

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 007

Formule

C₈H₁₀

Numéro CAS

1330-20-7

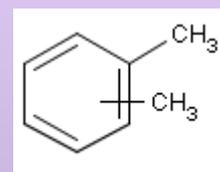
Xylènes

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

Famille chimique

Hydrocarbures aromatiques

Formule éclatée



	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Données insuffisantes	Données insuffisantes
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Risque d'avortement suspecté	Embryotoxicité : embryolétale (fortes doses), baisse de poids, variations squelettiques (côtes surnuméraires)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : morts fœtales (fortes doses), baisse de poids et retard d'ossification
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : retard dans l'acquisition de certains réflexes et baisse de performance aux tests de neuromotricité (réversibilité incertaine)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Passage dans le lait

Synonymes

Diméthylbenzènes

Names / Synonyms

Xylenes

FT INRS

N° 77

www.inrs.fr/fichetox

Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (1999). EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé.
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLE = 100 ppm (442 mg/m ³). VME = 50 ppm (221 mg/m ³) (valeur française).

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore gras.
	Solubilité : très peu soluble dans l'eau, miscible à de nombreux solvants organiques.
	Volatilité : -
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 4,35 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : essentiellement absorbé par voies pulmonaire et cutanée, et exceptionnellement par voie digestive.
	Métabolisme : 65 % de la quantité inhalée pénètre dans l'organisme. Également forte absorption par voie cutanée. Les xylènes se métabolisent dans le foie en acides méthylbenzoïques puis en acides méthylhippuriques et moins de 3 % sous forme de xylénols conjugués. L'élimination des métabolites se fait principalement par voie urinaire (demi-vie d'élimination biphasique de 3,6 heures et 30 heures). Aux fortes expositions, le métabolisme est saturé. Les xylènes s'accumulent dans l'organisme. Ils passent la barrière placentaire et sont présents dans le lait maternel.
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines	Le dossier de l'ATSDR cité ci-après rapporte plusieurs études où le rôle des xylènes est évoqué. Il existe cependant à chaque fois une exposition concomitante à d'autres solvants et généralement un nombre de sujets trop faible. Aucune conclusion n'est donc possible.
-------------------------------------	--

Principales données animales	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
<p>ATSDR - Toxicological Profile for Xylenes. Atlanta : ATSDR ; 2007 : 385 p.</p>	<p>Effets sur la reproduction</p> <p>Une étude épidémiologique suggère que l'exposition paternelle aux xylènes en milieu professionnel peut augmenter la survenue d'avortement ; cependant cette étude est limitée par la taille de la population. Une seule étude animale par inhalation a été réalisée pour tester le potentiel toxique des mélanges de xylènes sur la reproduction. L'exposition réalisée au cours des périodes de pré-accouplement, accouplement et gestation n'a mis en évidence aucun effet lié au traitement chez le rat (500 ppm).</p> <p>Aucune étude n'a été effectuée par voie orale ou cutanée. Lors d'études de toxicité subchronique ou chronique par voie orale, chez des rats ou des souris, il n'a été noté aucune atteinte des organes de la reproduction aux examens anatomo-pathologiques. Cependant du fait du potentiel élevé d'exposition de l'homme au xylène et à ses isomères et de sa capacité à franchir la barrière placentaire, des études supplémentaires, expérimentales chez l'animal ou épidémiologiques chez l'homme, sont nécessaires pour évaluer plus complètement l'impact de ces substances sur la reproduction. Une étude de reproduction sur plusieurs générations est nécessaire, combinée si possible avec une étude sur le développement neurologique.</p> <p>Effets sur le développement</p> <p>Des déficiences congénitales du système nerveux central chez des enfants dont les mères étaient exposées professionnellement aux xylènes ont été rapportées dans deux études. Cependant ces études présentaient un certain nombre de biais et aucune conclusion ne peut en être tirée.</p> <p>Les études chez l'animal par inhalation, ingestion ou voie dermique ont rapporté certaines informations sur les effets sur le développement du xylène et de ses isomères. Cependant la qualité de grand nombre de ces études empêche de tirer des conclusions. Chez le rat, une récente étude sur le développement par inhalation a utilisé des protocoles standards actuels (*). L'ingestion d'aspirine par des rates fécondées exposées au xylène a entraîné une augmentation des effets nocifs maternels et fœtaux.</p> <p>Les effets les plus critiques sur le développement chez l'animal sont les déficits neuro-comportementaux observés chez la descendance, ces effets persistant des mois. Aucune étude par voie orale n'a été effectuée pour étudier les effets sur le développement neurologique. Ces études seraient nécessaires pour étudier les effets du xylène par cette voie. Des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre le mécanisme d'atteinte du développement du xylène, notamment sur le développement du système nerveux central. Ces études peuvent être combinées à une étude de reproduction sur plusieurs générations.</p> <p>(*). Saillenfait AM a étudié la toxicité du développement chez le rat après administration par inhalation d'éthylbenzène, de l'ortho-, du méta-, du para-xylène et du xylène technique. Les animaux ont été exposés à l'un ou à l'autre de ces produits aux concentrations de 100, 500, 1 000, ou 2 000 ppm, 6 heures par jour, du 6^{ème} jour au 20^{ème} jour de gestation. Tous ont provoqué une toxicité maternelle indiquée par une diminution significative du gain de poids maternel à 1 000 et 2 000 ppm. Une diminution du gain de poids corrigé du poids des utérus et de la consommation de nourriture a été observée à 1 000 et 2 000 ppm d'éthylbenzène, d'ortho-, de méta- ou de para-xylène, et à 2 000 ppm de xylène technique. Aucun effet tératogène n'a été observé jusqu'à 2 000 ppm, quel que soit le produit testé. Une toxicité fœtale consistant en une diminution du poids fœtal a été notée à des concentrations supérieures ou égales à 500 ppm d'ortho-xylène ou de xylène technique, et à des concentrations supérieures ou égales à 1 000 ppm d'éthylbenzène, de méta- ou de para-xylène.</p> <p>Il y avait également une augmentation significative de l'incidence des fœtus porteurs de variation du squelette à 2 000 ppm d'éthylbenzène, d'ortho- ou de para-xylène. En conclusion, tous les produits</p>

