réalisées sur des volontaires et sur des groupes de travailleurs exposés aux xylènes. Lors d'une exposition unique de 8 heures par inhalation, 71 % des xylènes absorbés sont excrétés pendant le temps d'exposition et 29 % au cours des 16 heures suivantes. L'élimination urinaire d'acides méthylhippuriques se fait en deux phases, l'une rapide (demi-vie 3,6 heures), l'autre lente (demi-vie 30 heures) ; cette dernière est due au relargage des xylènes qui sont distribués dans les tissus graisseux (dont la demi-vie d'élimination est d'environ 60 heures).

L'excrétion des xylènes sous forme inchangée dans l'urine ou les fèces est négligeable [6]. Les xylènes éliminés sous forme inchangée par voie pulmonaire ne représentent que 3 à 6 % des xylènes absorbés.

Schéma métabolique

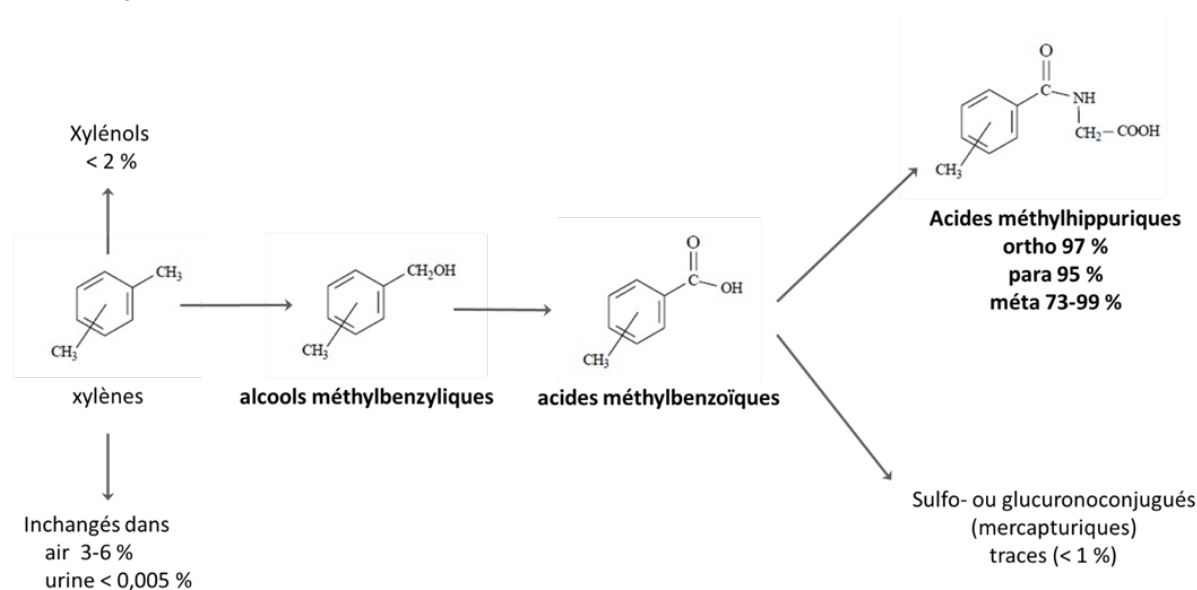


Schéma métabolique des xylènes chez l'Homme [27, 32]

Surveillance biologique de l'exposition

[33]

Les acides méthylhippuriques dans les urines en fin de poste sont des indicateurs spécifiques mais soumis à de grandes variations individuelles, bien corrélés à l'intensité de l'exposition. Des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) professionnelles (établies sur la base de la relation entre les concentrations atmosphériques de xylènes et les concentrations urinaires d'acides méthylhippuriques) ainsi que des VBI issues de la population générale sont disponibles.

D'autres dosages sont également proposés (dosage des xylènes dans le sang, dans les urines ou dans l'air expiré) mais ne présentent pas d'avantage par rapport au dosage des acides méthylhippuriques. Il n'y a pas de VBI disponibles pour ces indicateurs.

Interférences métaboliques

[25]

Le métabolisme des xylènes est augmenté par les inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital et le 3-méthylcholantène.

L'aspirine et les xylènes entrent en compétition lors de la conjugaison avec la glycine, ce qui a pour conséquence de diminuer l'excrétion urinaire d'acides méthylhippuriques (affinité enzymatique plus importante pour l'aspirine). De nombreuses substances industrielles peuvent interagir de la même manière avec les xylènes, comme l'éthylbenzène ou le 1,1,1-trichloroéthylène, et entrer en compétition lors de leur métabolisme : les métabolites des xylènes sont alors excrétés plus lentement et en moindre quantité.

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

Lors d'une coexposition xylènes – tétrachlorométhane, les effets hépatiques liés au tétrachlorométhane sont exacerbés chez le rat (via une induction enzymatique, avec production accrue d'un métabolite toxique).

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[10, 27]

Les effets observés sont une hyperexcitabilité neurologique puis une dépression du système nerveux central. Chez le rat, on constate également une cytolysé hépatique. Les xylènes (en mélange ou isomères séparés) provoquent des irritations cutanée, oculaire et respiratoire.

Les DL₅₀ du xylène technique par voie orale sont comprises, chez le rat, entre 3500 et 8000 mg/kg. Concernant les isomères, la DL₅₀ de l'o-xylène est de 3600 mg/kg, celle du m-xylène est comprise entre 4230 et 6700 mg/kg, et celle du p-xylène est comprise entre 3900 et 5000 mg/kg.

La CL₅₀ du xylène technique par inhalation chez le rat se situe entre 6350 et 6700 ppm pour une exposition de 4 heures. Concernant les isomères, la CL₅₀ de l'o-xylène est comprise entre 4900 et 5300 ppm, celle du p-xylène entre 4550 et 4800 ppm et celle du m-xylène autour de 7300 ppm.

Chez le lapin, une DL₅₀ supérieure à 4350 mg/kg a été déterminée par voie cutanée pour le xylène technique. Concernant les isomères, la DL₅₀ de l'o-xylène est supérieure à 3160 mg/kg, celle du m-xylène 12100 mg/kg ; aucune donnée n'est disponible pour le p-xylène.

