



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



UNIVERSITE ABBES LAGHROUR- KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

FILIERE : Biologie moléculaire et Sciences biologique

OPTION : Biochimie appliquée

Thème

**Etude de L'effet de deux solvants organiques
(xylène et Toluène) sur quelque paramètres
biochimiques chez les lapins mâles adultes
de l'espèce *Cuniculus lepus*.**

Présenté par :

MAHSAR ALIMA

promoteur:

DJEMIL RANDA

Soutenu le : 01/ 06/2016

Membres du jury

Président : LARBA.R

MCB

Université Abbes Laghrou

Promoteur : DJEMIL.R

MAA

Université Abbes Laghrou

Examineur : MESSAIA

MAB

Université Abbes Laghrou

Promotion : 2015/2016

Le travail à été réalisé dans laboratoire Ecophysiologie Animale du département de biologie de l'université d'Annaba,

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتَى
إِنَّ رَبَّهُمُ بِهِمْ
لَاعْلَمُونَ



Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah qui nous a donné patience, force et volonté, et nous a aidé à réaliser ce modeste travail.

Nous tenons particulièrement à remercier notre Président :

Larba. R.

Maître assistant A à l'université Abbes Laghrour Khenchela, pour sa gentillesse, sa confiance,

Ses encouragements et ses conseils durant la période de réalisation de ce mémoire.

Nous remercions aussi encadreur,

Mme. Djemil. R.

Maître assistant A à l'université Abbes Laghrour Khenchela et

Mme. Messai. A.

Maître assistant A à l'université Abbes Laghrour Khenchela, pour leur collaboration, et d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous adressons également, nos remerciements à l'équipe du laboratoire de recherches scientifiques de Annaba pour leurs orientations.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

*À mes **parents** que je remercierai éternellement pour leur amour
et leur appui inconditionnel durant toutes ces années;*

*À mon frère **Abd alhak** et **Ibrahim**(Ala).*

*À ma sœur **donia zed**.*

À toute ma famille.

À mes chères amies : Zahwa, fatma, Amel, Kawla, Fatima.

*À tous ceux et toutes celles qui m'ont encouragé et m'ont
souhaité du bien de près ou de loin. Et témoignage de ma profonde
affection.*

*Sans oublier mes camarades de la promotion 2^{ème} année Master
biochimie (2015/2016).*

Alima

Résumé

Cette étude porte sur l'effet du solvant toluène et xylène sur quelques paramètres biochimiques, des plasmas sanguine des lapins mâles adultes de l'espèce *Cuniculus Lepus*, variant en âge de 6 à 7 mois et un poids de l'ordre de (1700 ± 170) g.

Les lapins ont été divisés en trois groupes: le premier groupe de 04 lapins a été considéré comme un témoin, le deuxième et le troisième groupe comprennent chacun 04 lapins traités avec 100 ppm et 200 ppm d'un mélange de Toluène et xylène respectivement par voie respiratoire ou bien par inhalation chaque 04ml (2ml de xylène et 2ml de Toluène) / 02heures /jours.

Les résultats obtenus révèlent qu'il y a une altération significative Chez les paramètres biochimiques du sang suivants ; cholestérol, triglycérides, glucose, l'urée et créatinine. Par contre, on a enregistré un faible changement du taux de protéine totale chez les individus traités par un mélange de xylène et Toluène comparativement au témoin.

Mots clés : *xylène, Toluène, Inhalation, paramètres biochimiques, Cuniculus lepus.*

Abstract

This study examines the effect of both the solvent xylene and Toluene on some biochemical parameters :(the concentration of glucose, triglycerides, cholesterol, total proteins, urea and creatinine) of adult male rabbits *Cuniculus Lepus*.

The rabbits were divided into three groups: the first group of 04 rabbits was considered a control, the second and the third group included 08 rabbits each which are divided into two groups (each unit contains 04 rabbits) and treated by 100 ppm, 200 ppm of melange of toluene and xylene by inhalation for 04 ml (02 ml of toluene and 02ml of xylene) /02hours / day.

The results of this study showed significant changes in some biochemical indicators (concentration of glucose, triglycerides ,cholesterol, urea and creatinine) , whereas in the concentration of the total proteins we did not see any change in this group treated with toluene mixed with xylene , when we compared the groups with the control .

Keywords: xylene, Toluene, inhalation ; biochemical parameters toxicity, *Cuniculus Lepus*,.

تناول هذا البحث دراسة تأثير كل من المذيبان: الطوليان والجزيلان على بعض الخصائص البيوكيميائية لبلازما دم ذكور أرانب بالغين جنسيا حيث تتراوح أعمارهم بين 6 و7 أشهر وأوزانهم في حدود (170±1700) غ .

قسمت هذه الأرانب إلى ثلاث مجموعات؛ المجموعة الأولى تضم 04 أرانب اعتبرت كشاهد، المجموعة الثانية و الثالثة تضم كل منها 04 أرانب عوملت المجموعة الثانية بـ 100 ppm و الثالثة بـ 200 ppm من مزيج من الطوليان والجزيلان لذكور أرانب من النوع *Cuniculus lepus*، تمت المعاملة عن طريق تقديم المذيبان عبر الجهاز التنفسي أي عن طريق الشم بمعدل 04 ملل (02ملل من الجزيلان و02 ملل من الطوليان) /مدة ساعتين/اليوم .

النتائج المتحصل عليها بينت تواجد تأثيرات معنوية عالية في تركيز الغلوكوز، الكولسترول، ثلاثي الغليسيريد، حمض البولة، الكرياتنين، كما سجل عدم تأثير هذا المركب علي تركيز البروتينات الكلية، عند الأفواج المعاملة مقارنة بالفوج الشاهد.

الكلمات المفتاحية:الجزيلان، الطوليان، استنشاق، خصائص بيوكيميائية، *Cuniculus lepus*.



Unité en Symbole	Unité en lettre
cm²/s	Centimètre carrée par seconde.
mg/L	Milligramme par litre.
mg/m³	Milligramme par mètre cube.
Pa	Pascal.
Pa .s	Pascal fois seconde.
ppm	Parte par émilien.



Figure	Titre	Page
01	Formule chimique de Xylène.	05
02	Le Voie métabolique du xylène dans l'organisme.	10
03	Formule chimique de Toluène.	17
04	Le Voie métabolique du Toluène dans l'organisme.	22
05	Protocole expérimentale.	30
06	variation moyennes($X \pm SD$) du taux de glucose entre les 03 groupes.	41
07	variation moyennes($X \pm SD$) du taux du cholestérol entre les 03 groupes.	42
08	variation moyennes($X \pm SD$) du taux du triglycérides entre les 03 groupes.	43
09	variation moyennes($X \pm SD$) du taux des protéines totale entre les 03 groupes.	44
10	Variation moyennes($X \pm SD$) du taux de l'urée entre les 03 groupes.	45
11	Variation moyennes($X \pm SD$) du taux du Créatinine entre les 03 groupes.	46



Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
01	Caractéristique physique-chimiques de xylène.	07
02	Caractéristique physique-chimique de Toluène.	19
03	<i>Variations des différents paramètres biochimiques ($X \pm SD$)</i>	40

Sommaire

TITRE	Pages
Introduction	01
Chapitre I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
I. Généralités	03
I.1.Les solvants.	
I.2. Hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylènes.)	
PARTIE I : La toxicité de xylène	
II.1.1. définitions	05
II.1.2.Utilisations et sources d'émission	06
II.1.3.Les caractéristiques physico-chimiques	07
II.1.4. Toxicocinétique :	
II.1.4.1.Absorption	08
II.1.4.2.Distribution	08
II.1.4.3.Métabolisme	09
II.1.4.4.Élimination	10
II.1.5.Toxicité et pathologie :	
II.1.5.1.Toxicité aiguë	11
II.1.5.2.Toxicité chronique	13
II.1.5.2.1.Chez l'homme	
II.1.5.2.2. Chez l'animale.	
II.1.6.Les Effets génotoxiques	14
II.1.7.Les Effets cancérogènes	15
II.1.8. Les Effet sur la reproduction	15
PARTIE II : La toxicité de Toluène	
III.1.1. définitions	17
III.1.2.Utilisations et sources d'émission	17
III.1.3.Les caractéristiques physico-chimiques	19
III.1.4.Toxicocinétique.	
III.1.4.1.Absorption	20
III.1.4.2.Distribution	20
III.1.4.3.Métabolisme	21
III.1.4.4. Élimination	23

III.1.5.Toxicité et pathologie :	
III.1.5.1.Toxicité aigue	23
III.1.5.2.Toxicité chronique	24
III.1.6.Les Effets cancérogènes	25
III.1.7. Les Effets génotoxiques	26
III.1.8.Les Effet sur la reproduction	18
III.1.8.1.Chez l'humaine.	
III.1.8.2. Chez l'animale	

Chapitre II: MATERIEL ET METHODE

I.1.Matériels biologiques et conditions d'élevage	29
I.2. Matériels chimique	29
I.3. protocole expérimentale	30
II.3.1.Dosage du glucose	31
II.3.2. Dosage du cholestérol	32
II.3.3. Dosage des triglycérides	34
II.3 .4. Dosage des Protéines totale	35
II.3.5.Dosage des l'urée	36
II.3.6.Dosage des créatinines	38

Chapitre III : RESULTATS

I. Résultats	40
1. Les Effets d'un mélange de xylène et Toluène	40
I.1.La variation moyenne du taux de glucose	41
I.2.La variation moyenne du taux du cholestérol	42
I.3.La variation moyenne du taux des triglycérides	43
I.4.La variation moyenne du taux des protéines totale	44
I.5.La variation moyenne du taux des l'urée	45
I.6.La variation moyenne du taux des créatinines	46

Chapitre IV : DISCUSSION

IV .Discussion	48
Conclusion et perspectives	49
Références Bibliographiques	50

INTRODUCTION

*Etude de l'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce *Cuniculus lepus*.*

Introduction

La contamination de l'environnement par les substances toxiques est associée à l'industrialisation et à l'agriculture, et depuis les années 1900, l'industrialisation a introduit dans l'environnement près de 100.000 produits chimiques dont quelques uns seulement, ont été interdits en raison de leur toxicité, malgré qu'ils ont des effets toxique de nature à mettre pas seulement la santé des salarié exposée dans leur travail en danger ,mais aussi la santé humaine est en tête de la liste, La nature des polluants est extrêmement variée : des polluants physiques (radiations ionisantes, pollution thermique), biologiques (matières organiques mortes, microorganismes pathogènes,...), et chimiques (hydrocarbures, pesticides, nitrates, métaux lourds ...) (**Ramade, 2010**).

Dans nos habitations, l'air intérieur n'est pas meilleur qu'à l'extérieur, donc les produits chimiques peuvent se disperser sur des grandes distances par les courants atmosphériques et les mouvements de l'eau, Comme les hydrocarbures aromatiques, qui s'évaporent plus ou moins rapidement à température ambiante. On compte aujourd'hui plus de 300 types, entre 50 et 100 composants organique volatiles (COV), peut être rencontrés dans des ambiances intérieures, comme le Toluène et le xylène qui sont largement utilisés comme des solvants dans les Peintures, les agents nettoyants et dégraissants, ainsi que dans les produits pharmaceutiques et les pesticides (**Lauwerys , 1999**). et leurs présentation dans l'atmosphère, est due en grande partie à une combustion incomplète des carburants de pétrole par les véhicules automobiles, Les sources naturelles comprennent les gaz volcaniques, les feux de forêt (**Isidorov et al. , 1990**), Ces produits chimique sont identifiés par leurs étiquetage que sont inflammables, nocif par inhalation et par contacte avec la peau, et malgré qui sont évaluée par ACGH comme des substances non cancérogène pour l'homme, le Toluène et le xylène réagîtes sur le système nerveux centrale, ils provoquer une irritation de système respiratoire et atteinte hépato-rénal, ces substance sont foetotoxique, mais pas vraiment toxique pour la mère ,par contre pour la reproduction le xylène ne permettent pas de faire une évaluation adéquate des effets sur la reproduction (**Pichard, 2005 ; ATSDR ,2005**) mais pour le Toluène a été classé comme un substance toxiques sur la reproduction (**JOCE, 2004**).

Pour cela Notre étude à pour but d'évaluer l'effet d'une agression chimique à une combinaison des solvants aromatiques : Toluène et xylène, sur quelque paramètres biochimique chez lapin male adulte *Cuniculus lepus*.

L'objectif de ce travail réalise au du laboratoire du département de biologie, est compléter évaluation de toxicité aigue de xylène et Toluène et la bibliographie, concernant les effets de mélange de xylène et Toluène ; selon le mode d'exposition (inhalation) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins male.

Ce manuscrit se divise en quatre chapitres :

- Le premier est une étude bibliographique des solvants en général, leurs familles, groupes, et se divise en deux parties :

La 1^{er} parties La Toxicité de xylène et la 2^{em}e parties la Toxicité de Toluène (définitions, en étudiant leurs Les utilisations et sources d'émission, paramètre physico-chimiques, Toxicocénitique (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination), Toxicité et pathologie, leur effets sur la santé (génotoxique et cancérogène, est la reproduction.

- Le second est une étude expérimentale, dans laquelle nous présentons le matériel et les méthodes de travail, les modes d'exposition des lapins au solvant (inhalation), le mode de traitement ainsi que l'ensemble de manipulation réalisées au niveau du laboratoire pour obtenir les résultats souhaités.
- Dans le troisième chapitre, nous présentons les résultats obtenus après l'exposition des animaux à un mélange de xylène et Toluène sous forme d'histogrammes.
- Dans le quatrième chapitre, nous essayons de discuter les résultats obtenus et les comparer avec des travaux scientifiques.

REVUES BIBLIOGRAPHIQUES

*Etude de l'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce *Cuniculus lepus*.*

PARTIE I : **La toxicité de xylène**

*Etude de l'effet de deux solvants organiques (Xylène et Toluène) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce *Cuniculus lepus*.*

I. Généralité

I.1 Les solvants

Un solvant, de point de vue chimique, est un liquide qui a la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances sans provoquer de modification chimique de ces substances et sans lui-même se modifier. Les solvants permettent de mettre en œuvre, application d' de nettoyer ou de séparer des produits (INSERM, 1999).

Cette propriété permet :

- L'utilisation des solvants pour nettoyer ou séparer les différentes substances.
- Leur régénération quand leur utilisation première les a chargés en impuretés.

Couramment utilisés dans l'industrie, (peinture, chimie, pharmacie, mécanique...), ils sont également présents en quantités dispersées dans l'artisanat (carrosserie, vernisseurs, pressings...), dans les laboratoires de recherche ou d'enseignement et même chez les particuliers (produit de nettoyage, détachants...). Les sont utilisés pour le dégraissage, nettoyage, décapage, l'extraction à partir d'un autre produit, la séparation, la purification, le stockage ou transport sous forme liquide, la modification de texture d'un produit, dans l'industrie chimique, du plastique, métallurgique, alimentaire, pharmaceutique, agriculture, bâtiment...

Les solvants se classent principalement en trois grands groupes auxquels s'ajoute un groupe de solvants particuliers (Mahieu & Boust, 2007) :

- ❖ Solvants oxygénés : contiennent au moins un atome d'oxygène, ils comprennent : les alcools (méthanol, éthanol...), les cétones (acétone, méthylcétone...), les éthers (éther éthylique...) et les esters (acétate, agro solvant...).
- ❖ Solvants hydrocarbonés : contiennent de l'hydrogène et du carbone, ils comprennent : les hydrocarbures aromatiques (benzène, xylène, Toluène... et les solvants pétroliers non aromatiques (essences spéciales, White-spirit...).
- ❖ Hydrocarbures halogénés : contiennent un atome d'halogène (chlore, fluor, iode et brome), ils comprennent : trichloréthylène, tetrachloroéthylène ou perchloroéthylène, dichlorométhane ou chlorure de méthylène et le chlorobenzène.
- ❖ Les solvants particuliers : comprennent : les hydrocarbures nitrés (nitrométhane, nitrobenzène...), les composés azotés (diméthylformamide, triéthylamine...), les dérivés

soufrés (diméthylsulfoxyde) et les hydrocarbures complexes (familles des terpènes : essence de térébenthine...) (Gauthie, 2002 ; Charretton *et al.*, 2005).

I.2. Hydrocarbures aromatiques (benzène, Toluène, xylènes....)

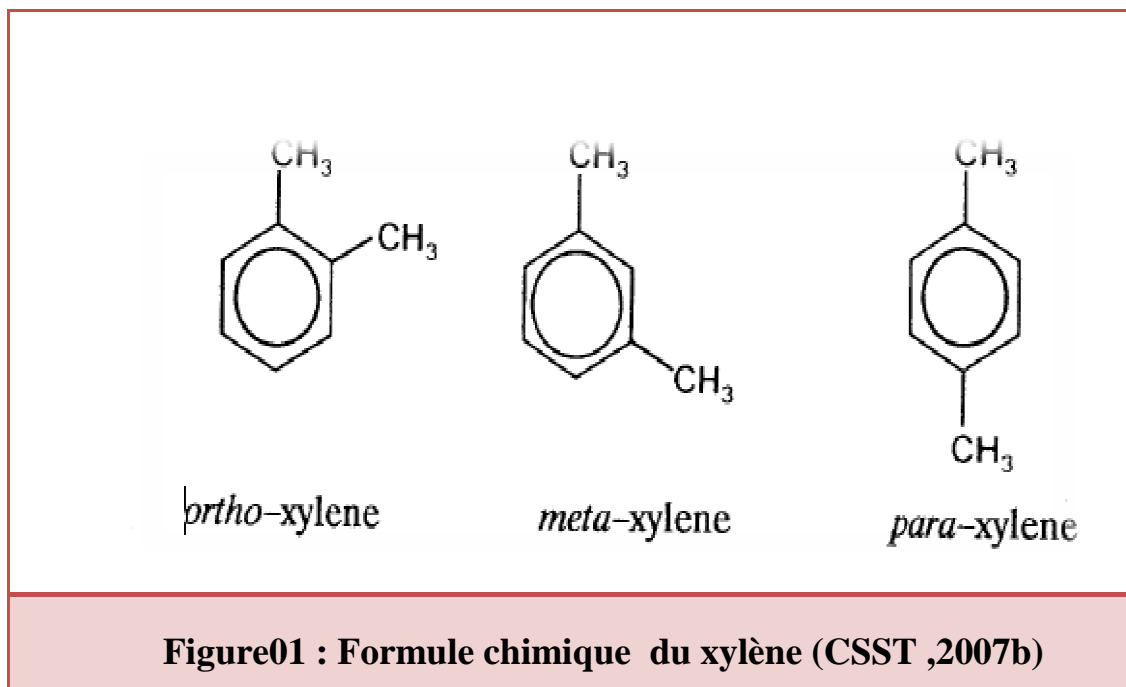
La principale source de production des hydrocarbures aromatiques est le raffinage du pétrole brut. On peut aussi produire ces composés par distillation des goudrons de houille mais cette voie tend à disparaître. De plus, on retrouve des composés aromatiques dans des végétaux odorants (d'où le terme aromatique) tels que le pin, l'eucalyptus, le thym ou la menthe (Boust, 2004). Ce sont des liquides volatiles à température ambiante, incolores, à odeur agréable, peu solubles dans l'eau mais miscibles aux solvants organique, huiles minérales, végétales et animales, inflammables, à accumulation de charges électrostatiques. Ils sont responsables de la toxicité du système nerveux central, la peau, les muqueuses, le sang, et de quelques cas de fœtopathie (Testud, 1998).

