

Benzène

Fiche toxicologique n°49

Généralités

Edition _____ 2011

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C ₆ H ₆	Nom	Benzène
	Numéro CAS	71-43-2
	Numéro CE	200-753-7
	Numéro index	601-020-00-8



BENZÈNE

Danger

- H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
- H350 - Peut provoquer le cancer
- H340 - Peut induire des anomalies génétiques
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H304 - Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H315 - Provoque une irritation cutanée

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
200-753-7

Selon l'annexe VI du règlement CLP

ATTENTION : pour la mention de danger H372, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

[1]

La vente et l'emploi du benzène sont strictement réglementés.

Le benzène et les préparations en renfermant plus de 0,1 % en poids ne doivent pas être mis à la disposition du public (usage contrôlé réservé aux professionnels).

Les carburants échappent à ces limitations ; toutefois la teneur autorisée en benzène dans l'essence sans plomb a été réduite de 5 % à 1 % en volume en 2000.

En milieu professionnel, il est interdit d'employer des dissolvants ou diluants renfermant plus de 0,1 % en poids de benzène sauf lorsqu'ils sont utilisés en vase clos.

Le benzène est largement utilisé dans l'industrie comme intermédiaire de synthèse :

- principalement éthylbenzène, cumène, cyclohexane ;

- également nitrobenzènes, chlorobenzènes, alkylbenzènes, anhydride maléique, qui sont des produits de base de nombreuses fabrications (styrène, phénol, élastomères, résines, colorants, pesticides, produits pharmaceutiques, détergents...).

Il peut également être utilisé comme agent d'extraction dans l'industrie des parfums ; selon les sources de l'industrie concernée, cette utilisation tendrait à disparaître en France depuis 1995.

Le benzène est utilisé dans les laboratoires d'analyse et de recherche.

Enfin, il est naturellement présent dans les carburants (en particulier l'essence sans plomb qui peut en renfermer jusqu'à 1 % en volume) et dans de nombreux produits dérivés du pétrole et dans des substances complexes provenant de la houille.

Propriétés physiques

[1, 2, 4 à 6]

Le benzène est un liquide incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 5 ppm. Il renferme moins de 0,1 % d'impuretés : toluène (0,015 %), composés non aromatiques (0,04 %) ; méthylcyclohexane + toluène représentent 0,02 %.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,180 g pour 100 g à 25 °C). Il est miscible à la plupart des solvants organiques.

Il forme des mélanges azéotropiques avec l'eau (91,17 %p de benzène, point d'ébullition 69,25 °C), des alcools et des hydrocarbures.

C'est un excellent solvant pour un grand nombre de substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines).

Nom Substance	Détails	
Benzène	Formule	C₆H₆
	N° CAS	71-43-2
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	78,11
	Point de fusion	5,5 °C
	Point d'ébullition	80,1 °C
	Densité	0,879
	Densité gaz / vapeur	2,7
	Pression de vapeur	9,97 kPa à 20 °C 12,6 kPa à 25 °C
	Indice d'évaporation	3 (oxyde de diéthyle = 1)
	Point d'éclair	-11 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	555 °C (538°C à 580°C selon les sources)
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,2 % limite supérieure : 8,0 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	2,13

À 20 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 3,25 mg/m³

Propriétés chimiques

[1, 2, 4]

Le benzène est stable à température ambiante.

Toutefois, il réagit avec de nombreux composés (substitution, addition, rupture du cycle) et constitue une matière première importante en synthèse organique. Pour le benzène, ce sont les réactions de substitution qui sont le plus utilisées dans l'industrie.

Le benzène peut réagir vivement avec les oxydants puissants et les acides forts ; l'acide nitrique et les mélanges sulfonitrique conduisent à la formation de nitrobenzènes explosifs ; l'acide sulfurique concentré donne de l'acide benzènesulfonique ; ces réactions sont exothermiques.

Réipients de stockage

Le benzène peut être stocké dans des récipients en acier ou en acier inoxydable.

Le verre est également utilisé pour de petites quantités.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Une valeur limite d'exposition professionnelle réglementaire **contraignante** dans l'air des lieux de travail a été établie en France pour le benzène (article R. 4412-149 du Code du travail).

