

Factsheet

Benzène

Michael Koller, Claudia Pletscher

Contexte historique et juridique

Le benzène a commencé à être produit à l'échelle industrielle à partir de la houille en 1849, puis a été fabriqué industriellement à partir du pétrole dès 1941. Depuis plus d'un siècle, on connaît les effets toxiques du benzène sur l'hématopoïèse. Un risque accru de leucémie a été ainsi rapporté en Italie dans les années 1960 chez les cordonniers et autres travailleurs exposés au benzène. La Suva a classifié le benzène comme cancérogène chez l'homme en 1971.

En 1972, l'Organisation internationale du travail (OIT) a adopté la Convention n° 136 concernant la protection contre les risques d'intoxication dus au benzène qui interdit l'utilisation de cette substance, excepté dans l'essence ou comme produit chimique de laboratoire et composé intermédiaire de synthèse chimique. La Suisse a ratifié cet accord en 1975. L'emploi de benzène y est depuis lors interdit et restreint, à quelques exceptions près. Ainsi, par exemple, l'essence pour moteur et le kérosène peuvent contenir au maximum 1 % de benzène (voir ordonnance sur la protection de l'air), et la mise sur le marché et l'utilisation de substances ou de préparations contenant 0,1 % masse ou plus de benzène sont interdites, sauf (a) dans des systèmes fermés, dans le cadre de procédés industriels, et (b) à des fins d'analyse et de recherche (voir annexe 1.12 ORRChim).

A la différence de la Suisse, de nombreux pays autorisent encore l'utilisation du benzène. La Chine en est aujourd'hui le plus gros consommateur, et la campagne chinoise anti-benzène estime qu'un million de travailleurs décéderont des suites d'une exposition au benzène [1] au cours des prochaines années dans ce pays.

Origine

Le benzène est l'exemple classique le plus simple parmi les hydrocarbures aromatiques. Il s'agit d'un liquide incolore, à l'odeur caractéristique, perceptible à de très faibles concentrations (entre 1,5 et 900 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) [2], nettement inférieures à la VME (qui est de 1600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) [3].

Le benzène se retrouve dans tous les combustibles fossiles. Il est produit par la combustion des composés et polymères organiques (p. ex. dans les fonderies, les moteurs et les systèmes d'échappement, lors du découpage au laser de plastiques spéciaux, dans la fumée des cigarettes, etc.) [4].

Le benzène était utilisé en grandes quantités en tant que solvant et produit nettoyant dans les imprimeries et dans l'industrie chimique et de transformation des métaux, mais aussi comme diluant pour les colles liquides, en particulier dans la production de chaussures. Aujourd'hui encore, de nombreuses synthèses organiques sont fabriquées à partir du benzène, par exemple pour la fabrication de plastiques, de caoutchouc, de lubrifiants, de colorants, de détergents, de médicaments, d'explosifs ou de pesticides. Le benzène entre encore dans la composition des carburants automobiles comme agent antidétonant. Sa teneur dans les carburants étant limitée à moins de 1 % du volume (voir ordonnance sur la protection de l'air), le benzène doit être préalablement extrait du pétrole brut. Il en résulte des mélanges avec une teneur élevée en benzène qui devront être éliminés à leur tour.

L'exposition peut se produire dans toutes les situations évoquées ici, notamment lors de la manipulation de vieux produits. Aujourd'hui, le benzène utilisé dans les procédés industriels doit l'être dans des systèmes fermés (ORRChim) afin de réduire les dangers potentiels. Un risque d'exposition subsiste dans le cadre d'un emploi à des fins d'analyse et de recherche où le benzène est encore autorisé (ORRChim).

Effets sur la santé

En cas d'exposition aiguë, le benzène irrite la peau et les muqueuses. Cette substance peut être absorbée par inhalation ou par voie percutanée et agit (comme tous les solvants organiques) sur le système nerveux central. Selon la concentration de benzène, des vertiges, des étourdissements, des céphalées et des nausées peuvent en outre apparaître. Des concentrations élevées de benzène (700 ppm) entraînent une perte de conscience, et les expositions très importantes peuvent être mortelles.