II.1. La toxicité du xylène

II.1.1. Définition de xylène

Le xylène est un hydrocarbure aromatique monocyclique extrait du pétrole. Sa formule chimique est $C_6H_4(CH_3)_2$ (Budavari *et al.*, 1996).

Le xylène commercial ou mélangé se compose et répartis en trois isomères : le méta ou m-xylène (1,3-diméthylbenzène), l'ortho ou o-xylène (1,2-diméthylbenzène), et para ou p-xylène (1,4-diméthylbenzène), qui se différencie par la place de leur seconde ramification dont le m-isomère prédomine habituellement (44-70% du mélange) (Fishbein, 1988 ; ATSDR, 2005). Il se forme naturellement lorsque des matières organiques sont exposées à des phénomènes de combustion ou de pyrolyse, c'est par exemple le cas lors de feux de forêts, d'éruptions volcaniques, ou dans la fumée de cigarettes (INERIS, 2005). Il provient également des émissions d'hydrocarbures imbrûlés dans les gaz d'échappement d'un moteur à essence. Il fait partie de la famille des composés organiques volatils (COV) possède des solubilités faibles dans l'eau (Guibet, 2005).



II.1.2. Utilisations et sources d'émission de xylène

Le xylène est principalement obtenu par déhydrocyclodimérisation et méthylation du Toluène et du benzène. Le pétrole et les feux de forêts, les éruptions volcaniques et les émissions volatiles de la végétation constituent les sources naturelles d'exposition environnementale de xylènes (INERIS, 2005 ; INERIS, 2006a).

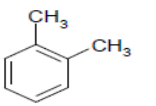
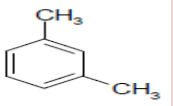
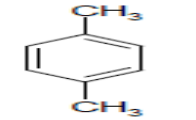
Le xylène est un solvant essentiellement utilisé dans la fabrication des peintures, des vernis, des colles, des encres d'imprimerie (Kirk-Othmer, 1984 ; ATSDR, 2007), dans la synthèse des insecticides, des matières colorantes, dans l'industrie du caoutchouc, des produits pharmaceutiques et d'agents de nettoyage (IARC, 1989 ; INERIS, 2005). La forme simple du xylène fait des substances de base de la pétrochimie, et de la plasturgie. Il est également un constituant des essences (Alario *et al.*, 2005).

Les xylènes sont utilisés comme additifs dans les carburants; ils constituent environ 10 % de l'essence. Le *p*-xylène, qui représente environ 82 % des xylènes produits, sert à la préparation de l'acide téréphtalique et du téréphtalate de diméthyle, qui sont tous deux nécessaires à la fabrication des bouteilles en poly téréphtalate d'éthylène (PTPE) et des vêtements en polyester. Les isomères *o*-xylène et *m*-xylène servent dans une moindre mesure à la préparation de l'anhydride phtalique et de l'acide iso phtalique, respectivement (Agence suédoise des produits chimiques, 2010).

En raison de leur nature volatile, le xylène s'évaporent rapidement de l'eau et du sol au contact de l'air (Vallero, 2004).

II.1.3. Caractéristique physico-chimiques de Xylène

Tableau 01 : Propriétés physico-chimiques des xylènes

Paramètre	Type de Xylène			Référence
	o-xylène 	m-xylène 	p-xylène 	
Formule chimique	$C_6H_4-(CH_3)_2$ ou bien C_8H_{10}			(Buda vari <i>et al.</i> , 1996)
Synonyme	Dimethylbenzene (1,2)	Dimethylbenzene (1,3)	Dimethylbenzene (1,4)	(Buda vari <i>et al.</i> , 1996; ACGIH, 1991)
Masse molaire	106.16	106.16	106.16	(Buda vari <i>et al.</i> , 1996)
Point d'ébullition	144.4 °C	139.1 °C	138.4 °C	(ATSDR, 1995 ; Buda vari <i>et al.</i> , 1996)
Température d'auto-inflammation	460 °C	530 °C	530 °C	(ATSDR, 1995)
Solubilité dans l'eau	178–213 mg/L	134–146 mg/L	185–198 mg/L	
Limites d'explosivité en volume % dans l'air	Limite inférieure	1	1,1	
	Limite supérieure	6	7	
A la pression atmosphérique	Densité (D_4^{20})	0,880	0,8642	0,8611
	Point d'éclair	27	29	27
Description générale	Liquide incolore			(Budavari <i>et al.</i> , 1996)
La demi-vie	2.6 h	1.5 h	2.4 h	(Brice & Derwent., 1978)
Facteur de conversion	1 ppm = 4.34 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.23 ppm			(NRC, 1984)

II.1.4. Toxicocénitique

II.1.4.1. Absorption

Chez l'humain, les isomères du xylène sont absorbés par les voies respiratoires (60-65 %), par le tube digestif (jusqu'à 90 %) et par la peau (2 %). Les xylènes peuvent aussi traverser la barrière placentaire (**Ghantou & Danielsson, 1986**). L'absorption est aussi bien par voie pulmonaire que par les autres voies (**Bergman, 1983**). Le taux de rétention pulmonaire est de 65% après exposition par voie pulmonaire de volontaires sains au xylène à des concentrations comprises entre 45-90 ppm pendant 7 heures (**Sedivec & Flek, 1976**). L'augmentation de la ventilation pulmonaire durant les exercices physiques est associée à une augmentation du taux de xylène inhalé (**Astrand et al., 1978 ; Riihimäki, 1979**). Ont évalué l'absorption des xylènes chez des volontaires humains (ingestion orale de 40 mg/kg p.c.) à au moins 34 % dans le cas de l'o-xylène et 53 % dans celui du m-xylène, en se basant sur les métabolites récupérés dans les urines (**Ogata et al., 1979**). Le Xylène liquide peut être absorbé par la peau intacte au taux moyen d'absorption de 2,0-2,5 µg/cm Par minute (intervalle : 0,7-4,3 µg/cm Par minute). L'absorption percutanée des vapeurs de xylène est négligeable par rapport à celle du liquide (**Lauwerys et al., 1978**). 15 mn correspond à une inhalation de 100 ppm pendant la même durée (**Engström et al., 1977**), elle est de 100% par voie orale (**Gut & Flek, 1981**).

II.1.4.2. Distribution

Un taux important des métabolites du xylène a été rapporté dans le sang, le poumon, le foie et les reins, 8 heures après l'exposition au xylène ainsi qu'au niveau des intestins et de la muqueuse bronchique et nasale, plus de 24 heures après l'exposition (**Bergman, 1979, 1983**), c'est principalement dans les tissus contenant une plus forte proportion de lipides, tels que adipeux, le foie et les tissus cérébraux (**Kumarathasan et al., 1998**). Chez la souris, le m-xylène inhalé (330 ppm, pendant 10 minutes) est immédiatement observé dans la graisse, le cerveau, le cervelet, les muscles, la moelle épinière, les nerfs spinaux, le foie et les reins. Il est retrouvé dans le système nerveux et dans les tissus adipeux seulement 1 à 8 heures après l'exposition (**Ghantous et al., 1990**). Il traverse la barrière placentaire (**Ghantous & Danielsson, 1986**). Il a été détecté dans le liquide amniotique (**Ungvary et al., 1980**), ainsi que dans le lait maternel (**Pellizzari et al., 1982**).

II.1.4.3. Métabolisme

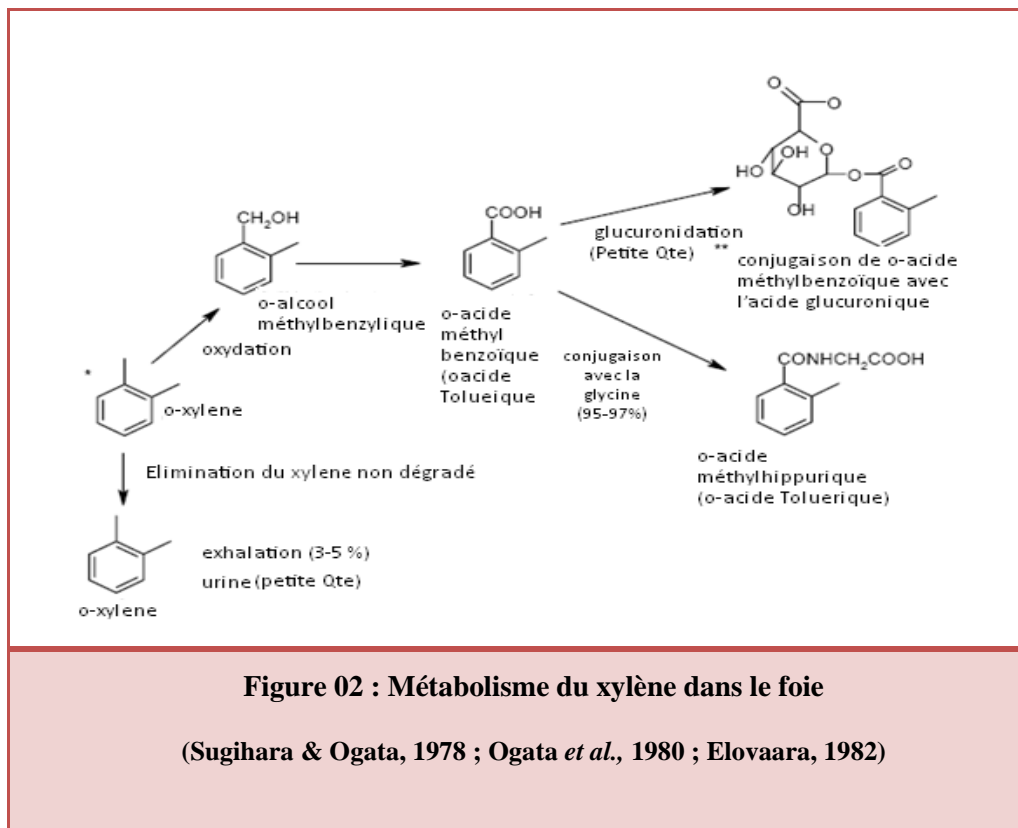
La majeure partie du métabolisme des trois isomères du xylène a lieu dans le foie et, à un degré moindre, dans les poumons et les reins. La plus importante voie métabolique, qui représente la quasi-totalité de la dose de xylènes absorbée (90 %) chez l'humain, est l'hydroxylation d'un groupement méthyle, qui est principalement catalysée par une isoforme CYP (CYP2E1) formant des alcools méthylbenzyliques. Cette méthyl-hydroxylation est une voie métabolique saturable et inductible (Tassaneeyakul *et al.*., 1996). Dans une étape subséquente, les groupements alcooliques sont oxydés en acides méthylbenzoïques, qui se conjuguent avec la glycine et forment des acides méthylhippuriques, principaux métabolites excrétés dans les urines (Ogata *et al.*, 1970, 1979; Sedivec & Flek, 1976; Astrand *et al.*, 1978; Senczuk & Orłowski, 1978; Riihimäki *et al.*, 1979; Norström *et al.*, 1989). D'autres voies métaboliques ont produit des métabolites urinaires secondaires représentant < 10 % de la dose absorbée, en l'occurrence des alcools méthylbenzyliques, des *o*-toluylglucuronides, des acides mercapturiques des xylènes et des xylénols (Norström *et al.*., 1988).

Le métabolisme des xylènes est qualitativement semblable chez l'animal et chez l'humain. Toutefois, des différences quantitatives, particulièrement dans le métabolisme des acides méthylbenzoïques (acides toluïques), ont été signalées (Bakke & Scheline, 1970; Sugihara et Ogata, 1978; Ogata *et al.*., 1979; van Doorn *et al.*., 1980). Selon certains auteurs, ces différences s'expliqueraient en partie par la variation des doses administrées aux sujets humains et animaux lors des études (David *et al.*., 1979; Ogata *et al.*, 1979; van Doorn *et al.*, 1980).

Les résultats des études chez le rat montrent que les xylènes administrés par voie orale subissent un effet métabolique de premier passage qui limite la quantité de composé mère pénétrant dans la circulation générale (Kaneko *et al.*, 1995).

Les études chez l'animal montrent que le métabolisme des xylènes peut être affecté par des expositions antérieures (par inhalation ou par voie orale) aux xylènes. Par exemple, le prétraitement du rat par du *m*-xylène a fait augmenter le pourcentage d'acide *m*-méthylhippurique et de thioéthers (conjugués du glutathion) dans les urines (Elovaara *et al.*, 1989).

L'excrétion de thioéthers dans les urines de 24 heures a augmenté d'environ 10 fois après une exposition par inhalation aux xylènes et de 20 fois après l'administration d'une dose orale (Figure 2).



II.1.4.4. Elimination

L'élimination du Xylène inchangé dans l'air exhalé et de ses métabolites dans l'urine est rapide et est totale 18 heures après la fin de l'exposition (Flek & Sedivec, 1975). Le taux d'élimination pulmonaire est très rapide pendant les trois premières heures suivant l'exposition (période biologique : 0,5-1,0 heure), et la majeure partie du xylène est exhalée pendant cette période (Riihimäki *et al.*, 1979). La voie d'élimination principale est rénale. Environ 90 à 95 % du xylène absorbé est éliminé dans les urines sous forme d'acide méthylhippurique ou d'acide méthylbenzoïque (Kaneko *et al.*, 1995), 0,1 à 2 % sous forme de diméthylphénol (Lauwerys *et al.*, 1978 ; Campell *et al.*, 1988).

L'excrétion des acides méthylhippriques après l'exposition est caractérisée par deux phases d'élimination exponentielle, la première au cours de quelques heures suivant l'exposition, avec une période biologique de 1-2 heures et la deuxième plus lente, avec une période biologique de 20 heures (Riihimäki *et al.*, 1979). Lors d'une exposition expérimentale de 8 heures à une

Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

concentration constante de xylène, 71% de la quantité absorbée étaient excrétés sous forme d'acide méthylhippurique pendant cette période (24% pendant les deux dernières heures de l'exposition), les 29% restants étant excrétés dans les 16 heures suivant la fin de l'exposition (Sedivic & Flek, 1976). Le pourcentage de xylène excrété dans les urines sous forme d'acide mercapturique est de 10 % pour le o-xylène, de 0,6 à 1,3 % pour le m-xylène et le p-xylène (Van Doorn *et al.*, 1980). Les xylènes libres urinaires représentent moins de 0,005 % du xylène absorbé. Le xylène éliminé par voie pulmonaire ne représente que 3 à 6 % de xylène absorbé, il peut être également exhalé sans dégradation (Riihimäki *et al.*, 1979 ; Sandmeyer, 1981)

II.1.5. Toxicité et pathologie

La toxicité est la capacité d'une substance de provoquer des effets néfastes et mauvais pour la santé sur toute forme de vie. Elle peut être la conséquence de divers phénomènes (Bourellier & Berthelin, 1998).

L'expression de la toxicité auprès d'un organisme a trois types: La toxicité aiguë, la toxicité sub-aiguë et la toxicité à long terme.

- La toxicité aiguë : peut causer la mort immédiatement ou en très peu de temps.
- La toxicité subaiguë: peut causer des altérations du comportement ou de la Productivité biologique d'un organisme.
- La toxicité chronique: à long terme est la capacité d'une substance à provoquer des effets toxiques à long terme sur la santé chez les humains, les animaux, et d'autres organismes.

La première et la seconde correspondent à des toxicités respectivement létale et sublétale.

Les concentrations toxiques des substances chimiques, sont précisées au moyen de bioessais d'écotoxicité, lesquels testent les effets toxiques de ces substances chez des organismes biologiques en laboratoire (Van Coillie, 2007).

II.1.5.1. Toxicité aigue

La toxicité aiguë des xylènes est commune à celle de la plupart des hydrocarbures liquides distillant en dessous de 300°C. L'intoxication par 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) et une pneumopathie d'inhalation (INRS, 2009). Les premiers signes sont radiologiques : dans les 8 heures suivant l'ingestion, des opacités floconneuses apparaissent avec broncho gramme aérien évoquant un

Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

œdème interstitiel et alvéolaire; elles sont souvent localisées aux lobes moyen et inférieur droits mais parfois diffuses dans les deux champs pulmonaires (INRS, 2009).

Les signes cliniques les plus tardifs sont la toux, la dyspnée et la fièvre régressant en deux ou trois jours en l'absence de surinfection (INRS, 2009).

La voie respiratoire est la principale voie d'intoxication en milieu professionnel, et de façon générale, la toxicité à terme est modérée (CSST, 2007 ; INRS, 2009).

L'exposition par voie respiratoire au xylène peut induire la mort. Ainsi, après inhalation de vapeurs de peinture contenant 90 % de xylène, une personne sur trois a trouvé la mort.