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)
-----------	------	-----------	--------------------------	------------	---------------------------

Benzène	France (VLEP réglementaire contraignante - 2006)	1	3,25	-	-
Benzène	Union européenne (VLEP contraignante - 1997)	1	3,25	-	-
Benzène	États-Unis (ACGIH)	0,5	1,6	2,5	8

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement au travers d'un tube rempli de charbon actif. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme ou spectrométrie de masse après désorption au sulfure de carbone [29 à 32].
- Prélèvement passif par diffusion sur un badge rempli de charbon actif ou sur un tube à désorption thermique rempli de Porapak Q ou de Tenax. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone [33] ou désorption thermique [34].
- L'utilisation d'appareils à réponse instantanée équipés des tubes réactifs colorimétriques DRAEGER (Benzène 0,5/a et 0,5/c) ou GASTEC (Benzène 121L) est possible en première approche, mais n'assure toutefois ni la sélectivité ni la précision nécessaires à une comparaison aux valeurs limites d'exposition professionnelle.

Incendie - Explosion

[2, 4]

Le benzène est un liquide très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée = -11,1 °C) dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques, les mousses.

Refroidir à l'aide d'eau pulvérisée les fûts exposés ou ayant été exposés au feu.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1]

Le benzène est absorbé par toutes les voies d'exposition. Il est rapidement distribué, préférentiellement dans les tissus riches en lipides. La métabolisation a principalement lieu dans le foie ainsi que dans la moelle osseuse et le métabolisme oxydatif est nécessaire au développement d'effets toxiques. Une partie du benzène peut être exhalée sous forme non métabolisée, mais la plus grande partie est métabolisée et les métabolites sont excrétés sous forme conjuguée, principalement dans l'urine.

Chez l'animal

Absorption chez l'animal

Le benzène est facilement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal puisque plus de 80 % de la dose orale est absorbée chez le lapin et plus de 97 % chez le rat et la souris. Après inhalation, on retrouve chez les rongeurs 10 à 50 % de la dose administrée dans le sang et les tissus et, chez l'homme, plusieurs études évaluent l'absorption par cette voie à 50 %. Le benzène liquide ou les vapeurs de benzène sont également absorbés par voie cutanée mais de façon moindre : chez l'homme, une étude *in vitro* estime l'absorption cutanée de benzène liquide à 0,2 % et, *in vivo*, 0,05 % des vapeurs semblent absorbées par la peau. En milieu professionnel, le benzène est absorbé essentiellement par voie pulmonaire et, à un moindre degré, par voie percutanée.

Distribution chez l'animal

Le benzène se distribue préférentiellement dans les tissus riches en lipides. Des niveaux importants sont observés dans les tissus adipeux, le cerveau, le sang, les reins et le foie par inhalation chez l'homme ainsi que dans la moelle osseuse, les glandes mammaires et les glandes de Zymbal après inhalation ou ingestion chez le rat. Le benzène peut également traverser le placenta chez l'homme et l'animal et des concentrations comparables sont observées dans le sang maternel et le sang du cordon ombilical.

Métabolisme chez l'animal

Le benzène est métabolisé essentiellement dans le foie, mais aussi dans les autres tissus où il s'est fixé, notamment la moelle osseuse.

La première réaction, catalysée par le système du cytochrome P450 (CYP2E1), conduit à la formation d'époxybenzène. L'absence d'effets néfastes chez les souris knockout CYP2E1 (souris dépourvue de l'activité enzymatique CYP2E1) montre que cette étape de métabolisation est essentielle dans la toxicité du benzène [7]. En effet, les métabolites responsables des effets toxiques sont formés à partir de l'époxybenzène très réactif par différentes voies d'oxydation (voir fig. 1 page suivante).

Les mêmes voies métaboliques semblent communes aux différentes espèces mais avec des variations quantitatives. La formation de dérivés conjugués est plus importante chez le rat que chez la souris. Des études par voie intra-péritonéale (ip) ou intra-veineuse (iv) indiquent que les primates métabolisent le benzène majoritairement en conjugués phénoliques, et l'oxydation en composés toxiques comme l'hydroquinone et l'acide trans,trans-muconique est moindre que chez la souris. Chez l'homme, les enzymes des cytochromes P450 sont présentes avec une grande variabilité inter-individuelle, et *in vitro* l'activité des différentes enzymes du métabolisme du benzène varie d'un facteur 3 selon les individus avec des valeurs comprises entre celles du rat et de la souris [8].