Aux concentrations létales (9900 ppm pendant 4 heures), une atelectasie (affaissement des alvéoles pulmonaires) avec hémorragie et œdème des poumons est observée chez le rat.

Quelle que soit la voie d'exposition, les animaux présentent des signes d'hyperexcitabilité neurologique (ataxie, tremblements, spasmes) précédant une dépression du système nerveux central (prostration, coma). À la suite d'une exposition pendant 30 min à du m-xylène (rats, 2000 à 8000 ppm), un ralentissement de l'activité cérébrale, une perturbation de l'apprentissage, l'absence de perception de la douleur et une diminution des interactions sociales peuvent être constatés à partir de 4000 ppm. La coordination motrice est impactée uniquement à la plus forte concentration [34].

Au niveau hépatique, le mélange des trois isomères du xylène est un inducteur d'une large variété d'enzymes qui augmente le contenu en cytochrome P450 (concentrations supérieures à 1000 ppm pendant au moins 5 jours). Dans la plupart des cas, cette augmentation se fait sans lésion histopathologique associée [27]. Une cytolysé hépatique dose-dépendante a été rapportée dans une étude où les rats avaient été exposés à des concentrations de 1000 à 2000 ppm pendant 4 heures. Par voie orale, suite à une exposition à 250-1000 ou 2000 mg/kg de chacun des isomères séparément (dans la nourriture pendant 10 jours), le poids du foie est augmenté à la plus forte dose pour les trois isomères. Aucune mortalité n'est observée avec les isomères m et o ; une mortalité de 20 % est rapportée chez les femelles exposées à la plus forte dose de p-xylène [35].

Irritation, sensibilisation [36]

L'application cutanée chez le lapin de xylènes, en mélange ou du p-xylène seul, entraîne une irritation modérée ou sévère (érythème et œdème, voire nécrose superficielle).

En instillation oculaire chez le lapin, le m-xylène et un mélange de xylènes sont responsables d'une irritation conjonctivale légère à modérée.

Un LLNA donne des résultats légèrement positifs avec le mélange de xylènes (indice de stimulation 3,1) [2].

Chez la souris, on note des signes d'irritation respiratoire à partir de 1300 ppm qui sont plus marqués en fonction de la dose. Une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire (RD₅₀) est observée lors de l'exposition de souris à 1450 ppm d'o-xylène pendant 5 minutes. La fréquence respiratoire diminue à partir de 500 ppm pour le m-xylène chez la souris (RD₅₀ = 1361 ppm, exposition de 6 minutes) ; le p-xylène est aussi un irritant respiratoire mais dans une moindre mesure [27].

Toxicité subchronique, chronique

[27]

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

Par inhalation

Une étude fait état de diverses atteintes chez des rats exposés à des concentrations élevées (810 ppm, 8 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 110 à 130 jours) d'un mélange d'isomères : une paralysie des pattes postérieures, une perte de poids, une discrète diminution du taux des leucocytes, une augmentation de l'urée sanguine, une hématurie avec albuminurie et une hyperplasie médullaire. A l'autopsie, il a été constaté une discrète congestion des reins, des surrénales, du foie, du cœur, des poumons et de la rate, avec, au niveau rénal, une desquamation cellulaire glomérulaire et une nécrose tubulaire. Une diminution du nombre d'érythrocytes et une hausse du nombre de leucocytes ont été mesurées chez des rats exposés à 100 ppm de m-xylène (6 h/j, 5 j/sem pendant 3 mois) [37]. Une augmentation du nombre de leucocytes a aussi été mise en évidence chez le rat, suite à une exposition à de l'o-xylène (760 ppm, 8 h/j, 5 j/sem, pendant 6 semaines) [38].

Ces atteintes n'ont pas été confirmées par la plupart des travaux ultérieurs conduits chez des rats, des chiens et des singes ; ces travaux n'ont pas révélé de modifications du poids, d'anomalies histologiques des principaux organes ni de perturbation de la numération formule sanguine lors d'expositions aux xylènes à des concentrations variables, de 80 à 800 ppm, 6 à 8 heures par jour, 5 à 7 jours par semaine pendant 3 mois.

Des anomalies hépatiques mal précisées ont été notées chez le rat exposé à 1100 ppm, 8 heures par jour, 7 jours par semaine pendant 1 an. Une augmentation de l'activité enzymatique hépatique et une augmentation de la taille du foie ont été rapportées chez des rats exposés à 1075 ppm d'o-xylène (8 h/j, 7 j/7, pendant 1 an) : les observations au microscope électronique ont révélé une augmentation importante du nombre de peroxyssomes et une prolifération du réticulum endoplasmique dans les hépatocytes [39].

Un épaississement de paroi des artères coronaires, une perturbation de la fréquence cardiaque et des cas d'asystolie ont été rapportés chez des rats exposés à 230 ppm de xylènes (6 h/j, 5 j/sem, pendant 4 semaines) [40].

Par voie orale

Des effets hépatiques, rénaux et respiratoires ont été aussi rapportés chez le rat et la souris dans quelques études, suite à une exposition par voie orale.

Le poids des reins a augmenté chez des rats, suite à une exposition à 800 mg/kg/j de m-xylène (5 j/sem, 3 semaines) et suite à une exposition à un mélange de xylènes (gavage, 150-750 ou 1500 mg/kg/j, 90 jours), associée à une légère atteinte chronique (dilatation des tubules et atrophie) uniquement chez les femelles [35, 41].

L'augmentation du poids du foie a été observée chez des rats mâles et femelles, suite à une exposition à respectivement 750 et 150 mg/kg/j d'un mélange de xylènes (gavage, 150-750 ou 1500 mg/kg/j, 90 jours). Cette hépatomégalie était accompagnée d'une légère augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (uniquement chez les femelles à 1500 mg/kg/j) et d'alanine aminotransférase (à 1500 mg/kg/j chez les mâles et à 750 et 1500 mg/kg/j chez les femelles) [35].

Des souris ayant ingéré 200 mg/kg/j de xylène (5 j/sem, 13 sem) ont présenté des difficultés à respirer [47]. Le nombre de cytochromes P-450 pulmonaires a diminué chez des rats exposés à 800 mg/kg/jour de xylène (gavage, 5 j/sem, 3 sem) [41].