L'autopsie a permis de mettre en évidence une congestion pulmonaire, une hémorragie intra-alvéolaire, un œdème pulmonaire, une hémorragie cérébrale et des signes d'anoxie. Les deux autres personnes présentaient une cyanose des extrémités et des troubles neurologiques tels que l'amnésie et une confusion temporaire, selon les auteurs, les individus ont été exposés pendant plusieurs heures à 10 000 ppm du xylène (Morley *et al.*, 1970 ; CSST, 2007b). Il induit également des troubles respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux et neurologiques. Des irritations de la gorge et du nez ont été rapportées chez des individus exposés à 100 ppm de p-xylène, 1 à 7h30 par jour pendant 5 jours (Hake *et al.*, 1981). Des tachycardies, alors qu'aucun changement de la pression sanguine n'a été observé (Gamberale *et al.*, 1978 ; Hake *et al.*, 1981 ; Seppalainen *et al.*, 1989). Une perte de mémoire, une détérioration du temps de réaction et une altération de l'équilibre des personnes exposées (Salvolainen & Riihimäki, 1981 ; Dudek *et al.*, 1990 ; INRS, 2009). Des vertiges, une fatigue, des céphalées (Carpenter *et al.*, 1975). Une irritation oculaire moyenne (Carpenter *et al.*, 1975 ; Hake *et al.*, 1981 ; Hastings *et al.*, 1986), Les projections oculaires sont responsables d'irritation cornéo-conjonctivale dont la gravité dépend de la quantité et du temps de contact (INRS, 2009). L'immersion des mains pendant 20 minutes dans les xylènes liquides provoque une sensation de brûlure et un érythème (INRS, 2009). Après une immersion rapide de la main dans du m-xylène non dilué, une irritation transitoire de la peau ainsi qu'une vasodilatation, un dessèchement et une desquamation de la peau ont été observés chez les individus exposés (Engström *et al.*, 1977 ; Riihimäki, 1979 ; INRS, 2009), mais ils ne sont pas allergisants à l'état pur (INRS, 2009).

II.1.5.2. Toxicité chronique

II.1.5.2.1. Chez l'homme

De nombreuses études ont montré que l'exposition de salariés aux vapeurs de xylène était associée à une respiration difficile et à une altération de certaines fonctions pulmonaires (Hipolito, 1980 ; Roberts *et al*, 1988), et à des palpitations cardiaques, des douleurs au niveau de la poitrine et à un électrocardiogramme anormal (Hipolito, 1980 ; Kilburn *et al.*, 1985). Une augmentation du nombre des globules blancs (Hipolito, 1980 ; Moszczynsky & Lisiewicz, 1984). Une autre étude a montré que l'exposition à de faibles concentrations de xylène n'induisait pas de troubles hématologiques. Les nombres d'hématies, des globules blancs, des plaquettes et la concentration en hémoglobine restaient inchangés (Uchida *et al*, 1993). Une augmentation de taux d'urée dans le sang, diminution de la clairance urinaire de la créatinine (Morley *et al*, 1970), augmentation de l'excrétion d'albumine, d'érythrocytes et de leucocytes dans les urines (Askergen, 1981, 1982). Une diminution du nombre des lymphocytes, et du taux de complément dans le sérum (Smolik *et al.*, 1973 ; Moszczynsky & Lisiewicz, 1984).

Des atteintes neurologiques, une anxiété accrue, une perte de mémoire, des problèmes de concentration et étaient souvent sujet à des vertiges (Uchida *et al*, 1993). Le xylène n'est pas cancérogène (IARC, 1989 ; JOCE, 1998).

II.1.5.2.2. Chez l'animal

L'exposition chronique au xylène ne provoque pas de troubles hématologiques significatifs. Aucune perturbation n'a été observée chez des animaux tels que rats cobayes, chiens et singes exposés en permanence pendant 127 jours à 337 mg/m³ (Carpentier *et al*, 1975). ni chez des rats exposés à 3000 mg/m³ pendant 130 jours, la légère modification du tableau hématologique, apparaissaient chez les lapins à 5000 mg/m³ (Fabre *et al*, 1960). Le vapeur de xylène peut provoquer une irritation des yeux, du nez et de gorge. Le xylène liquide provoque une inflammation de la conjonctive et des lésions passagères de la cornée chez le lapin (Wolf *et al*, 1956). Une irritation des voies respiratoires chez la souris a été observée lors d'une concentration de xylène de 5600 mg/m³ et plus (Fabre *et al*, 1960).

L'exposition au xylène induit une diminution du poids des poumons (Savolainen *et al*, 1978 ; Ungvary, 1990), une diminution de l'activité de l'enzyme P-450 (Elovaara *et al*, 1987), ce qui

Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

entraîne des troubles hépatiques chez les rats, les souris et les lapins (Ungvary, 1990 ; Simmons *et al*, 1991), ce qui est probablement due à une diminution de l'activité enzymatique des microsomes et prolifération du réticulum endoplasmique du foie (Tatrai *et Ungvary*, 1980 ; Ungvary, 1990). Par voie orale, l'exposition au xylène induit une perte de poids (Pyykko, 1980). Ainsi que des troubles respiratoires, hépatiques, rénaux et neurologiques. Les troubles respiratoires observés sont une respiration difficile chez les souris, immédiatement après l'administration d'un mélange des xylènes et une diminution de l'activité enzymatique des microsomes pulmonaires ainsi qu'une diminution du nombre de cytochromes P-450 chez les rats exposés au p-xylène (Patel *et al*, 1978). Les troubles neurologiques induits par l'exposition au xylène sont: des problèmes de coordination des mouvements (Carpenter *et al*, 1975), une diminution du transport axonal (Padilla & Lyerly, 1989), et une perte de l'ouïe. Les trois isomères du xylène (m-, o-, p-) induisent également chez les rats un assoupissement (Molnar, 1986), une augmentation de l'agressivité (Condie *et al.*, 1988), l'o-xylène réduit la capacité des souris à nager (De Ceaurriz *et al.*, 1983). Des changements morphologiques des microvaisseaux coronariens (Morvai *et al.*, 1987). Une augmentation de nombre des leucocytes (Jenkins *et al*, 1970).

II.1.6. Les Effet cancérigène de xylène

Chez l'homme : Le CIRC a classé les xylènes dans le groupe 3 des agents inclassables quant à leur cancérogénité pour l'humain. Dans deux études épidémiologiques les auteurs ont associé une augmentation du risque de cancers hématopoïétiques avec une exposition aux xylènes mais les données ne sont pas suffisantes pour une conclusion (INRS, 2009). 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. Dans deux études épidémiologiques de type cas-témoins, les auteurs ont associé une augmentation du risque de cancers hématopoïétiques avec une exposition aux xylènes. Cependant, il apparaît impossible d'interpréter ces résultats en raison du nombre limité de cas étudiés et d'une poly exposition concomitante à des composés chimiques variés. Il n'existe pas d'autres études ou observations permettant d'apprécier un éventuel pouvoir cancérigène des xylènes chez l'homme (Barlow, 1982 ; IARC, 1999).

Chez l'animale les Trois études de cancérogénèse ont été effectuées par gavage gastrique, dans deux de ces études utilisant du xylène technique, l'une chez la souris (recevant 0, 500 ou 1000 mg/kg par jour, 5 jours par semaine pendant 103 semaines), l'autre chez le rat (recevant 0, 250 ou 500 mg/kg par jour, 5 jours par semaine pendant 103 semaines), il n'a pas été observé

Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

d'augmentation de l'incidence des cancers chez les animaux traités. Une étude chez le rat recevant 500 mg/kg par jour d'un mélange d'isomères, 4 à 5 jours par semaine pendant 104 semaines a montré une augmentation de fréquence des tumeurs malignes tous types confondus chez les animaux traités par rapport aux témoins. Cependant, les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter en raison notamment de la méthodologie utilisée (IARC, 1999).

II.1.7. Effet génotoxique de xylène

Chez les procaryotes, les xylènes testés avec ou sans activation métabolique S9 n'entraînent ni mutation génique, ni aberrations chromosomiques (INRS, 2009). Les tests effectués *in vitro* avec des cultures de cellules animales ou *in vivo* avec la souris et le rat sont également négatifs (INRS, 2009). Le traitement *in vitro* de lymphocytes humains ne montre pas d'augmentation des échanges de chromatides sœurs ou des cassures chromosomiques. *In vivo*, les résultats sont aussi négatifs (INRS, 2009).

Les tests réalisés *in vitro* et *in vivo* sont négatifs. Chez les procaryotes, les xylènes (qu'il s'agisse du xylène technique ou des isomères) testés avec ou sans activation métabolique n'entraînent ni mutation génique, ni aberrations chromosomiques (Balrow, 1982 ; Snyder, 1987 ; IARC, 1999).

Le traitement *in vitro* de lymphocytes humains par 1520 µg/ml de xylènes ne montre pas d'augmentation des échanges de chromatides sœurs ou des cassures chromosomiques. *In vivo*, lors d'une étude conduite chez des volontaires exposés expérimentalement et chez des personnes exposées professionnellement à des concentrations de 50 à 100 mg/m³ ou plus, les xylènes étant les solvants majoritaires, il n'a pas été observé d'augmentation des échanges de chromatides sœurs ni des aberrations chromosomiques lymphocytaires (Balrow, 1982 ; Snyder, 1987 ; IARC, 1999).

II.1.8. Effet sur la reproduction et le développement

Chez l'homme, l'effet du xylène sur la reproduction est difficile à déterminer du fait du nombre limité de données. Une étude a cependant montré une augmentation du taux d'avortements spontanés parmi les travailleuses de laboratoire d'histopathologie et ayant inhalé du xylène et une solution aqueuse de formaldéhyde (Taskinen *et al*, 1994). Une augmentation du risque de malformations congénitales (notamment neurologique) (Balrow & Sullivan, 1982). Des études ayant porté sur de fortes expositions au xylène dues à une utilisation abusive pendant la grossesse ont fait ressortir des cas excédentaires de naissances prématurées, de faible

poids/taille à la naissance, de microcéphalie et de retard de développement postnatal (**Arnold et al., 1994; Pearson et al., 1994**). Aussi de transfert placentaire lors de la grossesse (**INRS, 2009**)

Chez l'animal (les rats) ; L'équipe de (**Hass & Jakobsen , 1993**) a montré une diminution de la fertilité chez les rats nés de mères ayant été exposées pendant la gestation à 200 ppm d'un mélange de xylènes 6 heures par jour du 4^{ème} au 20^{ème} jour de gestation. L'étude de (**Mirkova et al., 1983**) a montré que les effets sur le développement apparaissaient chez le fœtus après exposition de la mère à 12 ppm à un mélange de xylènes pendant la gestation.

Après exposition par voie pulmonaire de rats, de souris et de lapins à l'o-xylène au p-xylène du 7^{ème} au 14^{ème} jour de gestation, une diminution du poids et un retard dans le développement du squelette du fœtus furent observés (**Ungvary et al., 1981 ; Ungvary & Tatrai, 1985**). Mais après les recherches de (**INRS, 2009**) Ils retrouvent que le xylène n'est pas toxique pour le développement des animaux.

PARTIE II : **La toxicité de Toluène**

*Etude de l'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce *Cuniculus lepus*.*

III.1.La toxicité de Toluène

III.1.1.Définitions de Le Toluène

Le Toluène, également appelé, méthylbenzène ou phénylméthane est un hydrocarbure aromatique de formule $C_6H_5CH_3$ lipophile ou C_7H_8 . C'est un liquide volatil transparent et incolore qui est inflammable et explosif ; il dégage une odeur sucrée et piquante. Il s'agit d'un composé aromatique monocyclique dont un hydrogène du cycle benzénique a été remplacé par un groupe méthyle (formule moléculaire : $C_6H_5CH_3$). ce solvant est modérément soluble dans l'eau (535 mg/L à 25 °C) et il est miscible avec la plupart des solvants organiques (**Gouvernement du Canada, 1992**).Le Toluène est moyennement mobile dans les sols et se volatilise rapidement à partir de l'eau ou de la surface du sol (**Saada et al., 2005**).

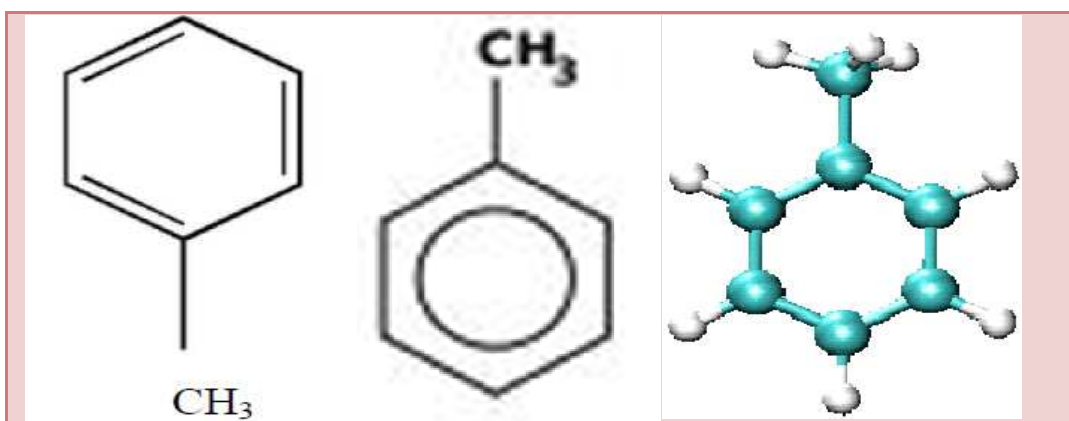


Figure 03:Formule chimique de Toluène (Perrin & Scharff, 1999)

III.1.2.Utilisations et sources d'émission de Toluène

Le Toluène est principalement obtenu par reformage catalytique du pétrole (**Gouvernement du Canada, 1992**). Ces composés ont un grand nombre d'applications industrielles et techniques et sont notamment utilisés dans la synthèse de certains composés chimiques et comme solvants industriels.

Les sources naturelles de Toluène sont les incendies de forêts (combustion incomplète des matières végétales), les éruptions volcaniques et les émissions volatiles de la végétation

(**Environnement Canada, 2004d**). Les sources anthropiques de Toluène sont le raffinage du pétrole et du charbon, les émissions de véhicules et l'évaporation de solvants et de diluants (**Gouvernement du Canada, 1992**).

La principale utilisation finale du Toluène est la production de benzène par le procédé d'hydrodésalkylation. Le Toluène est un solvant communément utilisé dans la fabrication des peintures, des diluants de peinture, des vernis à ongles, des laques, des adhésifs et des produits en caoutchouc, ainsi que dans certains procédés d'impression et de tannage du cuir (**ATSDR, 2000**). Il s'agit d'un additif courant dans l'essence (**ATSDR, 2000**), qui sert également à la fabrication de divers composés organiques, dont le benzène et le diisocyanate de Toluène (**U.S.EPA,1995d**).

Le Toluène est utilisé comme solvant dans les formulations de pesticides, les encres d'impression, les adhésifs et les mastics, les agents de nettoyage et les procédés d'extractions chimiques (**Le velton and Associates Ltd, 1990 & Environnement Canada, 2004d**). Il est également utilisé dans la fabrication de colorants, parfums, plastiques, produits pharmaceutiques et explosifs (particulièrement le TNT- trinitrotoluène) (**Le velton et Associates ,1990**).

Le Toluène est un constituant naturel du charbon et du pétrole (**Gouvernement du Canada, 1992**), et par conséquent, on en trouve dans l'essence (**Environnement Canada, 2004d**). Il est aussi utilisé comme source de carbone dans la synthèse des nanotubes de carbone multi parois (**Mi et al., 2005**). On estime que les utilisations du Toluène se répartissent comme suit : 46 % pour la préparation du benzène, 37 % comme additif dans l'essence, 8 % comme solvant, 7 % pour la préparation du diisocyanate de Toluène et 2 % à d'autres fins (**U.S.EPA, 1995d**). Le Toluène font partie des composés aromatiques de l'essence et du carburant diesel (**Rahumathulla et al., 2010**).

III.1.3.Caractéristique physico-chimiques de Toluène

Tableau 02 : Propriétés physico-chimiques des Toluène

Paramètre	Valeur	Référence
Formule chimique	C_7H_8 ou $C_6H_5CH_3$	(Gouvernement du Canada, 1992)
Synonyme	méthylbenzene et phénylmethane	(Gouvernement du Canada, 1992)
Masse molaire	92,14(g/mol)	(ATSDR, 1994 ; HSDB, 1999 ; Lide ,1998)
Point d'ébullition (à pression normale)	110,6(°C)	(ATSDR,1994 ; HSDB, 1999 ; Lide ,1998 ; Merck&Rahway,1989)
Densité -liquide -vapeur	d : 0,8 669 3,2	(ATSDR ,1994 ; IPCS ,1996; Lide, 1998 ; OMS, 1985)
Pression de vapeur	2 922 à 20 °C 3 769 à 25 °C (Pa)	(ATSDR, 1994 ; DEPA ,1999 ; Verschueren, 1996)
Viscosité dynamique (Pa .s)	0,59.10-3 à 20 °C	(HSDB ,1999; Prager ,1995)
Tension superficielle (N/m)	28,5.10-3 à 20 °C	(IPCS ,1996 ; OMS, 1985)
Solubilité (mg/L) dans l'eau	515 à 20 °C	(IARC ,1989; IUCLID, 1996 ; Verschueren ,1996)
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s)	8,6 .10-6 à 25 °C	(US EPA, 1996)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s)	8,7.10-2 à 25 °C	
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse	1,0 (cm/h)	(US EPA, 1992)

III.1.4.Toxicocénitique

III.1.4.1. Absorption Toluène

Le Toluène est bien absorbé par les poumons, par le tube digestif et, dans une moindre mesure, par la peau (Baelum *et al.*, 1993). La vitesse d'absorption du Toluène par la peau humaine est lente (Dutkiewicz & Tyras, 1968); elle a été estimée de 14 à 23 mg/cm² par heure (peau de l'avant-bras) (Brown *et al.*, 1984).elle est rapidement absorbé par inhalation aussi bien chez l'humain que chez l'animal (Benignus *et al.*, 1984 ; Hobara *et al.*, 1984 ; Wigaeus *et al.* , 1988 ; Löf *et al.*, 1993).

Chez l'humain, le Toluène pénètre dans le sang 10 à 15 minutes après le début de l'exposition et sa concentration dans le sang est étroitement liée à sa concentration dans les alvéoles pulmonaires (Carlsson, 1982 ; INERIS, 2005). Chez l'humain, a observé que l'exposition d'hommes faisant de l'exercice à une concentration de 79,5 ppm (300 mg/m³) de Toluène pendant 2 heures entraînait une absorption moyenne (pourcentage de l'air inspiré) de 55 %, qui baissait à 50 % a La principale voie d'absorption du Toluène est l'inhalation car l'ingestion est un phénomène accidentel ou volontaire. Par inhalation, l'absorption est rapide : 10 à 15 minutes après le début de l'exposition (Carlsson, 1982 ; INERIS, 2005b). Environ 50 % de la dose inhalée sont retenus dans les poumons à la suite d'une exposition à 100 mg/kg pendant trois heures (CSST, 2004).