Divers produits peuvent interférer avec le métabolisme du benzène. L'éthanol et, de façon moins claire, le phénobarbital stimulent le métabolisme du benzène. À l'inverse, le toluène inhibe par compétition la transformation du benzène en phénol. Par ailleurs, l'administration répétée de benzène à faible dose réduit l'activité du CYP2E1.

Élimination chez l'animal

Après inhalation, ingestion ou application cutanée, le benzène se retrouve principalement tel quel dans l'air expiré et sous forme métabolisée dans les urines. Chez la souris, après ingestion de faibles quantités, 90 % de la dose est excrétée dans les urines alors que pour des doses plus élevées, une proportion plus importante est exhalée sous forme non métabolisée, ce qui indique une saturation du métabolisme du benzène.

Lors d'une exposition chronique, l'élimination pulmonaire varie entre 10 et 50 % de la quantité absorbée ; elle se poursuit au moins 24 heures après l'arrêt de l'exposition. Les phénols urinaires correspondent au métabolisme de 30 à 40 % du benzène et sont à 90 % sous forme sulfoconjuguée. Les métabolites conjugués de l'hydroquinone, du catéchol et l'acide muconique sont également présents dans l'urine.

La quantité urinaire de benzène non métabolisé représente moins de 1 % du benzène administré. L'élimination urinaire se poursuit pendant 24 à 36 heures. Une faible quantité de métabolites glucuroconjugués peut également être retrouvée dans les fèces après passage dans la bile.

Surveillance biologique de l'exposition

Différents paramètres sont proposés pour évaluer l'exposition au benzène : dosage dans le sang du benzène ; dosage dans les urines du benzène, de l'acide trans,trans-muconique (t,t-MA) et de l'acide S-phénylmercapturique (S-PMA) ; dosage dans l'air expiré du benzène.

Pour confirmer une exposition au benzène du jour même, on peut utiliser :

- le dosage de l'acide trans,trans-muconique urinaire et celui de l'acide S-phénylmercapturique urinaire, prélèvements réalisés en fin de poste de travail ;
- le dosage du benzène urinaire et sanguin immédiatement en fin de poste ; pour ces deux dosages, il faut se méfier d'une contamination du prélèvement et rechercher un tabagisme.

Ces paramètres sont spécifiques et sensibles (avec une sensibilité meilleure pour le S-PMA permettant d'apprécier des expositions de l'ordre de 1 % de la VLEP-8h).

Sont retenues comme BEI (Biological Exposure Index) de l'ACGIH : l'acide trans,trans-muconique urinaire et l'acide S-phénylmercapturique urinaire.

Voir Recommandations § Au point de vue médical [22].