Lorsqu'une exposition est répétée et de longue durée, l'hémotoxicité, consécutive à une dépression de la moelle osseuse, occupe le premier plan. Le benzène a une action hémotoxique sur toutes les lignées cellulaires de la formule sanguine et peut entraîner une anémie, une leucopénie, une lymphopénie, une thrombopénie et une pancytopénie. Ces atteintes sont réversibles.

Cancérogène, le benzène est classé à la fois parmi les substances C1A (effet cancérogène avéré chez l'homme) dans la liste des valeurs limites d'exposition en Suisse et dans le groupe 1 (effet cancérogène avéré chez l'homme) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [5]. L'effet cancérogène n'est pas imputable au benzène lui-même, mais à ses métabolites phénoliques (hydroquinone, catéchine = catéchol, etc.). Ceux-ci provoquent des lésions par oxydation de l'ADN en formant des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et endommagent les chromosomes (effet clastogène) en inhibant la topoisomérase 2, une enzyme qui répare les ruptures des doubles brins d'ADN.

Le benzène augmente le risque de **toutes** les pathologies malignes du système hématolymphatique dont les lignées cellulaires descendent des cellules souches [6]. Il s'agit des affections suivantes:

- «anémie» aplasique (stade précurseur malin)
- syndrome myélodysplasique (stade précurseur malin)
- leucémies
- lymphomes non hodgkiniens (y compris plasmocytome)
- maladies myéloprolifératives (LMC, polycythémie vraie, thrombopénie essentielle, ostéomyélosclérose, leucémie neutrophilique chronique, leucémie éosinophilique chronique, néoplasie myéloproliférative chronique non classifiable)

En revanche, les expérimentations animales et les études épidémiologiques n'ont mis en évidence aucun élément indiquant qu'une exposition antérieure au benzène peut être à l'origine de la maladie de Hodgkin.

Les cas d'exposition étant rares aujourd'hui, l'apparition d'un cancer est souvent due à d'anciennes activités en contact avec du benzène. On ne connaît pas de temps de latence «maximal admissible» [7]. La Suva reconnaît une néoplasie maligne comme maladie professionnelle causée par le benzène tous les trois ans environ.

Polymorphisme enzymatique

Deux enzymes jouent un rôle important dans la décomposition du benzène en ses métabolites phénoliques: la myéloperoxydase (MPO) et la NAD(P)H-quinone-oxydoréductase (NQO1). La MPO est responsable de la production de métabolites toxiques et la NQO1 de la détoxification. Des polymorphismes génétiques, qui expliquent la sensibilité individuelle au benzène, jouent un rôle au niveau de quelques enzymes impliquées dans le métabolisme de cette substance. Environ 4 % de la population d'Europe centrale présentent ainsi une carence en NQO1 qui est associée à un risque trois fois plus élevé de développer des tumeurs liées au benzène. La Suva ne détermine pas l'activité de ces enzymes, car ses conséquences quantitatives sur le risque relatif de cancer ne sont pas connues.

Evaluation des dangers liés au benzène

L'évaluation d'un danger potentiel lié au benzène comprend, d'une part, la mesure de la concentration de benzène dans l'air et d'autre part le monitoring biologique:

a) mesure dans l'air (air monitoring)

La concentration en benzène mesurée doit être comparée à la VME¹. Celle-ci est de 0,5 ppm depuis 2007 [3]. Cependant, le benzène est un cancérogène sans valeur de seuil. Le respect de la VME ne suffit donc pas à protéger un travailleur du cancer. L'entreprise est tenue de limiter la concentration autant qu'elle peut le faire en employant des moyens raisonnables (principe ALARA: **as low as reasonably achievable**).

b) monitoring biologique

Le benzène est non seulement absorbé par inhalation, mais aussi principalement par la peau. Par conséquent, il convient d'accorder une attention particulière à l'absorption cutanée, car cette dernière contribue de manière essentielle à l'exposition interne de l'organisme au benzène et donc à la toxicité de cette substance [8]. L'appréciation de l'exposition au benzène ne peut donc pas être seulement basée sur l'exposition externe, qui est évaluée en mesurant la concentration de benzène dans l'air. Il est primordial d'évaluer l'exposition interne à l'aide du monitoring biologique.