Le Toluène est également absorbé par la peau. Le taux d'absorption de 14-23 mg/cm²/h, chez des volontaires avec les mains immergées dans le liquide (CSST, 2004). Dans certaines conditions, l'absorption cutanée peut contribuer de façon significative à la quantité totale absorbée (ex. l'immersion des mains dans le liquide pendant 30 minutes conduit à des concentrations sanguines d'environ le quart de celle obtenues à la suite de l'inhalation de 100 mg/kg pendant deux heures) (CSST, 2004). Près 2 heures au repos (Carlsson, 1982).

III.1.4.2. Distribution

La distribution tissulaire du Toluène a été définie comme suit (de la concentration la plus élevée à la concentration la moins élevée) : tissus adipeux, moelle osseuse, cerveau, foie, cœur, poumons, reins et muscles (Sato *et al.*,1974).

Dans un cas présumé de sur dose par inhalation, le Toluène a été détecté dans le cerveau (concentration la plus élevée), dans le foie, dans les poumons et dans le sang de la victime (**Paterson & Sarvesvaran, 1983**). Et la distribution du Toluène dans le cerveau ne changeait pas selon que l'exposition soit survenue par inhalation ou par voie orale (**Ameno et al., 1992**). Les données concernant l'humain portent à croire que l'accumulation de Toluène est plus importante dans le cerveau que dans le foie après une exposition par inhalation, mais que le Toluène semble avoir une plus grande affinité pour le foie après une exposition orale (**ATSDR, 2000**). Une fois dans le sang, le Toluène est réparti entre les érythrocytes et le sérum (**Benignus et al., 1984; Harabuchi et al., 1993**).

Chez l'animal dans lesquelles on a exposé par inhalation des souris femelles le Toluène traversent facilement la barrière placentaire et les concentrations chez le fœtus correspondraient à environ 75 % des concentrations dans le sang maternel (**Ghantous & Danielsson, 1986**). Le Toluène a aussi été détecté dans le lait maternel humain (**Pellizzari et al., 1982**).

III.1.4.3.Métabolisme deToluène

Plusieurs études des métabolites urinaires chez des personnes exposées au Toluène et des rats ont établi que l'acide hippurique était le principal métabolite urinaire du Toluène. Environ 80 % du Toluène absorbé à la suite d'une exposition par inhalation est récupéré dans les urines sous forme d'acide hippurique, principal métabolite du Toluène (**Ogata, 1984; Löf et al., 1993; Tardif et al., 1998 ; Angerer et al., 1998**). 99 % du Toluène sont métabolisés sous forme d'acide benzoïque après oxydation par les cytochromesP450 hépatiques (réactions de type I) . Le métabolisme du Toluène, qui a lieu principalement dans le foie, est une transformation par hydroxylation et oxydation séquentielle par des isoenzymes CYP (CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP1A2 et CYP1A1) en acide benzoïque (réactions de type I). CYP2E1, qui est une des principales iso enzymes CYP à intervenir dans la principale voie métabolique du Toluène (**Tassaneeyakul et al., 1996; Nakajima et al., 1997**). Puis, toujours au niveau hépatique, l'acide benzoïque réagit principalement avec la glycine pour former l'acide hippurique (phase II). Parmi les autres métabolites formés, les crésols présentent une action toxique. Une voie CYP secondaire dépend d'une époxydation antérieure du noyau aromatique menant à la formation de l'*o*-crésol et du *p*-crésol, qui subissent des réactions de conjugaison les transformant principalement en dérivés de sulfate et de glucuronide. Il se produit aussi une conjugaison du glutathion entraînant la formation de *S*-benzylglutathion et d'acide *S*-

benzylmercapturique (conjugaison avec l'alcool benzylique) ou de *S-p*-toluylglutathion et d'acide *S*-toluylmercapturique (conjugaison avec le noyau époxyde). Certains métabolites mineurs en terme de quantité, le méthylhydroquinone et le méthylbenzoquinone, présentent également un potentiel toxique pouvant être à l'origine d'effets cancérogènes ou d'effets sur la reproduction (Murata *et al.*, 1999 ; INERIS,2005b).

L'excrétion urinaire de ces métabolites mineurs représente moins de 5 % du Toluène absorbé (Nakajima *et al.*, 1991, 1992a, 1992b, 1993, 1997; Nakajima & Wang, 1994; Tassaneeyakul *et al.*, 1996). Il est surtout métabolisé dans le foie selon des transformations résumées à la figure 04

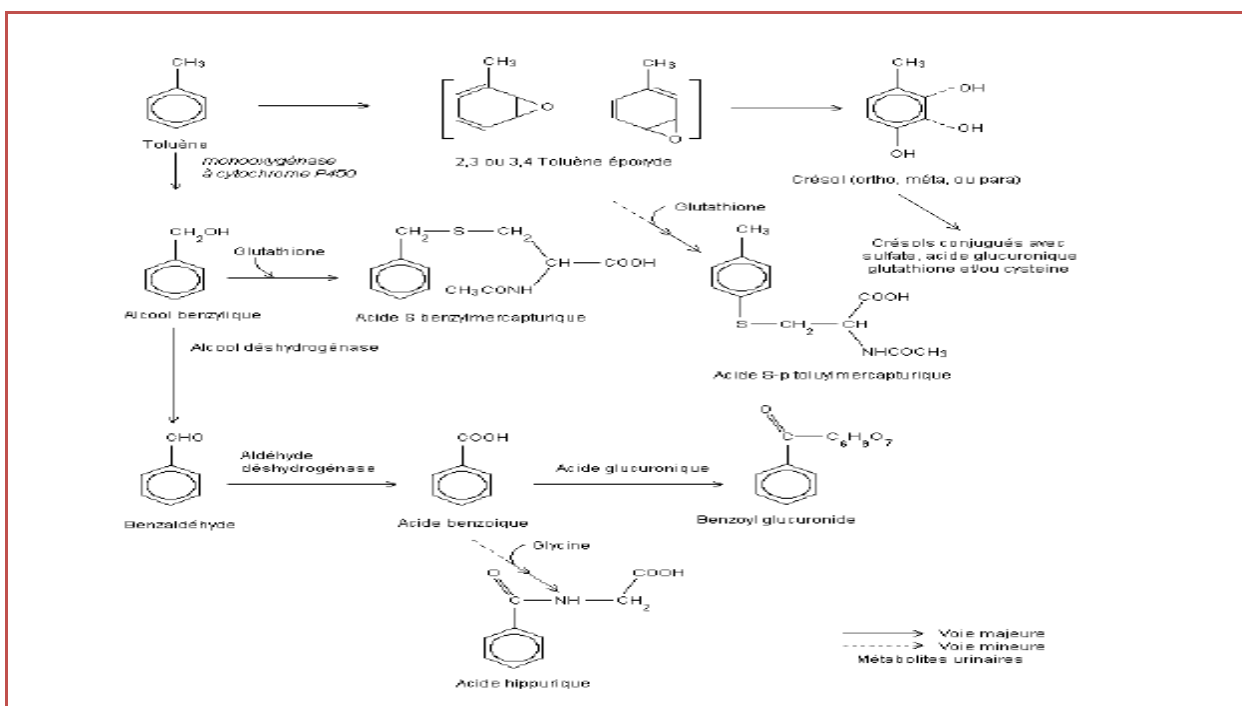


Figure 04 : Le voie métabolique du Toluène chez l'homme et l'animale (ASTDR ,2000 ; INRS ,2008)

III.1.4.4.Élimination de Toluène

Le Toluène est en majeure partie excrété dans les urines (Löf *et al.*, 1990, 1993; Turkall *et al.*, 1991; Tardif *et al.*, 1992, 1998), principalement sous forme d'acide hippurique, chez l'homme comme chez l'animal. Le Toluène est éliminé dans l'air expiré (par voie pulmonaire) sous forme inchangée (non métabolisé) (10-20%) et dans l'urine (80%) sous forme métabolisée (acide hippurique (60-70%), benzylglucuronide (10-20%), acides mercapturiques ou crésols conjugués). Une très faible quantité (0,06%) du Toluène absorbé par inhalation est éliminée sous forme inchangée dans l'urine (ATSDR, 2000). Il est rapidement éliminé du sang (Sato & Nakajima, 1978; Carlsson, 1982; Löf *et al.*, 1990, 1993). Environ 80% du Toluène absorbé sont excrétés dans l'urine sous forme de métabolites. Les 20 % restants sont éliminés inchangés dans l'air expiré. Moins de 2 % du Toluène sont éliminés dans les fèces (CSST, 2004).

L'élimination urinaire de l'acide hippurique est monophasique avec une demi-vie de deux à quatre heures tandis que la demi-vie de l'ortho-crésol est de trois à quatre heures et l'élimination du Toluène dans l'air expiré est multiphasique avec des demi-vies d'environ deux minutes, 30 minutes, 3,5 heures et de 20 heures (CSST, 2004). La demi-vie d'élimination du Toluène dans les tissus adipeux est d'environ 77 heures (CSST, 2004).

Enfin, l'excrétion rénale de l'acide S-p-toluylmercapturique est bien corrélée avec les autres bio-indicateurs de l'exposition au Toluène (Angerer *et al.*, 1998 ; INERIS, 2005b).

III.1.5.Toxicité et pathologique

III.1.5.1.Toxicité aiguë

Le Toluène a une faible toxicité aiguë; sa cible principale est le système nerveux central (INERIS, 2005b). Il est irritant pour la peau, les yeux et le système respiratoire (INRS, 2008). L'ingestion de Toluène entraîne :

- Des troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées puis vomissement suivis de diarrhées.
- Une dépression du système nerveux central : syndrome ébrié puis trouble de conscience.
- Une pneumopathie d'inhalation dont les premiers signes sont radiologiques : dans les 8 heures suivant l'ingestion, apparaissent des opacités floconneuses avec broncho-gramme aérien, le plus souvent localisées aux lobes moyen et inférieur droits ; les signes cliniques sont plus tardifs : toux, dyspnée, fièvre régressant en 2 ou 3 jours en l'absence de surinfection. Des arrêts respiratoires ont été décrits (INRC & Lauwery, 1999 ; INRS, 2010). L'ingestion accidentelle de Toluène provoque des effets toxiques aigus graves, notamment l'irritation de l'oropharynx et

Etude de l'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

de l'estomac, des vomissements et des hématoméses (Von Burg, 1993). Des douleurs abdominales, des gastrites hémorragiques et des dépressions du système nerveux central (Caravati & Bjerck, 1997).

Chez le rat et la souris, les symptômes initiaux (hyperactivité, irritation des muqueuses avec écoulement nasal et lacrymal et des voies respiratoires supérieures, avec augmentation de la fréquence respiratoire) sont suivis de narcose, ataxie, altération de la fonction cognitive, perte d'équilibre et modifications neurochimiques. Les animaux meurent par arrêt respiratoire à la suite d'une dépression profonde du système nerveux central (INRS, 2008).

Les connaissances relatives à l'intoxication par voie pulmonaire résultent principalement des observations rapportées après des intoxications aiguës et des études menées chez le volontaire sain (INRS, 2008).

III.1.5.2. La Toxicité chronique

En exposition prolongée ou répétée, le Toluène provoque, chez le rat et la souris, une augmentation de poids de nombreux organes, une modification du taux de neurotransmetteurs, une neurotoxicité au de l'hippocampe et du cervelet et une perte auditive (ATSDR, 2000).

Chez la rat, une exposition par inhalation de 15 semaines provoque, à partir de 1250 ppm une augmentation du poids des reins et du foie et, à partir de 2500 ppm, une augmentation du poids corporel, cérébral, cardiaque, pulmonaire et testiculaire, ainsi qu'une dyspnée et une ataxie. Dans le foie, le Toluène (1600ppm, 8h/j, 6 mois) induit une hypertrophie des zones centrolobulaires avec prolifération, en fonction de la dose, du réticulum endoplasmique dans les hépatocytes (NIOSH, 1973). Après une exposition pendant 2 ans, il se produit, à partir de 1500 ppm, une inflammation de la muqueuse nasale avec érosion de l'épithélium olfactif, métaplasie et dégénérescence de l'épithélium respiratoire. la NOAEL (concentration sans effet toxique observé) est de 625 ppm pour une exposition de 6,5 h/j, 5j/sem. Pendant 15 semaines ou de 300 ppm pendant 2 ans. par voie orale, le Toluène induite, chez le rat et la souris, à des concentration supérieures a 2500 mg/kg/J , piloérection, larmoiments et salivation excessifs , prostration, hypoactivité, ataxie, augmentation du poids relatif et absolu du foie, des reins et du coeur. la NOAEL par voie oral ,pour le rat et la souris, est de 625 mg /kg/j .pendant 13 semaines (IRIS ,2001).

Dans le cerveau du rat, il provoque des modifications neurologiques (nécrose neuronale dans l'hippocampe et le cervelet à des concentrations inhalatoires supérieures ou égales à 1500

Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque parameters biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

ppm, ou orales supérieures ou égales à 1250 mg/kg/j) et neurochimiques (modification des taux de noradrénaline, dopamine et 5-hydroxytryptamine dans diverses régions cérébrales à des concentrations supérieures ou égales à 500 ppm) (ATSDR, 2000).

Le Toluène occasionne, chez le rat, par voie inhalatoire, orale ou sous-cutanée, une perte auditive irréversible mise en évidence par une diminution de la réponse au bruit, des modifications des cellules ciliées externes de la cochlée. Les effets d'une exposition de 5 jours à des concentrations morphologiques et fonctionnelles sont effectifs après une exposition de 5 jours à 1400 ppm et s'intensifient avec le temps 12 ans (NIOSH, 1973).

III.1.6. Les Effets génotoxiques de Toluène

Les effets génotoxiques du Toluène *In vitro* : Il n'existe pas de données probantes indiquant que le Toluène, sont des agents génotoxiques. Le Toluène s'est avéré négatif dans un essai de mutation inverse sur *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation métabolique (Nestman *et al.*, 1980; Bos *et al.*, 1981; Connor *et al.*, 1985; Nakamura *et al.*, 1987; NTP, 1990; Huff, 2003). Le Toluène n'a pas non plus induit d'échange de chromatides sœurs ni d'aberration chromosomique dans des cellules ovariennes de hamster chinois (NTP, 1990) ou des lymphocytes humains (Gerner-Smidt & Friedrich, 1978), même à des concentrations inhibant la croissance cellulaire dans les lymphocytes humains (Richer *et al.*, 1993). *In vivo*, le Toluène n'induit pas de modification significative dans les tests pour lesquels l'absence de contamination par le benzène a été mesurée (dommage cytogénétique de la moelle osseuse des rongeurs ou lésion de l'ADN dans les cellules sanguines, médullaires ou hépatiques de la souris). De plus, il n'est pas mutagène pour le sperme de souris (mesure d'anomalie induite dans la tête spermatique ou test de létalité dominante) (IARC, 1999 ; ATSDR, 2000 ; IRIS, 2001). Dans le cas du Toluène, pour lequel des micronoyaux ont été détectés aux doses de 0,25 mL/kg p.c. et plus (Mohtashamipur *et al.*, 1985). Toutefois, l'inhalation de 500 ppm (1 885 mg/m³) de toluène 6 heures par jour pendant 8 semaines n'a pas induit de cassures de brins d'ADN dans les cellules du sang périphérique, dans la moelle osseuse ni dans le foie des souris, Le Toluène n'est donc probablement pas génotoxiques (Plappert *et al.*, 1994).

III.1.7. Les Effet cancérogènes de Toluène

Les preuves de cancérogénicité chez l'homme sont insuffisantes. Le Toluène a été classé dans le groupe 3 par le CIRC (INRS, 2008). Chez animal : n'est pas cancérogène (INRS, 2008). Le Toluène n'est pas cancérogène chez le rat par inhalation, ni chez la souris par inhalation et par voie cutanée.

Le Toluène n'est pas cancérogène chez le rats et la souris exposés par inhalation jusqu'à 1200 ppm, 6,5h /J, 5j/sem, pendant 2 ans.il provoque des lésions non néoplasiques de la cavité nasale ainsi qu'une néphropathie chez le rat et une hypophyse chez la souris. Par voie orale, chez le rat (gavage, 500 mg/kg/ j, 4-5j/sem. ,2 ans), il induit une augmentation de néoplasmes lymphoréticulaires.les résultats par voie cutanée chez la souris sont en général négatifs (NTP ,1991 ; IARC ,1999 ; ATSDR ,2000).

Le Toluène est peu ou pas promoteur chez la souris après initiation par le 7-12-diméthylbenzathracène ; il inhibe la cancérogenèse cutanée chez la souris, après initiation par le benzo(a)pyrène ou le 7,12-diméthylbenzathracène et promotion par le phorbol-12-myristate-13-acétate (NTP ,1991 ; IARC ,1999 ; ATSDR ,2000).

III.1.8. Effet sur la reproduction et le développement

III.1.8.1. Chez l'humain

Il existe des données limitées concernant les effets de l'exposition au Toluène Sur la reproduction et le développement chez l'humain. Les études se limitent à l'exposition professionnelle. Dans l'ensemble, il existe très peu de preuves concernant la toxicité de ces trois composés chimiques pour la reproduction et le développement. Le Toluène chez l'humain a été classé comme produit pouvant avoir un risque possible sur la fonction de reproduction (INRS, 2008).