Schéma métabolique

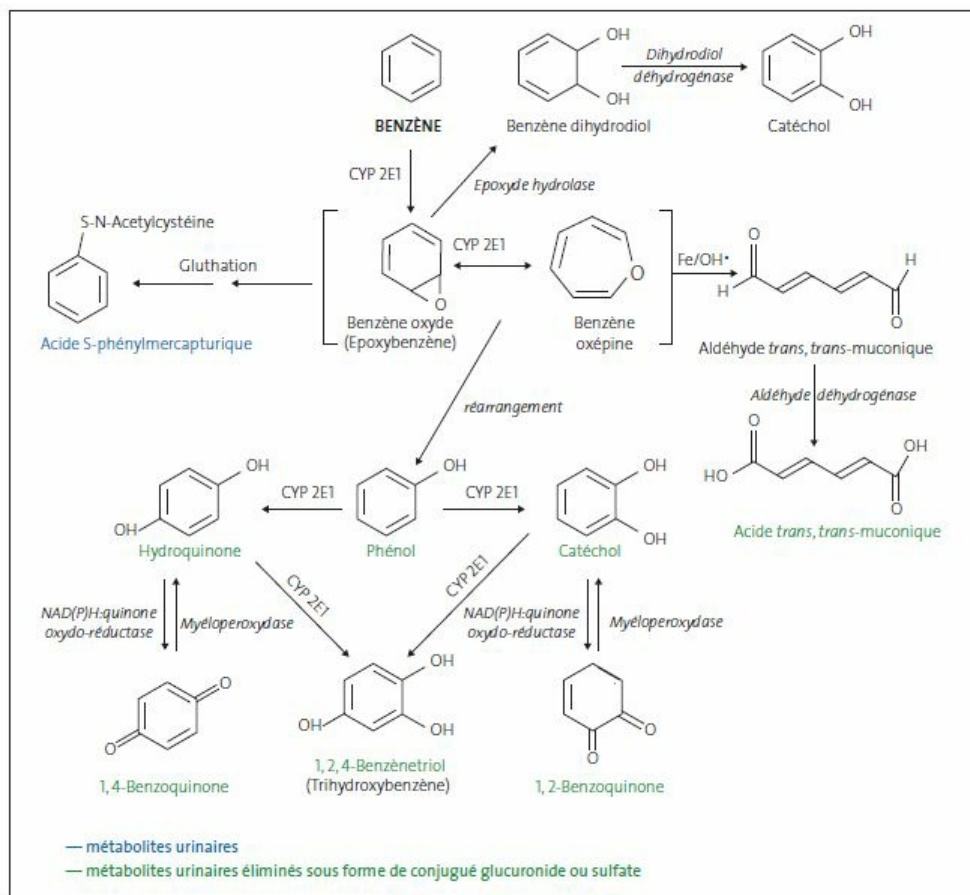


Fig. 1. Métabolisme du benzène [9]

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[1]

La toxicité aiguë du benzène est faible par voie orale, inhalatoire ou cutanée mais il provoque des irritations persistantes sur la peau et l'œil.

Les données de DL50 par voie orale chez les rongeurs varient entre 810 et 10 000 mg/kg mais la DL50 se situe vraisemblablement autour de 5 000 mg/kg, avec une sensibilité accrue des jeunes rats (DL50 de 3 400 mg/kg chez les rats âgés de 14 jours).

Par voie cutanée, la DL50 chez le lapin et le cobaye est supérieure à 8260 mg/kg.

La CL50 par inhalation est de 13 700 ppm pour une exposition de 4 heures chez le rat et de 10 400 ppm pour 7 heures chez la souris.

L'inhalation est responsable :

- d'effets neurologiques centraux : excitation, mouvements anormaux, tremblements, puis somnolence à partir de 2000 ppm chez la souris (durée non précisée) ;
- d'effets hématologiques : diminution des cellules souches chez la souris exposée à 4680 ppm pendant 8 heures ;
- d'effets cardiaques : troubles de l'excitabilité chez le chat et le lapin exposés à une atmosphère saturée en benzène.

L'application de benzène sur la peau de cobaye et de lapin entraîne une irritation cutanée qui persiste plus de 72 heures. L'instillation oculaire de 0,10 mL de benzène induit une irritation de la cornée et de la conjonctive chez la souris, une irritation et une atteinte de la cornée persistante chez le lapin. Des cataractes ont été décrites chez le rat après exposition à 50 ppm pendant plus de 600 heures. Aucune donnée n'est disponible sur la sensibilisation.

Toxicité subchronique, chronique

[1]

Le principal organe cible du benzène est le système hématopoïétique et il provoque chez l'animal une diminution des taux de globules blancs, de globules rouges et de nombreuses cellules souches.

Les effets critiques après administration répétée de benzène se manifestent sur le système hématopoïétique, quelle que soit la voie d'administration.

Par inhalation chez la souris, des effets hématologiques sont observés à partir de 10 ppm. Le benzène induit une diminution des différentes cellules sanguines (globules blancs, globules rouges, plaquettes) ainsi qu'une diminution des cellules souches de la moelle osseuse, à différents stades de leur différenciation. Des effets sur la fonction immunitaire sont notés à partir de 30 ppm (diminution de la capacité de prolifération des lymphocytes en réponse à un mitogène, diminution de la production d'anticorps et retard dans la réponse des macrophages et cellules T à une infection bactérienne). Une dépression de l'activité neurocomportementale accompagnée d'une diminution de l'activité acétylcholinestérase dans le cerveau et le sang ont également été relevées chez les souris exposées à 12,52 ppm de benzène, 2 h/j pendant 30 jours.