Effets génotoxiques

[6, 7, 27]

Les tests réalisés in vitro et in vivo sont négatifs.

In vitro

Chez les procaryotes et les levures, les xylènes (qu'il s'agisse du xylène technique ou des isomères) testés avec ou sans activation métabolique n'entraînent ni mutation génique, ni aberrations chromosomiques. Les études réalisées sur lymphocytes humains (échange de chromatides sœurs et aberrations chromosomiques) ou de souris (test de locus spécifique) et sur des cellules ovariennes de hamster chinois (échange de chromatides sœurs, aberrations chromosomiques) ont toutes donné des résultats négatifs, avec ou sans activation.

In vivo

Par inhalation, aucun échange de chromatides sœurs n'a été observé dans des lymphocytes humains (à la suite de 3 expositions de 40 ppm d'un mélange de xylènes, pendant 7 heures).

Un test par voie cutanée chez le rat a montré une augmentation de l'incidence des dommages à l'ADN (application de 250 µL de m-xylène pendant 1 heure) [42]. Étant donné que c'est le seul résultat positif disponible dans la littérature, il est probable que ces dommages soient causés par la cytotoxicité provoquée plutôt que par un effet direct du m-xylène sur l'ADN.

Une étude par voie orale n'a pas montré d'augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques et des micronoyaux dans des réticulocytes de souris (doses uniques allant jusqu'à 1 g/kg).

De même, les tests réalisés par voie intra-péritonéale ne montrent aucun effet génotoxique (aberrations chromosomiques sur moelle osseuse de rat, micronoyau sur érythrocytes de moelle osseuse de souris).

Effets cancérogènes

[32]

Aucune donnée n'est disponible par inhalation. Par voie orale ou cutanée, les données actuelles sont très limitées et ne permettent pas de conclure.

Trois études de cancérogenèse ont été effectuées par gavage. Dans deux de ces études utilisant du xylène technique, l'une chez la souris (recevant 0, 500 ou 1000 mg/kg par jour, 5 jours par semaine, jusqu'à 2 ans), l'autre chez le rat (recevant 0, 250 ou 500 mg/kg par jour, 5 jours par semaine, jusqu'à 2 ans), il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des cancers chez les animaux traités. Une étude chez le rat recevant 500 mg/kg par jour d'un mélange d'isomères, 4 à 5 jours par semaine pendant 104 semaines a montré une augmentation de fréquence des tumeurs malignes tout type confondu chez les animaux traités par rapport aux témoins. Cependant, les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter en raison notamment de la méthodologie utilisée.

Dans une étude ancienne, l'application sur la peau de souris d'un mélange d'isomères n'a pas mis en évidence d'effet promoteur ou initiateur des cancers cutanés. Le CIRC a classé les xylènes dans le groupe 3 des agents inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'Homme.

Effets sur la reproduction

[2, 6, 31]

Concernant les effets sur la fertilité des xylènes, le peu de données disponibles à ce jour ne permet pas de les évaluer de manière adéquate. Les xylènes sont embryolétaux et foetotoxiques chez le rat et la souris à doses élevées, non toujours toxiques pour les mères ; ils sont aussi à l'origine d'effets neurologiques postnatals.

Fertilité

Très peu d'informations sont disponibles concernant les effets des xylènes seuls sur la fertilité.

Dans un rapport industriel non publié, dans lequel des rats ont été exposés par inhalation à des concentrations allant jusqu'à 500 ppm (2,4 % toluène, 12,8 % éthylbenzène, 20,3 % p-xylène, 44,2 % m-xylène et 20,4 % o-xylène ; 6 h/j ; avant l'accouplement, pendant la gestation et la lactation), aucun effet sur la fertilité, le poids des organes reproducteurs ou les paramètres de reproduction n'a été observé [27].

Dans un autre rapport industriel, des rats ont été exposés à un mélange de xylènes composé de 12,8 % d'éthylbenzène, 20,4 % d'o-xylène, 44,2 % de m-xylène et 20,3 % de p-xylène (0, 60, 250 et 500 ppm, 6 h/j, 7 j/sem, 131 jours en période pré-accouplement puis 20 jours pendant l'accouplement ; les femelles étaient de plus exposées du 1^{er} au 20^e jour de gestation et du 5^e au 20^e jour de lactation). Un ralentissement significatif du gain de poids est mesuré chez les femelles exposées à 60 et 250 ppm, pendant la période d'accouplement, sans lien avec le traitement d'après les auteurs. L'indice d'accouplement a été significativement réduit à 250 ppm et à 500 ppm ; aucun effet sur la durée moyenne de la gestation, la taille des portées ou le taux de survie n'a été rapporté [25].

Aucune étude n'est disponible par voie orale ou cutanée.

Développement

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

Une étude de développement prénatal a été réalisée selon les lignes directrices recommandées par l'OCDE. Des rats ont été exposés à un mélange de xylènes (15,3 % éthylbenzène, 21,3 % o-xylène, 43,9 % m-xylène et 19,4 % p-xylène) ou à chacun des isomères individuellement (0, 100, 500, 1 000 et 2 000 ppm ; 6 h/j ; GD6 à GD20). Toutes ces substances ont entraîné une toxicité maternelle avec un ralentissement du gain de poids à 1000 et 2000 ppm. Une diminution du poids de l'utérus et de la consommation de nourriture a aussi été constatée à 1000 et 2000 ppm d'o-, de m- et de p-xylène, et à 2000 ppm pour le mélange de xylènes. Aucun effet tératogène n'a été observé, même à la plus forte concentration, quelle que soit la substance testée. Chez les nouveau-nés, une diminution significative du poids fœtal a été mesurée aux concentrations supérieures à 500 ppm d'o-xylène ou du mélange, et à partir de 1000 ppm pour le m- et p-xylène. L'incidence des fœtus présentant des variations squelettiques augmente significativement à 2000 ppm pour l'o- et le p-xylène. Aucun effet n'a été constaté sur le nombre de sites d'implantation par portée, le pourcentage de fœtus vivants, le pourcentage de résorptions, la proportion de mâles par portée ainsi que l'incidence des malformations squelettiques, viscérales ou externes [43].