Le risque d'avortement spontané et la fertilité ont été examinés dans le cadre d'études portant sur les effets de l'exposition professionnelle au Toluène sur la reproduction. La seule étude à avoir abordé une exposition presque exclusive au Toluène a révélé une hausse des avortements spontanés chez le rat. Le taux d'avortements spontanés chez des femmes travaillant dans une usine de fabrication de haut-parleurs ayant été exposées de façon presque exclusive au Toluène (concentration moyenne de 88 ppm ou 332 mg/m³), établi à 12,4 %, était

significativement élevé par rapport aux taux de 2,9 % et 4,5 % dans les groupes témoins internes et externes, respectivement (Ng *et al.*, 1990). Une autre étude, menée auprès de femmes travaillant en laboratoire, a révélé une augmentation du taux d'avortements spontanés chez les sujets ayant exécuté des tâches impliquant une exposition au Toluène au moins 3-5 jours/semaine (RC = 4,7, IC à 95 % = 1,4-15,9) (Taskinen *et al.*, 1994). Une étude concernant des femmes travaillant dans l'industrie de la chaussure exposées à des concentrations élevées de Toluène a mis en évidence un risque accru d'avortement spontané, qui devenait néanmoins non significatif après l'application de modèles de régression propres au Toluène (Lindbohm *et al.*, 1990). Les résultats significatifs pourraient être attribuables à l'exposition des travailleuses de l'industrie de la chaussure à d'autres produits chimiques comme l'acétone et l'hexane. Une étude a fait ressortir de légères augmentations non significatives du taux d'avortements spontanés chez des femmes employées par huit sociétés pharmaceutiques finlandaises ayant été exposées au Toluène dans le cadre de leur emploi (Taskinen *et al.*, 1986). Le taux de reproduction a aussi été examiné. Les femmes classées comme fortement exposées au Toluène en raison de leur emploi ont présenté une diminution significative de la fertilité, telle que mesurée par le délai de conception (Sallmén *et al.*, 2008). Bien qu'il existe peu de données à l'appui des effets du Toluène sur la reproduction, l'exposition à celui-ci pourrait être associée à des avortements spontanés.

Le Toluène a été classé comme produit pouvant avoir un risque possible sur la fonction de production. Des anomalies de taux hormonaux sont constatées mais des biais méthodologiques existent et toutes les études ne concluent pas de façon identique. Il n'y a pas d'études adéquates sur une baisse significative du taux de spermatozoïdes. Dans une étude, le Toluène entraînerait par contre un risque de fausse couche tardive pour des niveaux d'exposition inférieurs à 100 ppm en cas d'exposition précoce à la cour de la grossesse. Une Co-exposition à d'autres solvants n'est cependant pas exclue. En cas d'exposition chronique maternelle, il peut être constaté un retard de croissance intra- utérine. Un dyndrome ressemblant à celui décrit dans le cas de l'alcoolisme fœtal avec présence de malformation (oreilles,cœur,face, rein et membres) plus ou moins marquées, un retard de croissance et des troubles neuro-comportementaux (déficit de l'attention,hyperactivité, acquisition retardée de la parole) est également observé, chez des enfants de mères toxicomanes. Des anomalies rénales spontanément résolutive sont

également notées dans le même contexte. Dans ces cas, néanmoins, la seule responsabilité du Toluène ne peut être affirmée (IARC,1999).

III.1.8.2. Chez l'animale

Le Toluène n'altère pas la fertilité. Il est toxique pour le développement à des concentrations non toxiques pour les mères (INRS, 2008).

Le Toluène n'affecte pas la fertilité de la souris dans un test de létalité, ni celle du rat dans une étude sur deux générations (jusqu'à 2 000 mg/kg, 6 h/j, 7j/semaine, 80 jours avant accouplement, 15 jours d'accouplement, du premier au 20^{ème} jour de gestation et du 5^{ème} au 21^{ème} jour de lactation). Il n'a pas d'effet sur la morphologie des spermatozoïdes du rat (1 250 mg/kg, 6,5 h/j, 5 j/semaine, 15 semaines) ou de ses petits exposés *in utero* (1 200 mg/kg, six h/j, du 7^{ème} jour de gestation au 18^{ème} jour après la naissance (Dalgaard *et al.*, 2001).

Le Toluène traverse la barrière placentaire et a été mesuré dans divers tissus fœtaux avec une distribution qui est fonction de l'âge gestationnel. Administré par inhalation (100 à 2000 mg/kg, six à 24 h/j), il produit des effets semblables chez le rat et la souris : toxicité pour le développement, baisse du poids fœtal et du poids à la naissance, retard de développement postnatal et neurotoxicité mise en évidence par des effets sur le comportement (augmentation de l'activité spontanée et affaiblissement des fonctions cognitives) mais pas de malformation (INRS, 2008). Le Toluène n'est pas toxique lors de l'exposition par le lait maternel. La NOAEL pour le développement est de 600 mg/kg pour le rat et 400 mg/kg pour la souris (Wilkins-Haug, 1997).

MATERIEL ET METHODE

*Etude de l'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce *Cuniculus lepus*.*

I.MATERIEL ET METHODE

I.1 Matériel biologique et conditions d'élevage

Le travail est réalisé sur 12 lapins mâles adultes domestiques *Cuniculus lepus* (âgé de 06 mois, poids corporel moyen voisin de (1700 ± 120) g provenant de la région d'Khenchela, l'élevage à été réalisé dans l'animalerie du département de biologie animale de la faculté des sciences d'Annaba, dans des conditions naturelles (température, photopériode et humidité). Au début de l'expérimentation, les animaux ont été répartis en 03 groupes de 04 lapins/groupe Ils ont été placés dans des cages spécifiques de (50x60x53 cm) à raison de 03 lapins/cage. La nourriture distribuée aux lapins est composée de : salade, carottes, pain dur concassé et mélange de maïs et blé, la même quantité est donnée quotidiennement aux différents lots. L'eau de robinet est fournie dans les abreuvoirs des cages et changée chaque jour.

➤ Classification d'animal :(Eureka , 2000).

* Règne	animal
* Embranchement	vertébré
* Classe	mammifères
* Ordre	Lagomorphe
* Famille	Léporidés
* Genre	<i>Cuniculus</i>
* espèce	<i>Cuniculus lepus</i>

I.2.Matériel chimique

Les produit utilisé dans cette expérimentation est Xylène et Toluène qui fait partie des solvants organique. Il est utilisé principalement comme des solvants pour la fabrication de peinture, vernis, encre... . Il est également utilisé comme un intermédiaire de synthèse important dans l'industrie chimique et pharmaceutique.

I.3. Protocole expérimental

L'expérimentation consiste à administrer aux lapins deux (02) doses croissantes d'un mélange de xylène est Toluène à raison 100ppm, 200 ppm, de ce fait, nous avons répartis les 12 lapins en trios lots à raison de 04 lapins par lots (n=4) il s'agit du :

- ◆ Lot témoin non traité (T).
- ◆ Lot traité par 100ppm du Toluène et 100ppm du xylène (DI).
- ◆ Lot traité par 200ppm du Toluène et 200ppm du xylène (DII).

Le volume 4 ml (2ml de xylène, 2ml de Toluène) le solvant sont administré par voie inhalatoire une fois par jour pendant 2 heures successives à l'aide d'une coton pendaison dans une chambre plastique cylindrique (volume = 28,56m³).

I.4.Sacrifice et prélèvements des échantillons

À la fin de la période du traitement, les lapins sont mis à jeun pendant deux heures. Ils sont sacrifiés par décapitation, le sang a été immédiatement recueilli dans des tubes sec : a subit une centrifugation à 5000 tours/min pendant 15 minutes, ensuite le sérum résultant est récupéré puis placé à -20 °C, il est destiné au dosage des paramètres biochimiques.

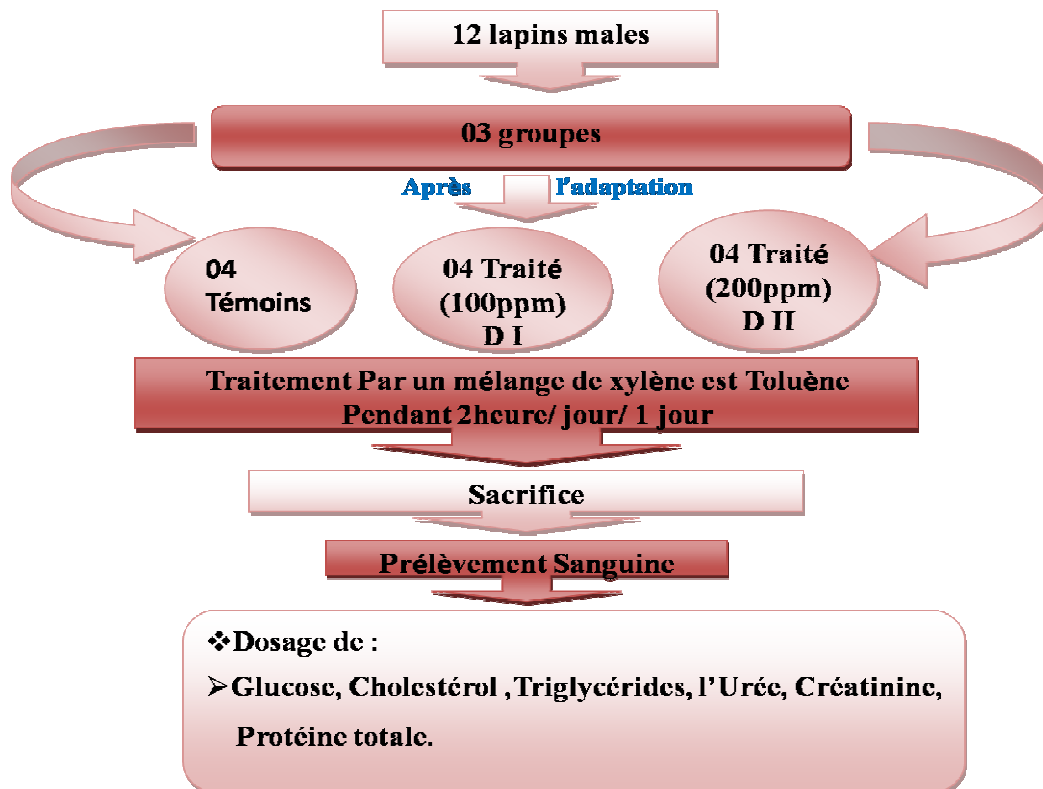


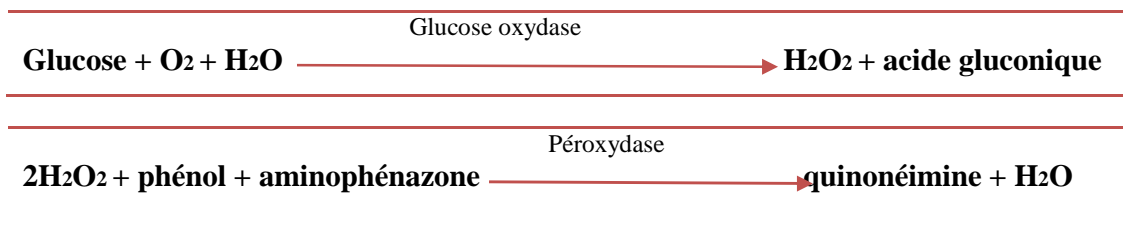
Figure 05 : Protocole expérimental

Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque parameters biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

I.5. Dosage des paramètres biochimique

I.5.1. Dosage du glucose

Le glucose est mesuré après oxydation enzymatique en présence du glucose oxydase; le peroxyde d'hydrogène formé réagit grâce à l'action catalytique d'une peroxydase, avec du phénol et la 4-aminophénazone pour former un composé rouge violet de quinonéimine qui sert d'indicateur coloré, selon les réactions suivantes (**Trinder, 1969**)



Réactifs

Réactif 1

Tris pH 7.492 mmol/l

Phénol0.3 mmol/l

Réactif 2 :

Glucose oxydase (GOD).....15000 U/l

Péroxydase (POD)1000U/l

4- aminophénazone2.6 mmol/l

Préparation et stabilité

Dissoudre le contenu d'un flacon du réactif 2 dans un flacon du réactif 1.

Le réactif de travail est stable pendant un mois à 20-25°C et deux mois à 2-8°C.

Echantillon

Plasma recueilli sur héparine.

Mode opératoire

Longueur d'onde : 505 nm

Température : 37°C

Cuve : 1cm d'épaisseur.

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

Tubes	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	-	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Mélanger, lire les densités optiques (DO) après une incubation de 5 minutes à 37°C.

La coloration est stable pendant 30 minutes.

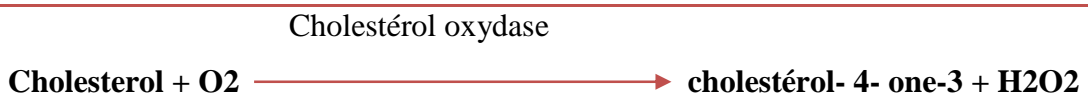
Calcul de la concentration :

$$[C] \text{ (g/l)} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO standard}} \times \text{concentrations du standard}$$

I.5.2. Dosage du cholestérol

Principe

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinonéimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino-4-antipyrine en présence de phénol et de peroxydase, selon les réactions suivantes (Trinder, 1969) :



La quantité du quinonéimine formée est proportionnelle à la concentration du cholestérol.

Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque parameters biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

Réactifs

Réactif 1

Pies pH 6.9.....90 mmol/l

Phénol26 mmol/l

Réactif 2 :

Péroxydase.....1250 U/l

Cholestérol estérase300U/l

Cholestérol oxydase300U/l

4- aminophénazone.....0.4 mmol/l

Préparation et stabilité

Dissoudre le contenu d'un flacon du réactif 2 dans un flacon du réactif 1.

Le réactif de travail est stable pendant un mois à 20-250 C et deux mois à 2-80 C.

Echantillon

Plasma recueilli sur héparine.

Mode opératoire

Longueur d'onde : 505 nm

Température : 370C

Cuve : 1cm d'épaisseur.

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

Tubes	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	-	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Mélanger, lire les densités optiques (DO) après une incubation de 5 minutes à 370C.

La coloration est stable pendant 30 minutes.

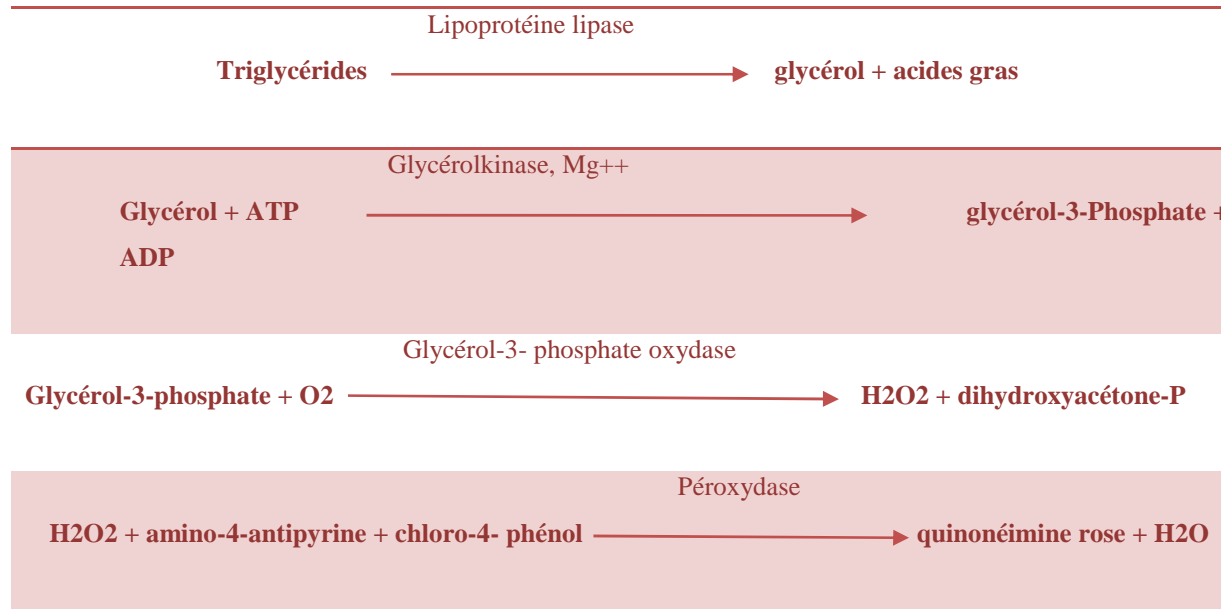
Calcul de la concentration :

$$[C] \text{ (g/l)} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO standard}} \times \text{concentration du standard}$$

I.5.3.. Dosage des Triglycérides

Principe

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes (young & Pestaner, 1975)



Réactifs

Réactif 1

Pipes pH 7.2.....50 mmol/l

Solution tampon chloro-4-phénol2 mmol/l

Réactif 2

Lipoprotéines lipase150000 U/l

Glycérolkinase800 U/l

Péroxydase440 U/l

Glycérol-3-p- oxydase4000 mmol/l

Amino-4- antipyrine0.7 mmol/l

ATP0.3 mmol/l

Préparation et stabilité

Dissoudre le contenu d'un flacon du réactif 2 dans un flacon du réactif 1.

Le réactif de travail est stable pendant un mois à 20-25°C et deux semaines à 2-8°C.

Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque parameters biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

Echantillon

Plasma recueilli sur héparine.

Mode opératoire

Longueur d'onde : 505 nm

Température : 370C

Cuve : 1cm d'épaisseur.

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

Tubes	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	-	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Mélanger, lire les densités optiques (DO) après une incubation de 5 minutes à 370C.

La coloration est stable pendant 30 minutes.

Calcul de la concentration :

$$[C] \text{ (g/l)} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO standard}} \times \text{concentration du standard}$$

I.5.4. Dosage des protéines totales (Bradford, 1976)

Solution de Bradford

Bleu brillant de Comassie (BBC).....100 mg

Ethanol (95%).....50 ml

Agitation pendant deux heures.

Acide orthophosphorique100 ml

Eau distillée.....1000 ml

Agitation pendant deux heures.

Conserver la solution du réactif au froid pendant deux à trois semaines.

Réalisation de la gamme d'étalonnage

- Préparer une solution d'albumine sérum de bœuf (BSA) à une concentration de 1mg/ml dans l'eau distillée.

Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque parameters biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

- Pipeter 20, 40, 60, 80 µl de la solution standard BSA.
- Compléter le volume jusqu'à 100 µl avec l'eau distillée.
- Ajouter dans chaque tube 4 ml de réactif BBC.
- Bien vortexer.
- Lire les absorbances à 595 nm contre un blanc de (100 µl d'eau distillée + 4 ml de BBC).