Les valeurs biologiques tolérables (VBT) aux postes de travail indiquées depuis 2009 dans la liste des valeurs limites d'exposition aux postes de travail en Suisse² pour deux paramètres urinaires de l'exposition au benzène sont les suivantes [3]:

- acide S-phénylmercapturique: 25 µg/g de créatinine = 0,011 µmol/mmol de créatinine
- acide trans, trans-muconique: 500 µg/g de créatinine = 0,398 µmol/mmol de créatinine

La valeur VBT est considérée comme dépassée lorsque la concentration moyenne du paramètre est au-dessus de la VBT lors d'examens répétés du travailleur; les valeurs mesurées au-dessus de la VBT doivent être évaluées sur le plan de la toxicologie professionnelle. On ne peut pas nécessairement conclure à une atteinte à la santé sur la base d'un dépassement unique de la VBT.

¹ La valeur (limite) moyenne d'exposition aux postes de travail (= VME) est définie comme la concentration moyenne dans l'air des postes de travail en un polluant donné qui, en l'état actuel des connaissances, ne met pas en danger la santé de la très grande majorité des travailleurs sains qui y sont exposés, et ceci pour une durée de 42 heures hebdomadaires, à raison de 8 heures par jour, pendant de longues périodes. Le polluant en question peut être sous forme de gaz, de vapeur ou de poussière.

² La VBT décrit, sur le plan de la toxicologie professionnelle, la concentration d'une substance, de ses métabolites ou d'un paramètre indicateur d'effet dans un liquide biologique correspondant, pour laquelle la santé d'un travailleur n'est, dans la vaste majorité des cas, pas mise en danger, même lors d'exposition répétée ou à long terme. Les valeurs VBT reposent sur une relation entre l'exposition externe et interne ou entre l'exposition interne et l'effet causé par la substance. La détermination de la valeur VBT prend comme base de référence les expositions internes moyennes.

Il est généralement préférable d'utiliser le taux d'acide S-phénylmercapturique (PMA) urinaire plutôt que le taux d'acide trans, trans-muconique pour évaluer l'exposition interne au benzène. Les raisons sont multiples: la relation entre le monitoring de l'air et le monitoring biologique est plus homogène avec le PMA. Les différences interindividuelles constatées avec ce paramètre sont en outre moins importantes, et l'acide sorbique (conservateur alimentaire) ne peut pas être un facteur de «confounding», comme c'est le cas avec l'acide trans, trans-muconique. Grâce à sa demi-vie plus longue (supérieure à 12 heures contre environ 5 heures pour l'acide trans, trans-muconique), le PMA permet par ailleurs d'évaluer l'exposition au benzène pendant une plus longue période.

Si un risque manifeste est constaté, il faut, dans la hiérarchie des mesures de protection (principe STOP), examiner la question de la **s**ubstitution, puis prendre les autres mesures qui s'imposent (mesures **t**echniques, **o**rganisationnelles, **p**ersonnelles).

Reconnaissance des maladies professionnelles dues au benzène

En présence de troubles pour lesquels les effets de solvant du benzène sont envisagés comme cause, il convient de déterminer en premier lieu si le travailleur a été exposé à des concentrations de benzène supérieures aux valeurs autorisées. La mesure et l'évaluation de l'exposition externe à partir des concentrations dans l'air et l'appréciation du respect de la VME doivent être prises en charge par l'hygiéniste du travail. Cette évaluation peut être complétée par l'intervention d'un médecin du travail, qui réalise alors un monitoring biologique visant à apprécier l'exposition interne et le respect de la VBT. Ces analyses doivent être également réalisées lorsque le benzène est envisagé comme cause éventuelle d'une modification de la formule sanguine.