Suite à une exposition prénatale (500 ppm xylène technique, 6 h/j, GD7-20), les facultés d'apprentissage et de mémorisation, ainsi que la coordination motrice, sont diminuées à l'âge de 16 et 28 semaines ; à 55 semaines, les effets ne sont plus significativement différents, signe d'une réversibilité ou d'une adaptation des rats aux exercices réalisés [44, 45].

Des souris ont été gavées par un mélange de xylènes (3 fois par jour ; 60,2 % m-xylène, 9,1 % o-xylène, 13,6 % p-xylène et 17,0 % éthylbenzène ; 0, 0,52, 1,03, 2,06, 2,58, 3,10 et 4,13 mg/kg/j dilué dans de l'huile de graines de coton ; GD6 à 15). Toutes les mères exposées à la plus forte dose sont mortes ainsi que 12 des 38 mères recevant 3,10 mg/kg, celles encore en vie présentant un gain de poids réduit ; une diminution significative du poids de l'utérus et du foie a aussi été mesurée à 2,06, 2,58 et 3,10 mg/kg. Le poids fœtal moyen a été diminué à 2,06, 2,58 et 3,10 mg/kg ; à ces doses, le pourcentage de fœtus présentant des malformations externes était significativement plus élevé, la fente palatine étant la malformation la plus fréquente. Le pourcentage de fœtus morts et celui de résorptions par rapport au nombre total d'implants étaient significativement plus élevés à 3,10 mg/kg. Aucune augmentation significative de l'incidence des malformations viscérales ou squelettiques n'a été observée [46].

Neurotoxicité

Quelle que soit la voie d'exposition, les xylènes agissent au niveau du système nerveux central et sont à l'origine d'effets neurocomportementaux. Les concentrations élevées entraînent également des effets ototoxiques.

Par voie orale

De nombreuses études ont rapporté des spasmes et des changements de comportement (impulsivité, agressivité) chez le rat, tandis que chez la souris, ont été rapportés des tremblements, une paralysie partielle des pattes postérieures et une faiblesse généralisée.

Chez la souris, l'ingestion de 400 mg/kg/j d'un mélange de xylènes a entraîné incoordination, diminution de la force dans les pattes postérieures et tremblement ; à 1000 mg/kg/j, une hyperactivité est observée (gavage, 13 semaines) [47].

Un comportement agressif a été constaté chez des rats exposés à 1 500 mg/kg/j d'un mélange de xylènes pendant 90 jours [35].

Par inhalation

Des modifications biochimiques ont été détectées au niveau du cerveau de rats (800 ppm d'un mélange de composition non précisée, en continu pendant 30 jours) : hausse des taux de glutamine et de norépinéphrine, respectivement, dans le mésencéphale et l'hypothalamus, diminution des taux d'acétylcholine au niveau du striatum [48]. Une augmentation du taux d'enzymes présentes dans le cerveau et des changements de comportement ont aussi été rapportés chez des rats exposés à 300 ppm d'un mélange de xylènes pendant 18 semaines [49, 50].

Concernant le m-xylène, les rats mâles exposés à 100 ppm pendant 3 ou 6 mois, ont présenté une diminution de l'activité motrice, une incoordination et des difficultés d'apprentissage [51, 52]. Une diminution de la coordination motrice ainsi qu'une augmentation de la sensibilité à la douleur ont aussi été rapportées chez des rats suite à une exposition à 50 et 100 ppm de m-xylène pendant 3 mois (6 h/j, 5 j/sem) [37].

Chez la souris, une diminution de la liaison aux récepteurs alpha-adrénergiques a été notée pour le m-xylène (1600 ppm, 4 h/j, 5 j/sem pendant 7 semaines) [40].

Aucune étude n'est disponible concernant l'o-xylène ou le p-xylène.

Parmi les 3 isomères, seul le p-xylène induit une cochléotoxicité modérée à sévère chez le rat, à partir de 900 ppm (6 h/j, 6 j/sem pendant 13 semaines) : elle se caractérise par une perte de cellules ciliées [53]. Un mélange de xylènes (20 % d'o-xylène, 20 % de p-xylène, 40 % de m-xylène et 20 % d'éthylbenzène) produit les mêmes effets à 1000 ppm (6 h/j, 6 j/sem pendant 13 semaines) [54].

Une augmentation des seuils auditifs a par ailleurs été observée chez des rats exposés à 800 ppm de xylène technique (14 h/j, 7 j/sem, 6 sem) [55]. Des effets similaires sont rapportés uniquement pour le p-xylène par voie orale (900 mg/kg p.c/j, 5 j/sem, 2 semaines) [56].

Des effets modérés sur le réflexe stapédien (mécanisme de protection de l'oreille interne permettant d'atténuer les bruits) ont été mis en évidence pour les isomères p- et m-, suite à une exposition de rats à 3000 ppm pendant 15 minutes ; l'o-xylène n'a aucun effet sur ce mécanisme [57].

Très récemment, la vestibulotoxicité de l'o-xylène a été mise en évidence *in vitro*, dans un nouveau modèle cellulaire [58].

Effets perturbateurs endocriniens

Les xylènes sont classés perturbateurs endocriniens de catégorie II dans la liste de l'Anses et de catégorie III dans la base de données DEDuCT.

Pour plus d'informations, se reporter au paragraphe « Effets perturbateurs endocriniens » de la Fiche Toxicologique 0 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html>).

Toxicité sur l'Homme

La toxicité aiguë comprend des effets neurologiques et d'irritation des muqueuses (oculaire, nasale et pharyngée), l'exposition des yeux pouvant être à l'origine de kératites. La toxicité chronique se caractérise surtout par un syndrome psycho-organique et une dermatite d'irritation. Les xylènes sont possiblement ototoxiques. Les tests de génotoxicité réalisés sont majoritairement négatifs. Les données disponibles ne permettent pas de statuer formellement sur la cancérogénicité ou sur la reprotoxicité propre des xylènes, mais des atteintes sur la fertilité et le développement, notamment en lien avec l'effet famille des solvants organiques, ne peuvent pas être écartées.