Tubes	1	2	3	4	5	6
BSA (µl)	0	20	40	60	80	100
Eau distillée (µl)	100	80	60	40	20	0
BBC (ml)	4	4	4	4	4	4

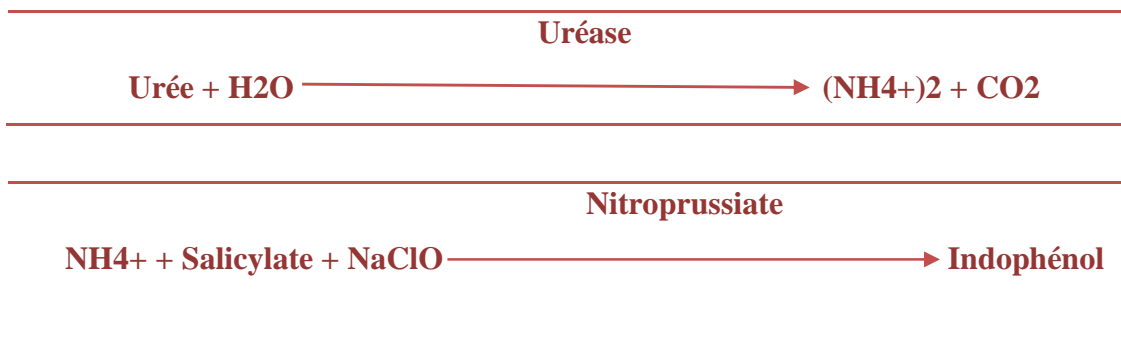
Pour l'échantillon: 100µl de plasma + 4 ml de BBC.

I.5.5.. Dosage de l'urée

Le dosage de l'urée a été réalisé par la méthode enzymatique colorimétrique selon la fiche technique du Kit Spinreact (Espagne).

Principe

L'uréase hydrolyse l'urée en ammonium (NH₄⁺) et dioxyde de carbone (CO₂). Les ions ammonium formés réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite en présence du nitroprussiate, pour former un indophénol vert selon les réactions ci-dessous :



L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon (**Kaplan, 1984b**).

Réactifs

Réactif 1 : Tampon	Phosphate pH 6,7 EDTA Salicylate de sodium Nitroprussiate de sodium	50 mM/L 2 mM/L 400 mM/L 10 mM/L
Réactif 2 : NaClO	Hypochlorite de sodium (NaClO) Hydroxyde de sodium	140 mM/L 150 mM/L
Réactif 3 : Enzymes	Uréase	3000 U/L
Urée calibrateur	Urée aqueuse (standard)	50 mg/dL

Dissoudre un comprimé de R₃ dans un flacon de R₁ et mélanger légèrement.

Mode opératoire

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (mL)	1,0	1,0	1,0
Etalon (µL)	-	10	-
Echantillon (µL)	-	-	10

Mélanger et incuber 10 min à température ambiante (15-25 °C).

	Blanc	Etalon	Echantillon
R2 (mL)	1,0	1,0	1,0

Mélanger et incuber 10 min à température ambiante (15-25 °C). Lire l'absorbance (A) des échantillons et de l'étalon, contre le blanc à 580 nm. La couleur est stable pendant 30 minutes à 15-25 °C.

Calcul de la concentration

La concentration de l'urée est calculée par la formule suivante :

$$\text{Urée (mg/dL)} = \frac{\text{(A) Echantillon}}{\text{(A) Etalon}} \times 50 \text{ (Concentration du calibrateur)}$$

I.5.6. Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine a été réalisé par la méthode cinétique colorimétrique selon la fiche technique du Kit Spinréact (Espagne).

Principe

L'essai est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium comme décrit par Jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge. L'intervalle de temps est choisi pour les mesures de telle sorte qu'il évite des interférences avec d'autres constituants de sérum. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon (Murray, 1984).

Réactifs

Réactif 1 :	Acide picrique	17,5 mM/L
Réactif picrique		
Réactif 2 :	Hydroxyde de sodium	0,29 mM/L
Réactif alcalin		
Créatinine calibrateur	Créatinine aqueuse (standard)	2 mg/dL

Mélanger un volume de réactif 1 avec un volume de réactif 2. Le réactif du travail est stable pendant 10 jours à 15-25 °C.

Mode opératoire

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (mL)	1,0	1,0	1,0
Etalon (µL)	-	100	-
Echantillon (µL)	-	-	100

Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce Cuniculus lepus.

Mélanger, déclencher le chronomètre. Lire à 492 nm la densité optique (A1) après 30 secondes et la densité optique (A2) après 90 secondes.

Calcul de la concentration

La concentration de la créatinine est calculée par la formule suivante :

$$\text{Créatinine (mg/dL)} = \frac{(\Delta A) \text{ Echantillon} - (\Delta A) \text{ Blanc}}{(\Delta A) \text{ Etalon} - (\Delta A) \text{ Blanc}} \times 2 \text{ (Concentration du calibrateur)}$$

$$(\Delta A) = A2 - A1.$$

I.6.L'analyse statistique

Les résultats obtenus sont présentés par moyenne + écart type dans des histogrammes, sont traités par l'analyse de variance ANOVA (comparaison entre les groupes traité et témoin) par logiciel Minitab 13.

RESULTATS

*Etude de l'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce *Cuniculus lepus*.*

I. Résultats

I.1. Effets d'un mélange de xylène et Toluène

Tablea03 : Variations des différents paramètres biochimiques (X±SD) :

<i>Les paramètres biochimiques</i>	Témoin(T)	Lots 01(D I)	Lots 02(D II)	Comparaison Entre Les groupes
Glucose (g /l)	1.447±0.32	2.035±0.36	3.054±0.48	**
Cholestérol (g/l)	0.53±0.09	0.65±0.08	0.76±0.1	*
Triglycérides (g /l)	1.443±0.08	1.2±0.7	0.924±0.63	*
Protéine totale (g /l)	59.66±5.4	68.11±4.8	70.88±0.79	NS
L'urée (g /l)	0.292±0.06	0.432±0.03	0.537±0.08	*
La créatinine (g/l)	6.26±1.23	7.600±1.04	8.23±0.68	*

NS : pas différence significative ($p \geq 0.05$).

* : différences significative ($p \leq 0.05$).

** : différence hautement significative ($p \leq 0.01$).

Les résultats sont présenter on moyen± SD, dans un histogramme, et sont traité par l'analyse de variance AV1.

I.1.1. La variation de concentration de glucose (g/l)

Les résultats montrés dans la figure 06 indiquent une augmentation hautement significative du taux de glucose chez les groupes traités par rapport au groupe témoin, avec une augmentation très élevée dans le groupe D2 ($3,05 \pm 0,36$).

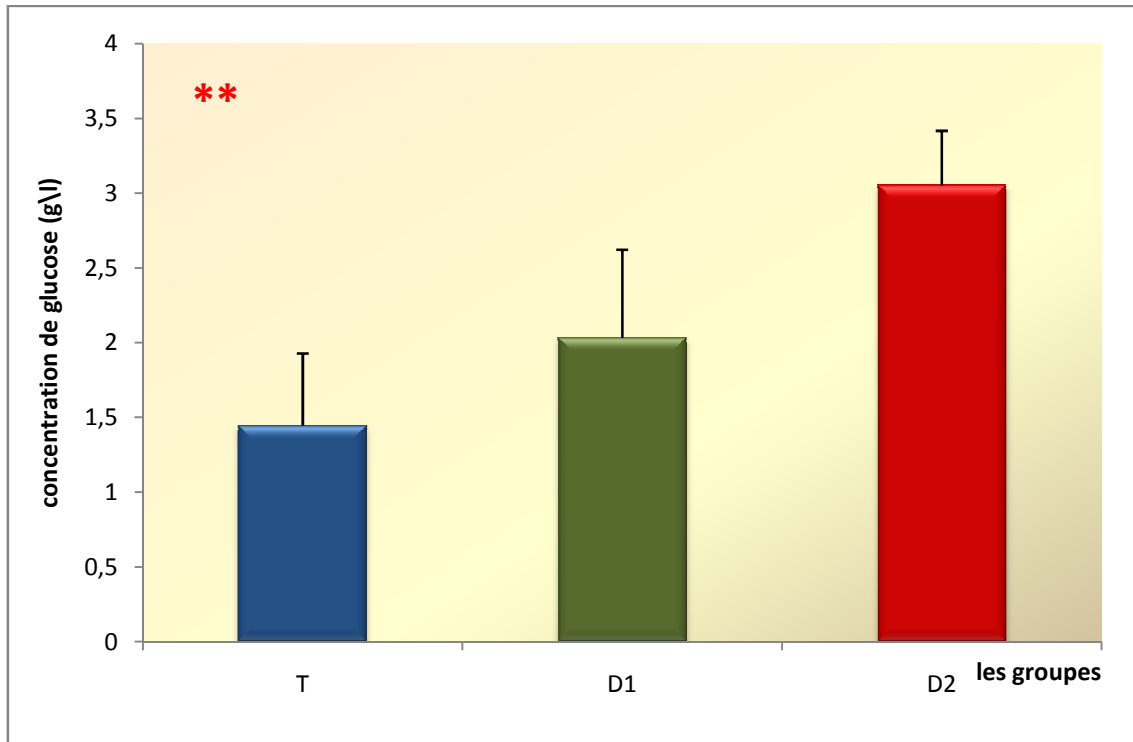


Figure 06 : Le taux du glucose des lapins de différents lots. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec le Toluène et xylène aux doses suivantes : 100ppm, 200 ppm (n=4). Les

Valeurs sont exprimées par moyenne \pm erreur standard. $**P \leq 0,01$.

I.1.2. La variation de concentration de cholestérol (g/l)

L'analyse du taux du cholestérol (figure 07) montre une augmentation significative chez les groupes traités au Toluène et xylène par rapport au groupe Témoin.

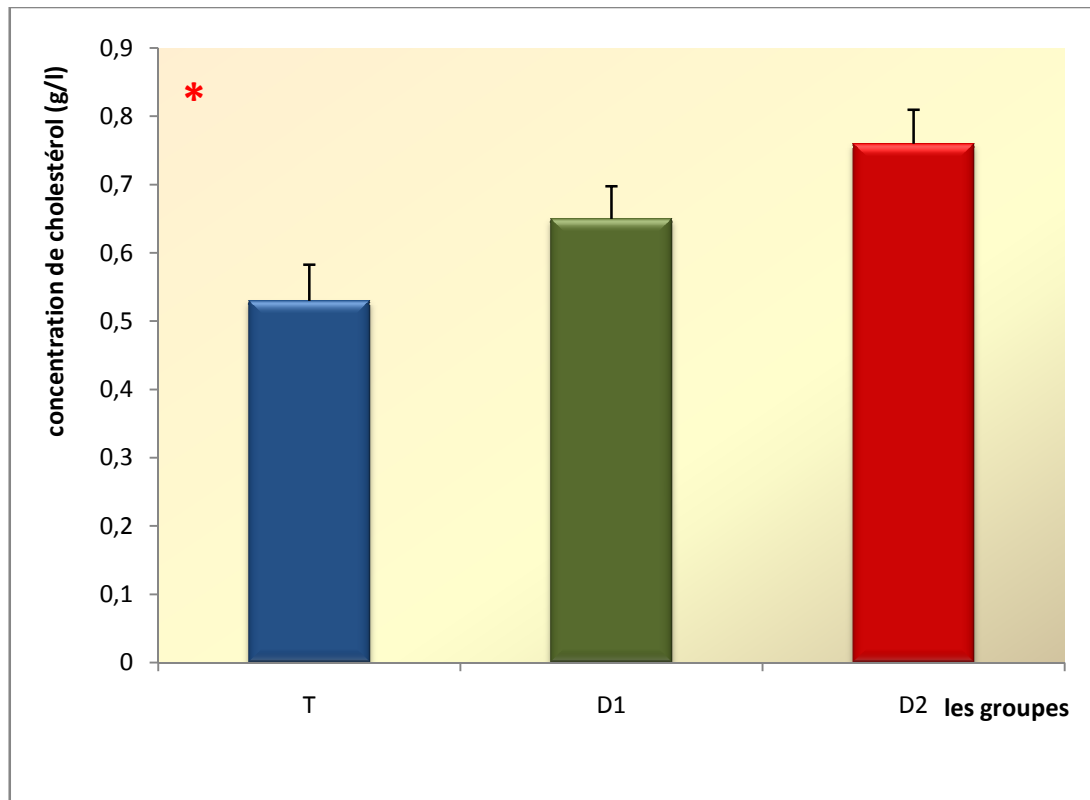


Figure 07 : Le taux du cholestérol des lapins de différents lots. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec le Toluène et xylène aux doses suivantes : 100ppm, 200 ppm (n=4). Les valeurs sont exprimées par moyenne \pm erreur standard. * $P \leq 0,05$.

I.1.3 La variation de concentration de triglycérides (g/l)

On a enregistré une diminution significative de la concentration de triglycérides chez les lots traités au xylène et au toluène par rapport au témoin (figure 08), et on remarque que la concentration chez le lot D3 est très diminuée par rapport aux autres groupes.

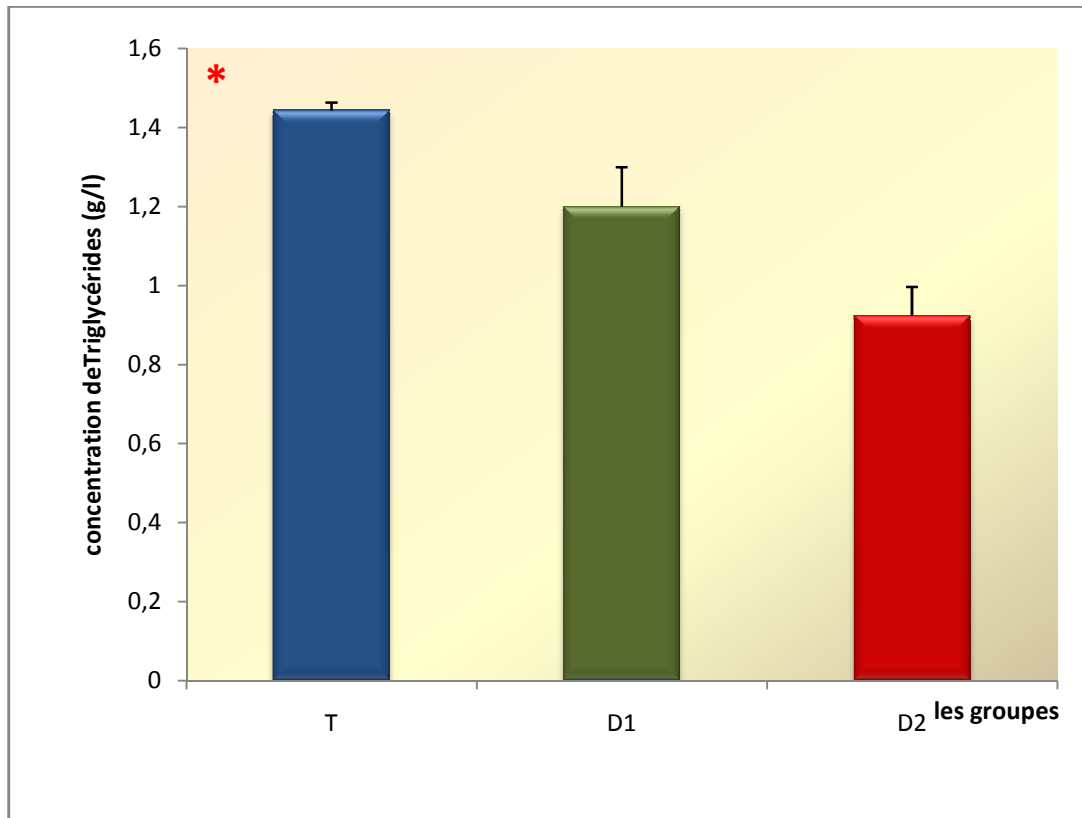


Figure 08 : Le taux des triglycérides des lapins de différents lots. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec le Toluène et xylène aux doses suivantes : 100ppm, 200 ppm (n=4). Les Valeurs sont exprimées par moyenne \pm erreur standard. * $P \leq 0,05$.

I.1.4. La variation de concentration de protéine totale (g/l)

Les résultats présent dans la figure 09 révélé une augmentation de taux de protéine totale de façon non significatif chez les lots traité au xylène et Toluène par rapport au témoin.

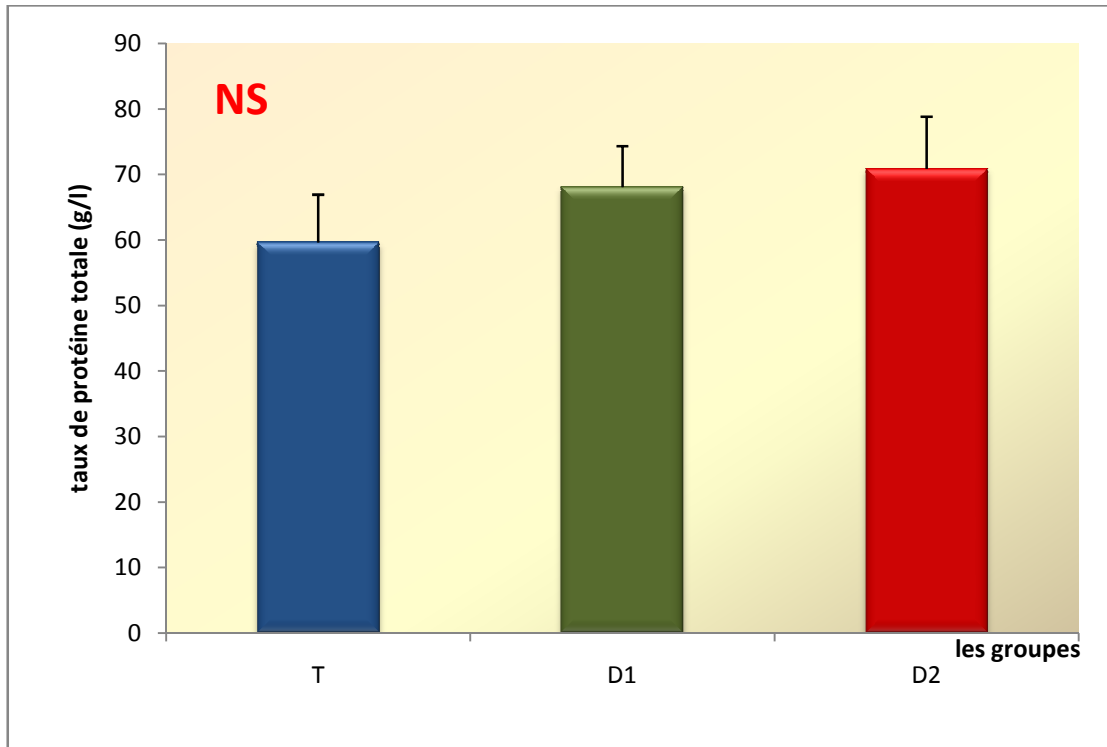


Figure 09 : Le taux de la protéine totale des lapins de différents lots. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec le Toluène et xylène aux doses suivantes : 100ppm, 200 ppm (n=4). Les valeurs sont exprimées par moyenne \pm erreur standard. NS, $P \geq 0,05$.