Le benzène figurant dans la liste des substances nocives à l'annexe 1 de l'ordonnance sur l'assurance-accidents (OLAA), une maladie causée par les effets du benzène peut être reconnue comme maladie professionnelle si le benzène représente plus de 50 % de toutes les causes possibles (art. 9 al. 1 LAA et ATF 293/99). De manière générale, le benzène peut provoquer **toutes** les tumeurs malignes systémiques de l'appareil médullaire et lymphatique (et leurs stades précurseurs malins) [6]; en revanche, les lymphomes de Hodgkin des ganglions lymphatiques ne sont pas reconnus comme maladie professionnelle. Selon le niveau de preuve scientifique, différentes allégations d'exposition cumulée au benzène peuvent être avancées pour atteindre une probabilité de causalité de 50 %:

a) pathologies malignes pour lesquelles existent des données épidémiologiques suffisamment confirmées (groupe A selon [4])

Les relations dose-risque peuvent être confirmées sur la base des nouvelles études sur les leucémies, sauf la LMC (qui entre dans le groupe B), l'anémie aplasique et le syndrome myélodysplasique. Conformément à la recommandation du comité allemand d'experts médicaux sur les maladies professionnelles, la dose doublant le risque doit ainsi être estimée à 10 ppm-années [4, 6] (l'exposition sur la durée de vie liée aux facteurs environnementaux est de 0,1 ppm-années-benzène [6]).

Les années-benzène d'un travailleur qui a effectué n activités avec exposition au benzène se calculent de la manière suivante [9]:

$$\text{ppm-années} = \sum_{i=1}^n (\text{ppm pendant l'activité}(i) \times \text{durée de l'activité}(i))$$

Lors de l'appréciation de la dose cumulative de benzène, il convient non seulement d'évaluer l'exposition externe à l'aide des concentrations antérieures de benzène dans l'air, mais aussi de toujours prendre en considération la question de l'absorption percutanée de cette substance [8]. Le calcul de la dose de benzène absorbée à travers la peau et sa conversion en années-benzène sont décrits dans [9].

b) pathologies malignes pour lesquelles existent des données épidémiologiques insuffisamment confirmées (groupe B selon [4])

En dépit des études récentes, les données disponibles concernant les autres tumeurs restent insuffisantes et ne permettent pas encore de déduire l'existence d'une relation dose-risque claire; cela vaut pour les lymphomes non-hodgkiniens (à l'exception de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) [appartient au groupe A], mais comprend le plasmocytome), ainsi que pour les maladies myéloprolifératives (y compris la leucémie myéloïde chronique) [6]. En présence de tels diagnostics, la dose doublant le risque fixée comme base pour la reconnaissance d'une maladie professionnelle selon la LAA doit être nettement plus élevée. L'évaluation doit par ailleurs porter, dans chaque cas, sur l'exposition externe et interne, qui est alors appréciée par le biais du monitoring biologique. Une fois les années-benzène connues, une dose de doublement d'au moins 16 à 20 années-benzène devrait être nécessaire pour permettre la reconnaissance [7].

En présence d'une dépression médullaire toxique, les facteurs causaux concurrents à rechercher sont les médicaments modifiant la formule sanguine et les carences en vitamines [4, 7]. Les facteurs de risque concurrents de leucémie et de LNH comprennent les traitements immunosuppresseurs, les maladies du système immunitaire, les infections par des virus lymphotropes (en particulier VIH, virus d'Epstein-Barr, HTLV), etc. Le tabagisme augmente également le risque de leucémie [10] bien que l'on ne connaisse pas l'ordre de grandeur de l'augmentation du risque relatif.

Bibliographie

- [1] Schnyder P. Benzol - unsichtbar und hochgefährlich. Perspektiven 2016;3.
- [2] flexikon.doccheck.com.
- [3] Suva. www.suva.ch/valeurs-limites.
- [4] BMAS. Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318 "Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol". 2009.
- [5] Suva. Grenzwerte am Arbeitsplatz 2016.
- [6] BMAS. Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 1318 "Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol" 2007.
- [7] Henry J, Brüning T. Begutachtung benzolbedingter Krebserkrankungen. IPA-Journal 2012;3.
- [8] Nies E. Perkutane Aufnahme von Benzol - Folgerungen für die retrospektive Expositionsabschätzung. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2005;40:585-93.
- [9] Pflaumbaum W. BK 1318 - Ermittlung der Benzoldosis. Tagungsdokumentation XI Potsdamer BK-Tage 2016.
- [10] Ilhan G, Karakus S, Andic N. Risk factors and primary prevention of acute leukemia. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP 2006;7:515-7.