Toxicité aiguë

[6, 7, 28, 60]

Par inhalation, les principaux effets décrits au cours d'expositions aiguës à des vapeurs de xylènes, que ce soit lors d'expositions professionnelles ou lors d'expositions humaines contrôlées, sont des effets neurologiques et des signes d'irritation des muqueuses (oculaire, nasale et pharyngée).

Les symptômes neurologiques les plus fréquents sont d'abord des céphalées et une asthénie apparaissant pour des concentrations de l'ordre de 50-200 ppm, puis une sensation de vertiges, étourdissements, des troubles de l'équilibre et une confusion accompagnée de nausées, d'un ralentissement des fonctions psychomotrices et, enfin, lors d'exposition à de très fortes concentrations, un coma, voire le décès.

L'effet irritant des xylènes sur le tractus respiratoire et les yeux a été observé à partir de 50 ppm, pendant des durées d'exposition variables (quelques minutes à quelques jours).

Une atteinte hépatorénale a été observée dans des cas d'exposition accidentelle à de très fortes concentrations. Aucun effet sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la fonction cardiaque n'a été relevé, mais des cas d'intoxication mortelle ont été attribués à une sensibilisation myocardique aux catécholamines et à des phénomènes anoxiques associés.

Au niveau oculaire, en plus des signes d'irritation, des kératites vacuolaires épithéliales et/ou stromales peuvent être observées suite à l'exposition à de fortes concentrations de vapeurs de xylène ou suite à des projections oculaires de xylènes liquides [61].

Au niveau cutané, l'immersion des mains pendant 20 minutes dans les xylènes liquides provoque une sensation de brûlure dès 10 minutes et un érythème, régressant après la fin de l'exposition. Le contact cutané prolongé (7 - 8 heures, mélange contenant plus de 95 % d'o-xylène) est à l'origine de brûlures chimiques caractérisées par douleur, paresthésies et difficultés aux mouvements de flexion, traduites cliniquement par une dévitalisation des tissus avec épaississement de la peau, troubles trophiques et sensoriels [62].

L'injection sous-cutanée accidentelle peut être à l'origine d'une fasciite nécrosante [63].

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

Toxicité chronique

[6, 7, 28]

Le système nerveux central est le principal organe cible. Le syndrome psycho-organique, à un stade réversible ou irréversible, a été associé à l'exposition chronique à des mélanges de solvants dont les vapeurs de xylène étaient les composants majoritaires. Il est caractérisé par des troubles de la mémoire et de la concentration, une insomnie, une diminution des performances intellectuelles et des troubles de la personnalité, sans signe objectif. Les travailleurs rapportaient aussi plus souvent d'autres symptômes neurologiques (céphalées, une sensation d'ébriété, fatigue, irritabilité, anxiété) et irritatifs (irritation nasale et oculaire, maux de gorge).

En raison de l'utilisation concomitante d'autres solvants, de la mauvaise quantification de l'exposition et de divers problèmes méthodologiques, l'attribution de ces effets aux xylènes seuls reste difficile à établir.

Des symptômes digestifs (nausées, vomissements) et cardiovasculaires (palpitations, douleurs thoraciques avec anomalies à l'ECG) ont été rapportés chez des travailleurs exposés à des concentrations non précisées de xylènes dans un contexte de polyexposition chimique.

Une faible exposition professionnelle chronique aux xylènes (14 ppm pendant 7 ans) ne semble pas associée à des effets hépatorénaux ni hématologiques. Cependant, l'exposition professionnelle aux toluène/xylènes a été associée à l'aggravation de certaines néphropathies glomérulaires [64]. Les observations anciennes rapportant des effets hématologiques et médullaires lors d'expositions au xylène étaient probablement dues à une contamination du produit technique par du benzène.

Sur la peau, les xylènes ont une action dégraissante, à l'origine de dermatites d'irritation (rougeur, desquamation, fissurations). Des rares cas d'urticaire, sans signes respiratoires associés, chez des travailleurs exposés à des vapeurs de xylènes ou par contact cutané direct sont rapportés [65].

Des altérations de la fonction auditive ont été mises en évidence chez des travailleurs en laboratoire d'histologie (mélange de xylènes contenant 21 % de p-xylène, concentration moyenne de 8,3 ppm, allant de 1,8 à 49 ppm). Par rapport à un groupe non exposé, les travailleurs avaient des performances auditives diminuées, et ceux ayant une plus forte exposition cumulée avaient les résultats les plus mauvais [66].

L'exposition aux solvants organiques a été associée à un risque plus élevé de sclérodémie systémique mais ce risque n'est pas retrouvé pour l'exposition spécifique aux xylènes [67]. Ils ont cependant été associés au phénomène de Raynaud [68].

Effets génotoxiques

[6, 33]

Les rares données humaines disponibles 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.

Une augmentation des lésions de l'ADN au test des comètes a été observée chez 18 travailleurs en laboratoire d'histologie exposés à des solvants organiques, principalement du xylène (sans précision) par voie cutanée et respiratoire (par rapport à 11 témoins), ainsi que chez 17 travailleurs d'une usine de polymères (par rapport à 17 témoins). La responsabilité d'autres substances (formaldéhyde, styrène) que les xylènes dans l'effet observé ne peut être formellement exclue [69, 70].

Effets cancérogènes

[6, 33]

Peu de données sont disponibles concernant le potentiel cancérogène des xylènes. Il s'agit essentiellement d'études évaluant le risque d'hémopathie maligne. Dans une méta-analyse portant sur 9 études cas-témoin, il a été mis en évidence une association entre l'exposition aux xylènes et l'augmentation du risque de myélome multiple. Dans une cohorte rétrospective de 14457 travailleurs, aucun des 108 travailleurs exposés aux xylènes n'est mort de myélome ou de lymphome non-hodgkinien. Concernant les autres types de cancer, des études cas-témoins rapportent un excès de risque de cancer colorectal (une étude), de la prostate (une étude) et du poumon (une étude).

Le nombre limité de cas étudiés, la mauvaise caractérisation des expositions, la présence d'autres substances chimiques et la forte corrélation avec les expositions à différents solvants (toluène, styrène, benzène, etc.) ne permettent pas d'apprécier de façon conclusive un éventuel pouvoir cancérogène des xylènes chez l'Homme.