I.1.5. La variation de concentration de urée (g/l)

On a enregistré une augmentation significative de taux de urée chez les lots traités au xylène et Toluène par rapport au témoin (figure 10), et on remarque que la concentration chez les lots D3 est très augmentée par rapport aux autres groupes.

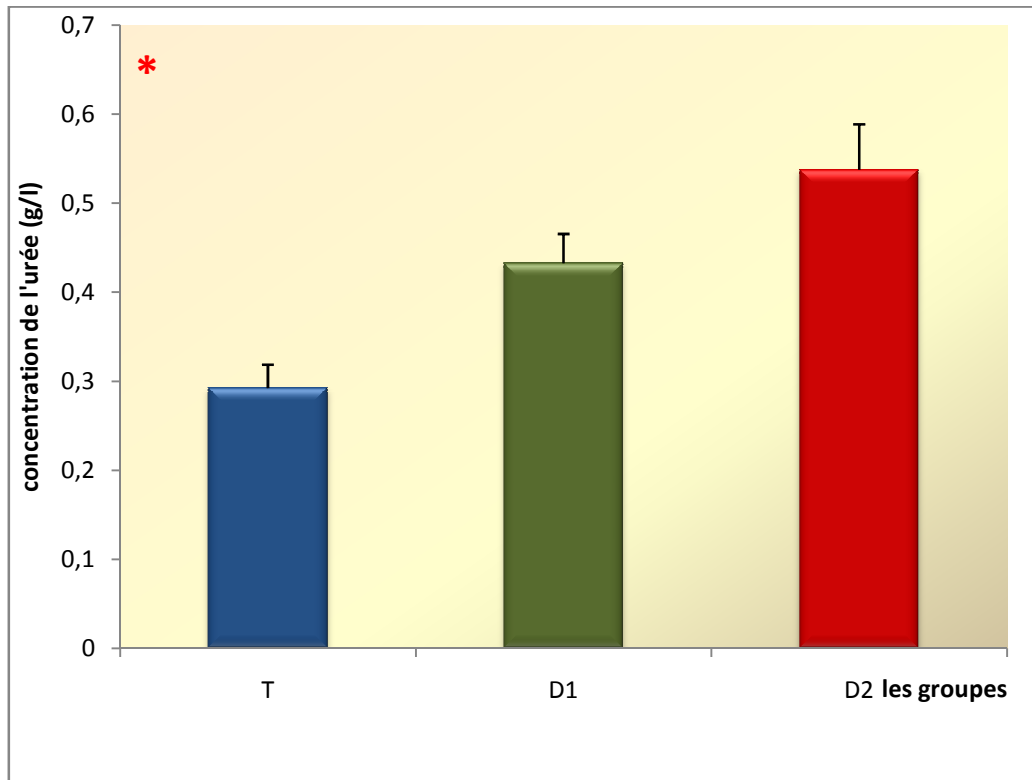


Figure 10 : Le taux de l'urée des lapins de différents lots. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec le Toluène et xylène aux doses suivantes : 100ppm, 200 ppm (n=4). Les valeurs sont exprimées par moyenne \pm erreur standard. $*P \leq 0,05$.

I.1.6. La variation de concentration de créatinine (mg/l)

On observe une augmentation significative de concentration créatinine (mg/l) de chez les lots traité au xylène et Toluène par rapport au témoin (figure 11).

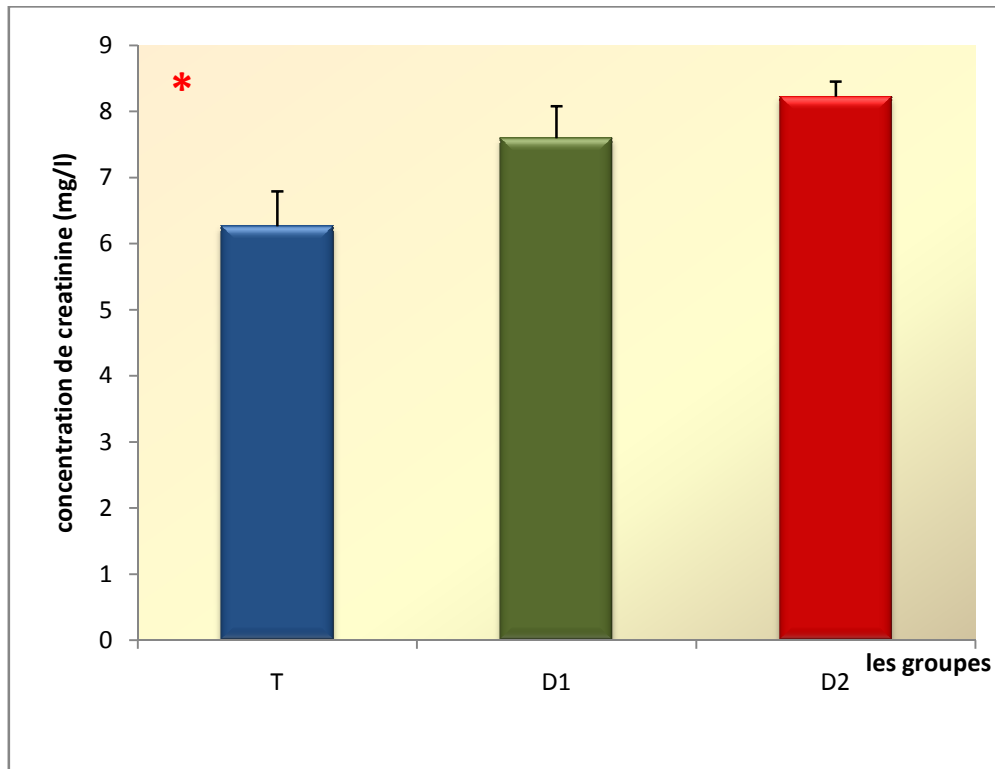


Figure 11 : Le taux de la créatinine des lapins de différents lots. Groupe témoin (non traité) et groupes traités avec le Toluène et xylène aux doses suivantes : 100ppm, 200 ppm (n=4). Les valeurs sont exprimées par moyenne \pm erreur standard. $*P \leq 0,05$.

DISCUSSION

*Étude de l'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce *Cuniculus lepus*.*

Discussion

Nous avons tenté, dans le cadre de cette étude, d'évaluer l'impact nociceptif de deux polluants des quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes domestiques des souches *Cuniculus lepus*. Les résultats des prélèvements sanguins (dosage de glucose, cholestérol, protéine totale, l'urée et créatinine) ont été analysés et discutés en fonction des travaux relatés dans plusieurs monographies.

Nos résultats révèlent une augmentation significative de la concentration sérique de glucose, cholestérol, l'urée et de la créatinine chez les lots traités par apport au témoin. Aussi la diminution du taux de triglycéride des lots traité par apport au témoin, par contre le taux de protéine n'augmente pas de façon significative.

L'ensemble de ces perturbations sont dues à l'altération de la fonction du foie par les métabolites de xylène et de Toluène (**Rea et al., 1984**). La présence d'une concentration de xylène induit le taux d'urée dans le sang (**Morley et al., 1970**), l'augmentation du taux d'urée dans le sang est due à la diminution de la clairance urinaire de la créatinine (**Morley et al., 1970**), l'augmentation de l'excrétion d'albumine, d'érythrocytes et de leucocytes dans les urines, aussi induisant une diminution de l'activité de l'enzyme p-450 (**Elovaara et al., 1987**). Des nombreuses études menées sur l'action du Toluène sur les paramètres biochimiques, et parmi ces études les travaux de (**Stumph et al., 1985 & Howell et al., 1986**), qui ont montré que l'administration de Toluène à concentration 500, 1500 et 3000 ppm, diminue le taux de les enzymes et cytochromes hépatiques (**Toftgard et al., 1982**). L'administration répétée de Toluène produit parfois des altérations Fonctionnelles et/ou histologiques hépatiques. Elles sont toujours bénignes (modulation d'activités enzymatiques, gonflement des hépatocytes, augmentation du poids du foie) et traduiraient plutôt une réponse métabolique adaptative qu'un effet toxique hépatique (**Toftgard et al., 1982**). L'exposition au xylène induit une diminution du poids du foie (**Savolainen et al., 1978 ; Ungvary, 1990**) et une diminution de l'activité de l'enzyme P-450 (**Elovaara et al., 1987**), ce qui entraîne des troubles hépatiques chez les rats, les souris et les lapins (**Ungvary, 1990 ; Simmons et al., 1991**). Ces troubles sont probablement dues à une diminution de l'activité enzymatique des microsomes et prolifération du réticulum endoplasmique du foie (**Tatrai & Ungvary, 1980 ; Ungvary, 1990**). Dans le foie, le

Toluène (1600ppm, 8h /j, 6 mois) induit une hypertrophie des zones centrolobulaires avec prolifération, en fonction de la dose, du réticulum endoplasmique dans les hépatocytes (NIOSH, 1973). Dans le cerveau du rat, il provoque des modifications neurologiques (nécrose neuronale dans l'hippocampe et le cervelet à des concentrations inhalatoires supérieures ou égales à 1500 ppm, ou orales supérieures ou égales à 1250 mg/kg/j) et neurochimiques (modification des taux de noradrénaline, dopamine et 5-hydroxytryptamine dans diverses régions cérébrales à des concentrations supérieures ou égales à 500 ppm) (ATSDR, 2000).

Conclusion

*Etude de l'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce *Cuniculus lepus*.*

Conclusion

Les connaissances actuelles soulignent l'omniprésence des phénomènes radicalaires dans l'organisme. Ces attaques oxydatives peuvent être dues à un déséquilibre alimentaire ou à une grande variété de stress dont les polluants chimiques font partie.

En conclusion, l'administration d'un mélange de xylène et Toluène à raison de 100 ppm et 200 ppm par voie respiratoire (inhalation) aux lapins pendant 2 heures seulement un jour provoque une perturbation métabolique révélée par l'apparition des atteintes de la fonction rénale. Cette perturbation est associée à une altération tissulaire hépatique. Les résultats obtenus peuvent être résumés comme suit : l'étude physiologique montre que le poids corporel des lapins traités par le mélange de xylène et Toluène subit une perturbation du métabolisme biochimique révélée par l'augmentation des sériques en : glucose, cholestérol, l'urée et créatinine. Néanmoins ; une diminution des taux sériques des triglycérides et le taux des protéines totales restent constants à été observée chez les animaux traités.

Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence l'effet toxique du xylène et Toluène sur les différentes fonctions étudiées.

Perspectives

Au terme de cette recherche, nous proposons d'approfondir cette étude par confirmer ces effets par des doses moins faibles et des périodes plus prolongées.

Il serait souhaitable de développer cette étude en mesurant d'autres paramètres tels que les paramètres de la fonction hépatique : dosage de l'ASAT, l'ALAT et la PAL. Il serait intéressant aussi de déterminer le mode d'action du métabolisme du produit à travers le dosage des résidus dans les organes cibles. Des études à l'échelle moléculaire sur l'histologie des organes les plus affectés (foie et reins) ainsi que le dosage d'autres paramètres sur le plan hormonal tels que la testostérone et les hormones thyroïdiennes seraient également judicieuses.

Références bibliographiques

*Etude de l'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelques paramètres biochimiques chez les lapins mâles adultes de l'espèce *Cuniculus lepus*.*

Références bibliographiques



ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). (1991). Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices: Xylene (o-, m-, and p-isomers). *Sixth ed. Cincinnati, OH; pp. 1732–1740.*

Alario F., Marcilly C., Barraqué M. (2005). BTX : benzène, toluène, xylène, Techniques de l'ingénieur, 4p.

Ameno, K., Kiriu, T., Fuke, C., Ameno, S., Shinohara, T. ET Ijiri, I. (1992). Regional brain distribution of toluene in rats and in a human autopsy. *Arch. Toxicol.*, 66: 153-156.

Angerer, J., Schildbach, M. et Kramer, A. (1998). S-p-Toluylmécapturic acid in the urine of workers exposed to toluene: a new biomarker for toluene exposure. *Arch. Toxicol.*, 72: 119-123.

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

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

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

ATSDR (2000). Toxicological profile for toluene. Available from ATSDR, Atlanta, GA.

ATSDR (2000). Toxicological profile for toluene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Géorgie. Disponible à : www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=161&tid=29

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). (2000). Toxicological Profile for Toluene, U.S. Public Health Service, [En ligne]. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.html> (Page consultée le 10 mai 2010).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). (1994). Toxicological profiles : Toluene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Atlanta - Georgia - USA*.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). (1995) Toxicological profile for xylene (update). *Chamblee, GA.*; p. 270.

ATSDR (2000) .Toxicological Profile for Toluene –tp56. (www.atsdr.cdc.gov/profiles/index.asp).



Baelum, J., Molhave, L., Hansen, S.H. et Dossing, M. (1993). Hepatic metabolism of toluene after gastrointestinal uptake in humans. *Scand. J. Work Environ. Health*, 19 : 55-62.

Bakke, O.M. et Scheline, R.R. (1970). Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 16 : 691-700.

Barlow S. M., Sullivan F. M. (1982). Reproductive hazards of industrial chemicals. Londres, Academic Press, pp. 592-599.

Benignus, V.A., Muller, K.E., Graham, J.A. et Barton, C.N. (1984). Toluene levels in blood and brain of rats as a function of toluene level in inspired air. *Environ. Res.*, 33 : 39-46.

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

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

Bos, R.P., Brouns, R.M.E. et Van Doorn, R. (1981). Non-mutagenicity of toluene, *o*-, *m*- and *p*-xylene, *o*methylbenzylalcohol and *o*-methylbenzylsulfate in the Ames assay. *Mutat. Res.*, 88 : 273-279.

Boust C (2004). Les hydrocarbures aromatiques, *Fiche solvant. Ed.* 4226.6.

Bradford M.M. (1976). A rapid and sensitive method for cellular production of microgram quantities of proteins utilizing the principal of protein dye binding. *Anal. Biochem.* 72: 248-254.

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

Brown, H.S., Bishop, D.R. et Rowan, C.A. (1984). The role of skin absorption as a route of exposure for volatile organic compounds (VOCs) in drinking water. *Am. J. Public Health*, **74**(5): 479-484.

Budavari S., O'Neil M. J., Smith A. (1996). The Merck Index. Merck & Co., Inc., White house Station, NJ; pp. 1722–1723.



Camford Information Services Inc. (1996). Xylenes (xylols, *m*-xylene, *o*-xylene, *p*-xylene, mixed xylenes). *Don Mills, Ontario*.

Camford Information Services Inc. (2003). Toluene (toluol, methylbenzene, phenylmethane). *Don Mills, Ontario*.

Camford Information Services Inc. (2004). Ethylbenzene (phenylethane). *Don Mills, Ontario*.

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

Caravati, E.M. et Bjerck, P.J. (1997). Acute toluene ingestion toxicity. *Ann. Emerg. Med.*, **30** : 838-839.

Carlsson, A (1982). Exposure to toluene: uptake, distribution and elimination in man. *Scand. J. Work. Environ. Health.*, **8**, p. 43-55.

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

Charreton M, Falcy M. & Triolet J (2005). Peintures en phase aqueuse (ou peintures à l'eau). *Composition, risques toxicologiques, mesures de prévention*. Ed. 955. 16.

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

Connor, T.H., Theiss, J.C. et Hanna, H.A. (1985). Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol. Lett.*, **25** : 33-40.

CSST (Commission de la santé et de la sécurité du travail) (2004). Service du répertoire toxicologique – Toluène, *Numéro CAS : 108-88-3P.53.*

CSST (Commission de la santé et de la sécurité du travail) (2007a). Service du répertoire toxicologique – Éthylbenzène, Numéro CAS : 100-41-4, [En ligne] http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=3749&nom=%C9thylbenz%E8ne (Page consultée le 7 mars 2010).

CSST (Commission de la santé et de la sécurité du travail) (2007b). Service du répertoire toxicologique – Xylène, Numéro CAS : 1330-20-7, [En ligne] http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=92619&nom=Xylene (Page consultée le 28 février 2010).



DALGAARD, M (2001). Developmental toxicity of toluene in male rats: effects on semen quality, testis morphology, and apoptotic neurodegeneration. *Archiv. Toxicol.*, **75** : p. 103-109.

David, A., Flek, J., Frantik, E., Gut, I. et Sedivec, V. (1979). Influence of phenobarbital on xylene metabolism in man and rats. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **44** : 117-125.

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

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



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

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

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

ENVIRONNEMENT CANADA (2004d). Recommandation canadienne pour la qualité des sols, le toluène, [En ligne] [http://ceqg rcqe.ccme.ca/download/fr/195/](http://ceqg.rcqe.ccme.ca/download/fr/195/) (Page consultée le 14 février 2010).



Fabre ,R et al.(1960).Recherche toxicologique sur les solvants de remplacement du benzène.IV.*Etude des xylène. Archives des maladies professionnelles*,21 :303-313.

Fishbein L. (1988). Xylenes: uses, occurrence and exposure. *IARC Sci Publ.* 85:109-120.

Flek,J & Sedivec,v.(1975).(Métabolisme des isomère du xylène chez l' home).*Pracovni lékarstvi*,27 :9-16(en tchèque).

François RAMADE Introduction à l'écotoxicologie Fondements et applications
ÉDITIONS TEC ET DOC / LAVOISIER paru le : 01/2010.



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

Gauthier F (2002). Solvants industriels, Santé, sécurité, substitution, Collection Médecine du travail. *Ed. Masson*.257.

Gerner-Smidt, P. et Friedrich, U. (1978). The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. *Mutat. Res.*, 58 : 313-316.

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

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

GOVERNEMENT DU CANADA (1992). Loi canadienne sur la protection de l'environnement, Liste des substances d'intérêt prioritaire, Rapport d'évaluation – toluène, Ottawa, 29p. [En ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1<lsp1/toulene/index-fra.php> (Page consultée le 14 février 2010).