	testés ont provoqué des effets toxiques sur le développement à 1 000 et 2 000 ppm, concentrations qui entraînaient aussi une toxicité maternelle significative. Dans le cas de l'ortho-xylène et du xylène technique, des effets sur le développement ont également été observés à 500 ppm, en l'absence de toxicité maternelle. Toutefois, la seule indication d'un effet toxique lié au traitement était une légère diminution du poids fœtal (Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G, Bonnet P - Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2003 ; 41 (3) : 415-29).
--	---

Autres données pertinentes	Pas d'étude sur cellules germinales disponible <i>in vivo</i> .
-----------------------------------	---

- Le xylène est détecté dans le lait maternel chez l'humain (non quantifié lors d'une étude en milieu urbain).
- Le xylène traverse la barrière placentaire chez l'animal (o-xylène et p-xylène), mais il n'existe pas d'étude permettant de valider les effets.
- Le système nerveux est particulièrement sensible aux xylènes, d'où la nécessité de préciser le risque concernant le développement du système nerveux central.
- Seule une étude d'exposition par voie orale mentionne un effet tératogène (fentes palatines) à une très forte dose de 2 060 mg/kg/j de xylènes, n'excluant pas une toxicité maternelle.
- Chez l'animal, l'ingestion d'aspirine par des rates gestantes exposées au xylène favorise l'apparition des effets toxiques chez les mères et les fœtus.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Les études disponibles sur les xylènes n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, mais l'ensemble de ces études n'est pas jugé suffisant afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité.

Les soupçons sur les pertes embryonnaires chez l'animal et les avortements doivent inciter à la prudence et il est nécessaire de prévenir systématiquement les femmes en âge de procréer de ce risque.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Les xylènes ont été testés selon des études de bonne qualité chez l'animal. Des signaux d'alerte ont été détectés : effets fœtotoxiques (diminution du poids fœtal, troubles neuro-comportementaux).

Une recherche de substitution de cette substance est recommandée. Si la substitution est impossible, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Dans le cas où le produit est susceptible de pénétrer dans l'organisme, on évaluera le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à 10 % de la VME ou de l'IBE. Les contacts cutanés seront également évités.

À noter que les xylènes sont des solvants organiques. L'effet « famille » de ces solvants est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré, pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE*.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$ devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

Ces recommandations vont dans le même sens que notre proposition précédente et ne la modifie pas.

Les conditions de travail devront être suffisamment sûres pour éviter tout risque accidentel susceptible de dépasser ces doses même sur un temps court. En l'absence de mesures précises d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit et ce durant toute la grossesse.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autre « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail).

En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1^{er} trimestre 2005 : 9-20.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Xylène (mélange d'isomères) (2002, actualisation en 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
Étiquetage	Aucun
ECB	
Risk assessment	Aucun
Summary risk assessment report	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
INERIS	2006
CSST Format PMSD	16/06/2000
ATSDR	2005
EPA / OPPT	Aucun
TOXNET	
HSDB	18/01/2002
CCRIS	02/07/1998
GENE-TOX	31/05/2002
IRIS	04/01/1997
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	1998

Les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.