Effets sur la reproduction

[6, 28, 32, 33, 71]

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, de leurs résultats divergents et des biais méthodologiques. L'exposition aux xylènes étant étroitement corrélée à celles d'autres produits chimiques, notamment à d'autres hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, étylbenzène), la distinction des effets induits par les xylènes de ceux résultants d'une exposition à d'autres solvants s'avère complexe [6].

Concernant la fertilité masculine, l'exposition aux xylènes n'était pas associée au délai de conception. Parmi les paramètres spermatiques analysés chez 24 travailleurs, seule une diminution statistiquement significative des γ -GT séminales, indicative d'un fonctionnement prostatique altéré, a été associée au xylène sanguin, par rapport à 37 témoins.

Concernant la fertilité féminine, des troubles menstruels ont été observés chez des femmes exposées à moins de 100 ppm de xylènes et à d'autres solvants. L'exposition aux xylènes n'était pas associée au délai de conception, mais l'exposition aux solvants organiques dans leur ensemble était associée à un temps de conception plus long et à une baisse de la fécondité.

Concernant le risque d'avortements spontanés et de faible poids à la naissance, l'association avec l'exposition aux xylènes n'est pas retrouvée systématiquement. Aucune des études disponibles ne met en évidence d'association significative entre l'exposition des mères ou des pères aux xylènes et le risque de malformations congénitales, notamment de fente palatine.

Concernant les effets neurodéveloppementaux (fonctions cognitives, déficits d'apprentissage, troubles de l'activité avec déficit de l'attention, troubles du spectre autistique) chez la descendance, la divergence des résultats et plusieurs limites (protocole des études, caractérisation de l'exposition, coexposition à d'autres agents neurotoxiques) rendent difficile l'imputation des effets observés aux seuls xylènes.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Juin 2021.

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

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

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

Aération et assainissement des locaux

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

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

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

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

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

Maladies à caractère professionnel

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

Maladies professionnelles

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

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Entreprises extérieures

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

Classification et étiquetage**a) substances** xylènes purs ou en mélange d'isomères

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage des xylènes (o-, m-, p- et mélanges d'isomères) figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Liquides inflammables, catégorie 3 ; H226
- Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 4(*) ; H312
- Irritation cutanée, catégorie 2 ; H315
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4(*) ; H332

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

Certains metteurs sur le marché proposent une autoclassification pour ces substances.

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA (<https://chem.echa.europa.eu/> et <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/classification>).

b) mélanges contenant des xylènes

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr/>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autres à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr_f.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations**Au point de vue technique****Information et formation des travailleurs**

- **Instruire le personnel** des risques présentés par ces substances, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinets d'incendie armés...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [22].
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de ces substances** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.

- **Éviter tout contact** de produit avec la **peau** et les **yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs et d'aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [72].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées aux xylènes.
- Éviter tout rejet atmosphérique de xylènes.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés aux xylènes présents dans l'air par un **organisme accrédité**, **sauf dans le cas où** l'évaluation des risques a conclu à un **risque faible** (§ Méthodes de détection et de détermination dans l'air).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de ces substances doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [73].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant des xylènes doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [74].
- Au besoin, les espaces dans lesquels les xylènes sont stockés et/ou manipulés doivent faire l'objet d'une **signalisation** [75].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu des xylènes sans prendre les précautions d'usage [76].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Les EPI ne doivent pas être source d'**électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [77, 78]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [79 à 82].

- Appareils de protection respiratoire : si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A lors de la manipulation de la substance [83].
- Gants : Les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont : alcool polyvinylique, Viton[®] et Viton[®]/Butyl Rubber (élastomères fluorés), Barrier[®] - PE/PA/PE et Silver Shield[®] PE/EVAL/PE. Certains matériaux sont à éviter : les caoutchoucs naturel, butyle, nitrile, néoprène, le polychlorure de vinyle [84 à 86].
- Vêtements de protection : quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [87].
- Lunettes de sécurité : la rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [88].

Stockage

- Stocker les xylènes dans des locaux **frais** et **sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...) et des oxydants forts.
- Le stockage des xylènes s'effectue habituellement dans des récipients en acier ou en aluminium. Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériau de stockage de la **bonne compatibilité** entre le matériau envisagé et la substance stockée.
- **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera une **cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre le matériel **électrique** et **non-électrique**, y compris l'**éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** les xylènes des produits comburants. Si possible, les stocker **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par les xylènes.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de liquide, récupérer le produit en l'épongeant avec un **matériau absorbant inerte** (diatomite, vermiculite, sable). Laver à grande eau la surface ayant été souillée [89].
- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés** et **munis d'un équipement de protection approprié**. Supprimer toute source d'inflammation potentielle.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires**.
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

- **Éviter d'exposer** à des postes comportant un risque d'exposition les sujets atteints d'affections neurologiques chroniques.
- **Lors des visites initiale et périodiques**
 - Examen clinique : Rechercher particulièrement des signes d'atteintes cutanées (dermatites d'irritation), neurologiques (syndrome psycho-organique débutant) et auditives.
 - Examens complémentaires : La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer d'autres examens complémentaires (tests psychométriques, etc.) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
- **Fertilité**

- Exposer le moins possible à cette substance les femmes désireuses de débiter une grossesse.
- Informer les salarié(e)s exposés des dangers de cette substance pour la fertilité et de l'importance du respect des mesures de prévention.
- Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.
- **Femmes enceintes et/ou allaitantes**
 - Exposer le moins possible à cette substance les femmes enceintes ou allaitantes, en raison de l'effet famille des solvants organiques et des signaux d'alerte pour le développement.
 - Dans tous les cas, l'exposition ne devra pas dépasser le niveau déterminé en appliquant les recommandations de la Société française de médecine du travail.
 - Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.
 - Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.
- **Surveillance biologique de l'exposition**
 - Le dosage des acides méthylhippuriques urinaires en fin de poste est proposé pour la surveillance biologique des travailleurs exposés. C'est un indicateur spécifique, bien corrélé à l'intensité de l'exposition, pour lequel des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) professionnelles et issues de la population générale sont disponibles [33].