Guibet J. C. (2005). Les carburants et la combustion. *Technique de l'ingénieur, Doc. BM 2 520*.

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



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

Harabuchi, I., Kishi, R., Ikeda, T., Kiyosawa, H. et Miyake, H. (1993). Circadian variations of acute toxicity and blood and brain concentrations of inhaled toluene in rats. *Br. J. Ind. Med.*, **50** : 280-286.

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

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

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

Hobara, T., Kobayashi, H. et Higashihara, E. (1984). Experimental study on the pulmonary absorption and excretion of toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 53 : 337-344.

HSDB (1999) - Toluène. Hazardous Substances Data Bank, *National Library of Medicine*
<http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

Huff, J. (2003). Absence of carcinogenic activity in Fischer rats and B6C3F1 mice following 103-week inhalation exposures to toluene. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 9 : 138-146.



IARC (1989). Toluène : Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemical to Humans. *Lyon, International Agency for Research on Cancer*, vol 47

IARC (1999). Toluene. In monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. *lyon:71:829-864* (monographs.iarc.fr).

IARC (1999). Xylènes. In Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. *lyon:Vol.47; 1989:125-156 et vol.71; 1999:1189-1208.* (monographs.iarc.fr/).

IARC (International Agency for Research on Cancer). (1989). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 47. Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting. *Lyon, France; pp. 125–156.*

INERIS (Institut national de l'environnement et des risques) (2005b). Données technicoéconomiques sur les substances chimiques en France : Toluène, 50p [En ligne] [http://www.ineris.fr/fr/rapports-d%C3%A9tude/toxicologie-et-environnement/fiches-dedonn%C3%A9es-toxicologiques-et-environnementales-\(Pagé consultée le 16 février 2010\).](http://www.ineris.fr/fr/rapports-d%C3%A9tude/toxicologie-et-environnement/fiches-dedonn%C3%A9es-toxicologiques-et-environnementales-(Pagé%20consultée%20le%2016%20février%202010).)

INERIS, (2005). Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, o-, m-, p-Xylènes et leurs mélanges.

INRS (Institut national de recherche et de sécurité) (2008). Fiche toxicologique FT 74 (toluène), *Paris, 10p.*

INRS (Institut national de recherche et de sécurité) (2009). Fiche toxicologique FT77 (xylène), *Paris, 10p.*

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale(1999).Ethers de glycol : quels risques pour la santé.

IPCS (Organisation, International Programme on chemical Safety) (1996): Toluène. *World Health Environmental Health Criteria n° 52*.

IRIS (2001).Summary for toluene.EPA, (www.epa.gov/Subst/0118.htm).

Isidorov, V. A (1990): Organic Chemistry of the Earth's Atmosphere, *Springer, Berlin*.

IUCLID (1996) - Toluene. International Uniform Chemical Information *Data base*, European Commission ISPRA. CD-ROM.



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

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



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

Kaplan L.A. (1984). Urea. In: Kaplan LA and Pesce AJ. Eds. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis and Correlation*. St Louis. Toronto. Princeton : The C. V. Mosby Company . 1257-60.

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

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

Kumarathasan P., Otson, R., Chu, I. (1998). Application of an automated HS-GC method in partition coefficient determination for xylenes and ethylbenzene in rat tissues. *Chemosphere*.37:159-178.



Lauwerys RR (1982). Toxicologie industrie et intoxications professionnelle, 2Ed *Masson Paris*, pp : 188-192.

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

Lauwerys,R.R.et al.(1978).The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of *m*-xylene in man *Journal of occupational medicine*,20:17-20.

Levelton, B.H. and ASSOCIATES (1990). Ltd., *Reduction of VOC emissions from solvents by product substitution, process changes or add-on controls*, Rapport prepare pour Environnement Canada, Direction des programmes industriels, Ottawa.

Lide D (1998). Handbook of chemistry and physics: Toluene. *Boca Raton, CRC Press*. 78th Ed.

Lindbohm, M.L., Taskinen, H., Sallmen, M. et Hemminki, K. (1990). Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am. J. Ind. Med.*, 17 : 449-463.

Löf, A., Wallen, M. et Wigaeus Hjelm, E. (1990). Influence of paracetamol and acetylsalicylic acid on the toxicokinetics of toluene. *Pharmacol. Toxicol.*, 66(2) : 138-141.

Löf, A., Wigaeus Hjelm, E., Colmsjö, A., Lundmark, B.O., Norström, A. et Sato, A. (1993). Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to 2H8-toluene. *Br. J. Ind. Med.*, 50: 55-59.



Mahieu JC, Boust C (2007).Dégraissage des métaux. Choix des techniques et des produits, *Fiche pratique de sécurité*. Ed4 :48.

- Merck Rahway, N.J., (1989)** .Toluene.The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. USA, Ed. Co.11th.
- Mi, Y., Liu, Y., Yuan, D., Zhang, J. et Xiao, Y. (2005).** Synthesis of carbon nanotubes via toluene-thermal reduction process at moderate temperature. *J. Mater. Sci.*, 40: 3635-3638.
- Mirkova E., Zaikov C., Antov G., Mikhailova A., Khinkova L., Benchev I. (1983).** Prenatal toxicity of xylene. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 27, 3, 337-343.
- Mohtashampur, E., Norpoth, K., Woelke, U. et Huber, P. (1985).** Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. *Arch. Toxicol.*, 58 : 106-109.
- Molnar J., Paksy K. A., Naray M. (1986).** Changes in the rat's motor behaviour during 4-hr inhalation exposure to prenarcoic concentrations of benzene and its derivatives. *Acta Physiol Hung*, 67, 3, 349-354.
- Morley R., Eccleston D. W., Douglas C. P., Greville W. E., Scott D. J., Anderson J. (1970).** Xylene poisoning: a report on one fatal case and two cases of recovery after prolonged unconsciousness. *Br Med J*, 3, 720, 442-443.
- Morvai V., Ungvary G., Herrmann H. J., Kuhne C. (1987).** Effects of quantitative undernourishment, ethanol and xylene on coronary microvessels of rats. *Acta Morphol Hung*, 35, 3-4, 199-206.
- Morval,Vet al (1976).**ECG echanges in benzene, toluene and xylene poisoned rats.*Acta medica Academiae Scientiarum Hungaricae*,33;275-286.
- Moszczyński P., Lisiewicz J. (1984).** Occupational exposure to benzene, toluene and xylene and the T lymphocyte function. *Haematologia*, 17, 449-453.
- Murata, M., Tsujikawa, M. and Kawanishi, S (1999).** Oxidative DNA damage by minor metabolites of toluene may lead to carcinogenesis and reproductive dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 261, p. 478-483.
- Murray R.L. (1984).** Creatinine. In: Kaplan LA and Pesce AJ. Eds. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis and Correlation* . St Louis. Toronto. Princeton : The C. V. Mosby Company ; 1261-6.



- Nakajima, T. et Wang, R.-S. (1994).** Induction of cytochrome P450 by toluene. *Int. J. Biochem.*, 26 : 1333-1340.
- Nakajima, T., Wang R.-S., Elovaara, E., Gonzalez, F.J., Gelboin, H.V., Raunio, H., Pelkonen, O., Vainio, H. et Aoyama, T. (1997).** Toluene metabolism by cDNA-expressed human hepatic cytochrome P-450. *Biochem. Pharmacol.*, 53(3) : 271-277.
- Nakajima, T., Wang, R.-S., Elovaara, E., Park, S., Gelboin, H. et Vainio, H. (1993).** Cytochrome P450-related differences between rats and mice in the metabolism of benzene, toluene and trichloroethylene in liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, 45(5) : 1079-1085.
- Nakajima, T., Wang, R.-S., Elovaara, E., Park, S.S., Gelboin, H.V., Hietanen, E. et Vainio, H. (1991).** Monoclonal antibody-directed characterization of cytochrome P-450 isozymes responsible for toluene metabolism in rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, 41(3) : 395-404.
- Nakajima, T., Wang, R.-S., Elovaara, E., Park, S.S., Gelboin, H.V. et Vainio, H. (1992a).** A comparative study on the contribution of cytochrome P450 isozymes to metabolism of benzene, toluene and trichloroethylene in rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, 43 : 251-257.
- Nakajima, T., Wang, R.-S., Katakura, Y., Kishi, R., Elovaara, E., Park, S.S., Gelboin, H.V. et Vainio, H. (1992b).** Sex-, age- and pregnancy-induced changes in the metabolism of toluene and trichloroethylene in rat liver in relation to the regulation of cytochrome P45011E1 and P45011C11 content. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 261(3) : 869-874.
- Nakamura, S., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I. et Sugimoto, K. (1987).** SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, 192 : 239-246.
- Nestman, E.R., Lee, E.G.H. et Matula, T.I. (1980).** Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the *Salmonella*/mammalian-microsome assay. *Mutat. Res.*, 79 : 203-212.
- Ng, T.P., Ong, S.G., Lama, W.K., Jones, M.G., Cheung, C.K. et Ong, C.N. (1990).** Urinary levels of proteins and metabolites in workers exposed to toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 62:43-46.

Norström, A., Andersson, B., Aringer, L., Levin, J.O., Löf, A., Näslund, P. et Wallèn, M. (1988). Determination of specific mercapturic acids in human urine after experimental exposure to toluene or *o*-xylene. *Publications scientifiques du CIRC*, 89 : 232-234.

Norström, A., Andersson, B., Levin, J.O., Näslund, P., Wallèn, M. et Löf, A. (1989). Biological monitoring of *o*-xylene after experimental exposure in man: determination of urinary excretion products. *Chemosphere*, 18 : 1513-1523.

NRC, (1984). Committee Emergency and Continuous Exposure Limits for Selected Airborne Contaminants. *Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, Commission on Life Sciences. Washington, DC.*

NTP (1990). Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (CAS No. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina (National Toxicology Program Technical Report Series No. 371).*



Ogata, M., Tomokuni, K. et Takatsuka, Y. (1970). Urinary excretion of hippuric acid and *m*- or *p*-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and *m*- or *p*-xylene as a test of exposure. *Br. J. Ind. Med.*, 27 : 43-50.

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

OMS (1985). Toluene. In: Environmental Health Criteria. 52 Genève World Health organisation 14 oxygen receptor. *Ann Clin Biochem*, 1969 ; 6 : 24-7.



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

- Patel J. M., Harper C., Drew R. T. (1978).** The biotransformation of p-xylene to a toxic aldehyde. *Drug Metab Dispos*, **6**, 4, 368-374.
- Paterson, S.C. et Sarvesvaran, R. (1983).** Plastic bag death: a toluene fatality. *Med. Sci. Law*, **23** : 64-66.
- Pellizzari, E.D., Hartwell, T.D., Harris, B.S., 3rd, Waddell, R.D., Whitaker, D.A. et Erickson, M.D. (1982).** Purgeable organic compounds in mother's milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **28** : 322-328.
- Plappert, U., Barthel, E. et Seidel, H.J. (1994).** Reduction of benzene toxicity by toluene. *Environ. Mol. Mutagen.*, **24** : 283-292.
- Prager J.C. (1995).** Toluène.Environmental contaminant Reference Databook, *Van Nostrand Reinhold*, vol **1**, pp :1109-1114.
- Pykko K. (1980).** Effects of methylbenzenes on microsomal enzymes in rat liver, kidney and lung. *Biochim Biophys Acta*, **633**, 1, 1-9.



- Rahumathulla, R., Cober, N. et Boyce, J. (2010).** Le benzène dans l'essence au Canada Rapport sur les effets du Règlement sur le benzène dans l'essence – Rapport annuel de 2008. N° de catalogue : *En11-5/2008F-PDF. Disponible*
http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/ec/En11-5-2008-fra.pdf.
- Richer, C.L., Chakrabarti, L., Senecal-Quevillon, M., Duhr, L.A., Zhang, X.X. et Tardif, T. (1993).** Cytogenetic effects of low-level exposure to toluene, xylene, and their mixture on human blood lymphocytes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **64** : 581-585.
- Riihimäki V. (1979)** - Percutaneous absorption of m-xylene from a mixture of m-xylene and isobutyl alcohol in man. *Scand J Work Environ Health*, **5**, 2, 143-150.
- Riihimäki V., Pfaffli P., Savolainen K., Pekari K. (1979).** Kinetics of m-xylene in man: General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. *Scand J Work Environ Health*. **5**, 217-231.
- Riihimäki, V et al (1979).** Kinetics of m-xylene in man. General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. *Scandinavian journal of work environment and health*, **5**:217-321.

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



Saada, A., Nowak, C. et Coquereau, N. (2005). État des connaissances sur l'atténuation naturelle des hydrocarbures – Rapport intermédiaire, Résultat de la phase 1. Étude réalisée dans le cadre des opérations de Service public du Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) 2004 POL A16., 110p.

Sallmén, M., Neto, M. et Mayan, O.N. (2008). Reduced fertility among shoe manufacturing workers. *Occup. Environ. Med.*, **65** : 518-524.

Sandmeyer E. E. (1981). Xylenes. In: CLAYTON G.D., CLAYTON F.E. - Patty's industrial hygiene and toxicology, vol. II B. *New York, John Wiley and sons*, pp. 3291-3300.

Sato A., Nakajima T., Fujiwara Y. et Hirosawa, K. (1974). Pharmacokinetics of benzene and toluene. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **33** : 169-182.

Sato, A. et Nakajima, T. (1978). Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichlorethylene and toluene. *Br. J. Ind. Med.*, **35** : 43-49.

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

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

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

Sedivec, V. et Flek, J. (1976). Exposure test for xylenes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **37** : 219-232.

Sedivec, v. & Flik, j (1976). The absorption, and excretion of xylenes in man. *International archives of occupational and environmental health*, **37**:205-217.

Senczuk, W. et Orłowski, J. (1978). Absorption of *m*-xylene vapours through the respiratory tract and excretion. *Br. J. Ind. Med.*, **35** : 50-55.

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

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

Snyder .R (1987). Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents, 2ed. *Amsterdam: Elsevier.th*:64-79.

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



Tardif, R., Plaa, G.L. et Brodeur, J. (1992). Influence of various mixtures of inhaled toluene and xylene on the biological monitoring of exposure to these solvents in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **70** : 385-395.

Tardif, R., Truchon, G. et Brodeur, J. (1998). Comparison of hippuric acid and *o*-cresol in urine and unchanged toluene in alveolar air for the biological monitoring of exposure to toluene in human volunteers. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, **13** : 127-132.

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

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

Taskinen, H., Lindbohm, M.L. et Hemminki, K. (1986). Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br. J. Ind. Med.*, **43** : 199-205.

Tassaneeyakul, W., Birkett, D.J., Edwards, J.W., Veronese, M.E., Tassaneeyakul, W., Tukey, R.H. et Miners, J.O. (1996). Human cytochrome P450 isoform specificity in the regioselective metabolism of toluene and *o*-, *m*-, and *p*xylene. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **276** : 101-108.

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

Trinder P (1969). Test enzymatique colorimétrique (CHOD-PAD). *Clin. Biochem.* **6**: 24-33.

Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative

Turkall, R.M., Skowronski, G.A. et Abdel-Rahman, M.S. (1991). Differences in kinetics of pure and soil-adsorbed toluene in orally exposed male rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **20** : 155-160.



U.S. EPA (1995d). Methods for determinations of organic compounds in drinking water. Supplement III. Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA 600-R-95-131).

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. *Int Arch Occup Environ Health*, **64**, 8, 597-605.

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

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

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

US EPA (1992). Dermal exposure assessment: principles and applications: Toluene. *U.S. Environmental Protection Agency. Interim report.* EPA/600/8-91/011B.



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

Verschuere K. (1996) - Toluène. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co, 3rd. Ed.

Von Burg, R. (1993). Toluene. *J. Appl. Toxicol.*, 13 : 441-446.



Wigaeus Hjelm, E., Naslund, P.H. et Wallen, M. (1988). Influence of cigarette smoking on the toxicokinetics of toluene in humans. *J. Toxicol. Environ. Health*, 25 : 155-163.

Wilkins-Haug, L (1997). Teratogen update: Toluene. *Teratology*, 55 (2), p. 145- 151.

Wolf, M et al .(1956). Toxicological Studies of certain alkylated benzenes and benzene. *Archives of industrial health*, 14:387-398.



Young D & Pestaner L. (1975). Test enzymatique colorimétrique. *Clin. Chem.* 21-25.

Young J, De Lai L. Population declines of predatory birds coincident with the introduction of Klerat Rodenticide in North Queensland. *Australian Bird Watcher*, 1997; 17: 160-7.

Nom Prénom	MAHSAR ALIMA		
Titre	Etude de L'effet de deux solvants organiques (xylène et Toluène) sur quelque paramètre biochimique chez les lapins mâles adultes de l'espèce <i>Cuniculus lepus</i>.		
Nature du diplôme	Master II professionnel Option : Biochimie appliquée		
Résumé	<p>Cette étude porte sur l'effet du solvant toluène et xylène sur quelques paramètres biochimiques, des plasmas sanguine des lapins mâles adultes de l'espèce <i>Cuniculus Lepus</i>, variant en âge de 6 à 7 mois et un poids de l'ordre de (1700 ± 170) g.</p> <p>Les lapins ont été divisés en trois groupes: le premier groupe de 04 lapins a été considéré comme un témoin, le deuxième et le troisième groupe comprennent chacun 04 lapins traités avec 100 ppm et 200 ppm d'un mélange de Toluène et xylène respectivement par voie respiratoire ou bien par inhalation chaque 04ml (2ml de xylène et 2ml de Toluène) / 02heures /jours.</p> <p>Les résultats obtenus révèlent qu'il y a une altération significative chez les paramètres biochimiques du sang suivants ; cholestérol, triglycérides, glucose, l'urée et créatinine. Par contre, on a enregistré un faible changement du taux de protéine totale chez les individus traités par un mélange de xylène et Toluène comparativement au témoin.</p>		
Mots clés	<i>xylène, Toluène, Inhalation, paramètres biochimiques, Cuniculus lepus.</i>		
Devant le jury	Président : LARBA. R	M C B	Université Abbes Laghrour
	Promoteur : DJEMIL. R	M A A	Université Abbes Laghrour
	Examineur : MESSAI. A	M A B	Université Abbes Laghrour