Conduites à tenir en cas d'urgence

- **En cas de contact cutané :** appeler rapidement un centre antipoison. Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter rapidement un médecin.
- **En cas de projection oculaire :** rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
- **En cas d'inhalation :** appeler rapidement un centre antipoison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.
- **En cas d'ingestion :** appeler immédiatement un SAMU, faire transférer la victime par ambulance médicalisée en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Ne jamais faire boire, ne jamais tenter de provoquer des vomissements. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).

Bibliographie

- 1 | o-Xylene, m-Xylene, p-Xylene. - In : PubChem. US NLM (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 2 | o-Xylene, m-Xylene, p-Xylene. Dossiers d'enregistrement. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/informationon-chemicals>).
- 3 | o-Xylene, m-Xylene, p-Xylene. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA (<https://gestis-database.dguv.de/search>).
- 4 | o-Xylene, m-Xylene, p-Xylene. Fiches IPCS. ICSC 0084, 0085, 0086. International Labour Organization (ILO) (<https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home>).
- 5 | Xylene. Fiche de données toxicologiques et environnementales. INERIS (<https://substances.ineris.fr/fr/substance/1902>).
- 6 | Xylene. In : Répertoire toxicologique. CSST (<https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx>).
- 7 | Les xylènes - Valeurs toxicologiques de référence. Rapport d'expertise collective. Anses, 2020 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 8 | Mixed xylene, o-, m-, p-xylene. Fiches de données de sécurité. ExxonMobil Chemicals (<http://www.msds.exxonmobil.com/IntApps/psims/psims.aspx>).
- 9 | Xylènes, o-, m- et p-xylène. Liste des VLEP françaises. INRS (<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65>).
- 10 | Courtois B et al. - Les valeurs limites d'exposition professionnelle. Brochure ED 6443. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 11 | Xylene (all isomers). Documentation of the TLVs® and BEIs® with worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH, CD-ROM, 2019.
- 12 | Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse des gaz et des vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme française homologuée NF X 43-267. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2014.
- 13 | Mélange de vapeurs d'hydrocarbures C6 à C12 M-188. In : MétroPol. INRS, 2019 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 14 | Xylène M-242. In : MétroPol. INRS, 2016 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 15 | o-Xylène M-241. In : MétroPol. INRS, 2016 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 16 | Xylène M-257. In : MétroPol. INRS, 2016 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 17 | m-Xylène M-285. In : MétroPol. INRS, 2016 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 18 | p-Xylène M-286. In : MétroPol. INRS, 2019 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 19 | o-Xylène M-284. In : MétroPol. INRS, 2019 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 20 | Xylenes (o-, m-, p-isomers) Ethylbenzene. Method 1002. In : Sampling and Analytical Methods. OSHA, 1999 (<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html>).
- 21 | Volatile Organic Compounds, C1 to C10, Canister Method. Method 3900. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 5th edition. NIOSH, 2018 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).

- 22 | Mise en oeuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX). Guide méthodologique ED 945. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 23 | Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique ED 970. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 24 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 25 | Xylenes – In : Environmental Health Criteria. EHC 190. IPCS. WHO, 1997 (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc190.htm>).
- 26 | Ahaghotu E, Babu RJ, Chatterjee A et Singh M – Effect of methyl substitution of benzene on the percutaneous absorption and skin irritation in hairless rats. *Toxicol Lett.* 2005 ; 159 : 261-271.
- 27 | Xylene. Toxicological Profiles. ATSDR, 2007 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- 28 | Riihimäki V et Pfäffli P – Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health.* 1978 ; 4(1) : 73-85.
- 29 | Engström K, Husman K et Riihimäki V – Percutaneous absorption of m-xylene in man. *Int Arch Occup Environ Health.* 1977 ; 39 : 181-189.
- 30 | Ogata M, Yamasaki Y et Sugihara R – Quantitation of urinary o-xylene metabolites in rats and human beings by high-performance liquid chromatography. *Ind Health.* 1979 ; 17 : 123-125.
- 31 | Xylènes. DEM 007. In : DEMETER. INRS, 2010 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.html>).
- 32 | Xylenes. In : IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 47 ; 1989 : 125-156 et Vol. 71 ; 1999 : 1189-1208 (<https://monographs.iarc.who.int/monographs-available/>).
- 33 | Xylènes : In : BIOTOX. INRS, (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>).
- 34 | Armenta-Reséndiz M, Rios-Leal E, Rivera-García MT, Lopez-Rubalcava C et al. – Structure-activity study of acute neurobehavioral effects of cyclohexane, benzene, m-xylene and toluene in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019 ; 376 : 38-45.
- 35 | Condie LW, Hill JR et Borzelleca JF – Oral toxicology studies with xylene isomers and mixed isomers. *Drug Chem Toxicol.* 1988 ; 11(4) : 329-354.
- 36 | Xylenes. IMAP Single assessment report. NICNAS, 2019 (<https://nicnas.gov.au/>).
- 37 | Korsak Z, Wisniewska-Knypl J et Swiercz R – Toxic effects of suchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health.* 1994 ; 7(2) : 155-166.
- 38 | Jenkins LJ, Jones RA et Siegel J – Long-term inhalation screening of benzene, toluene, o-xylene and cumene on experimental animals. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1970 ; 16 : 818-823.
- 39 | Tatrai E, Ungvary G, Cseh IR, Manyai S et al. – The effect of long-term inhalation of ortho-xylene on the liver. 1981 In : Gut I et al. (ed) : Industrial and environmental xenobiotics (pp 293- 300). Berlin : Springer-Verlag, 1981.
- 40 | Niaz K, Bahadar H, Maqbool F et Abdollahi M – A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI J.* 2015 ; 14 : 1167-1186.
- 41 | Elovaara E, Engström K, Häyri L, Hase T et al. – Metabolism of antipyrine and m-xylene in rats after prolonged pretreatment with xylene alone or xylene with ethanol, phenobarbital or 3-methylcholanthrene. *Xenobiotica.* 1989 ; 19(9) : 945-960.
- 42 | Rogers JV, Gunasekar PG, Garrett CM et McDougal JN – Dermal exposure to m-xylene leads to increasing oxidative species and low molecular weight DNA levels in rat skin. *J Biochem Mol Toxicol.* 2001 ; 15(4) : 228-230.
- 43 | Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G et Bonnet P – Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. *Food Chem Toxicol.* 2003 ; 41 : 415-429.
- 44 | Hass U et Jakobsen BM – Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat : A teratogenicity and postnatal study. *Pharmacol Toxicol.* 1993 ; 73 : 20-23.
- 45 | Hass U, Lund SP, Simonsen L et Fries AS – Effects of prenatal exposure to xylene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol.* 1995 ; 17 : 341-349.
- 46 | Marks TA et Ledoux TA – Teratogenicity of a commercial xylene mixture in the mouse. *J Toxicol Env Health.* 1982 ; 9 : 97-105.
- 47 | NTP 1986 Toxicology and Carcinogenesis Studies of xylenes (mixed) (60 % m-xylene, 14 % p-xylene, 9 % o-xylene and 17 % ethylbenzene) (CAS 1330-20-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (gavage studies). NTP Technical Report Series TR-327. US Department of Health and Human Services, 1986 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>).
- 48 | Honma T, Sudi A, Miyagawa M, Sato M et Hasegawa H – Significant changes in the amounts of neurotransmitter and related substances in rat brain induced by subacute exposure to low levels of toluene and xylene. *Ind Health.* 1983 ; 21 : 143-151.
- 49 | Savolainen K – Combined effects of xylene and alcohol on the central nervous system. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1980 ; 46 : 366-372.
- 50 | Savolainen K et Linnavuo M – Effects of m-xylene on human equilibrium measured with a quantitative method. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1979 ; 44 : 315-318.
- 51 | Gralewicz S, Wiaderna D et Tomas T – Development of spontaneous, age-related nonconvulsive seizure electrocortical activity and radial-maze learning after exposure to m-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health.* 1995 ; 8(4) : 347-360.
- 52 | Korsak Z, Sokal JA et Gorny R – Toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals. III. Subchronic inhalation study. *Pol J Occup Med Environ Health.* 1992 ; 5(1) : 27-33.
- 53 | Gagnaire F, Marignac B, Langlais C et Bonnet P – Ototoxicity in rats exposed to ortho-, meta- and para-xylene vapours for 13 weeks. *Pharmacol Toxicol.* 2001 ; 89 : 6-14.
- 54 | Gagnaire F, Langlais C, Grossman S et al. – Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and to two technical xylene vapours for 13 weeks. *Arch Toxicol.* 2006 ; 81(2) : 127-143.
- 55 | Pryor GT, Rebert CS et Howd RA – Hearing loss in rats caused by inhalation of mixed xylene and styrene. *J Appl Toxicol.* 1987 ; 7 : 55-61.
- 56 | Gagnaire F et Langlais C – Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Arch Toxicol.* 2005 ; 79 : 346-354.
- 57 | Wathier L, Venet T, Bonfanti E, Nunge H et al. – Measuring the middle-ear reflex : A quantitative method to assess effects of industrial solvents on central auditory pathways. *Neurotoxicology.* 2019 ; 74 : 58-66.

- 58 | Tallandier V, Chalansonnet M, Merlen L, Boucard S *et al.* – An in vitro model to assess the peripheral vestibulotoxicity of aromatic solvents. *Neurotoxicology*. 2021 ; 84 : 105-113.
- 59 | Toxicological Review of Xylenes. Environmental Protection Agency (US EPA), 2003 (<https://www.epa.gov/iris>).
- 60 | Trujillo F, Dang D, Starck T – Xylene keratopathy : a case report and review of the literature. *Cornea*. 2003 Jan ;22(1) :88-90.
- 61 | Dewar ZE, Christiansen G – Contact chemical burn of the hand caused by xylene : A case report. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020 May 8 ;1(3) :289-291.
- 62 | Eswaran S, Ayyaswamy A, Saravanam PK – Necrotising fasciitis following accidental injection of intraoral xylene : a preventable medication error. *BMJ Case Rep*. 2020 Nov 23 ;13(11) :e236018.
- 63 | Jacob S, Hery M, Stengel B – Exposition aux solvants organiques. Risque de progression des maladies rénales chroniques vers l'insuffisance rénale terminale. Etudes et enquêtes. *Références en Santé au Travail*. 2008 ;170 : 233-241.
- 64 | Weiss RR, Mowad C – Contact urticaria from xylene. *Am J Contact Dermat*. 1998 Jun ;9(2) :125-7.
- 65 | Fuente A, McPherson B, Cardemil F – Xylene-induced auditory dysfunction in humans. *Ear Hear*. 2013 Sep ;34(5) :651-60.
- 66 | Zhao JH, Duan Y, Wang YJ, Huang XL, Yang GJ, Wang J – The Influence of Different Solvents on Systemic Sclerosis : An Updated Meta-analysis of 14 Case-Control Studies. *J Clin Rheumatol*. 2016.
- 67 | Purdie GL, Purdie DJ, Harrison AA – Raynaud's phenomenon in medical laboratory workers who work with solvents. *J Rheumatol*. 2011 Sep ;38(9) :1940-6.
- 68 | de Aquino T, Zenkner FF, Ellwanger JH, Prá D, Rieger A – DNA damage and cytotoxicity in pathology laboratory technicians exposed to organic solvents. *An Acad Bras Cienc*. 2016 Mar ;88(1) :227-36.
- 69 | Ladeira C, Gajski G, Meneses M, Gerić M, Viegas S – The genotoxicity of an organic solvent mixture : A human biomonitoring study and translation of a real-scenario exposure to in vitro. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020 Oct ;116:104726.
- 70 | Dimethylbenzene. In : Reprotox. Reproductive Toxicology Center, 2020 (<https://reprotox.org/>).
- 71 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 72 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 73 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 74 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 75 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 76 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 77 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 78 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 79 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 80 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 81 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 82 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 83 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 84 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 6th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 260 p.
- 85 | Xylène. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 86 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 87 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 88 | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<https://www.inrs.fr/>).

Historique des révisions

1 ^{re} édition	1982
2 ^e édition (mise à jour complète)	1992
3 ^e édition (mise à jour partielle)	2004
■ Réglementation	
4 ^e édition (mise à jour complète)	2009

5 ^e édition (mise à jour complète)	Juin 2021
---	-----------