Par inhalation chez le rat, une diminution des globules blancs et des lymphocytes est notée à partir de 300 ppm, 6 h/j, 5 jours par semaine, pendant 90 jours.

L'inhalation de benzène pendant 4 semaines ne modifie pas les fonctions immunitaires jusqu'à 200 ppm chez le rat.

Par voie orale chez la souris, le même type d'effets hématologiques est observé (leucopénie, diminution du taux de lymphocytes dose-dépendante à partir de 25 mg/kg/j, 5 j/semaine pendant 103 semaines). Des études de 4 semaines dans l'eau de boisson montrent également des effets neuromodulateurs : le benzène induit une stimulation de l'activité hypothalamique-hypophysaire-adrénocorticale (augmentation de la norépinéphrine dans l'hypothalamus et de l'ACTH/corticostérone dans le sang) à partir de 8 mg/kg/j et produit une augmentation des concentrations en dopamine, indoléamine sérotonine et en certaines catécholamines dans différentes parties du cerveau à partir de 31 mg/L.

Par voie orale chez le rat, le benzène induit une leucopénie ainsi qu'une diminution du taux de lymphocytes à partir de 200 mg/kg et 50 mg/kg chez les mâles exposés respectivement pendant 17 et 103 semaines, et à partir de 25 mg/kg chez les femelles. Une diminution des cellules lymphatiques dans la rate est également observée.

Effets génotoxiques

[1, 9]

Le benzène est génotoxique et il induit des aberrations chromosomiques et des micronoyaux in vivo chez l'animal. Les effets sont établis sur les cellules somatiques et sur les cellules germinales.

Une des particularités du benzène est que la plupart des résultats des tests *in vitro* sont négatifs : il n'exerce pas d'action mutagène directe sur les bactéries et des résultats variables sont obtenus sur les cellules de mammifères.

Cependant, *in vivo*, de nombreuses études indiquent clairement que le benzène induit des aberrations chromosomiques et des micronoyaux sur moelle osseuse chez l'animal. Par voie orale, le test du micronoyau est positif chez la souris à partir de 25 mg/kg après exposition unique ou répétée (4 mois) [10-11]. Par voie inhalatoire, des aberrations chromosomiques sont observées à partir de 10 ppm pendant 2 semaines chez le rat [12] ainsi que des micronoyaux après une exposition unique à 10 ppm chez la souris. L'induction de mutations a également été mise en évidence chez la souris dans les tissus de poumon et de rate mais pas dans le foie (mutation du gène de bactériophage *Lacl* chez la souris transgénique) [13]. Il est également constaté que des aberrations chromosomiques se produisent dans les cellules germinales chez la souris, à des doses similaires à celles induisant des effets sur les cellules somatiques [14].

Enfin, une étude par voie intrapéritonéale indique que le benzène a le potentiel d'induire des effets mutagènes à travers le placenta chez la souris.

Effets cancérogènes

[1, 3]

Des études par voies orale et inhalatoire montrent que le benzène est cancérogène chez l'animal. Les organes cibles sont le système hématopoïétique et différents tissus d'origine épithéliale, indiquant que le benzène est un cancérogène systémique.

La cancérogénicité a été examinée dans différentes études par voie orale et inhalatoire chez le rat et la souris. Les organes cibles semblent identiques quelles que soient les voies d'exposition.

Sur le plan hématologique, l'apparition de lymphomes est observée chez des souris exposées au benzène par inhalation (à partir de 300 ppm, 6 h/j, 5 j/semaine pendant toute la vie) et par voie orale (à partir de 25 mg/kg, 5 j/semaine pendant 103 semaines). En revanche, le rôle du benzène dans la survenue de leucémies et de myélomes n'est pas démontré chez l'animal. Les tumeurs de la glande de Zymbal sont les plus fréquemment retrouvées lors de l'administration orale chez le rat et la souris. Des cancers de la cavité buccale sont également observés chez le rat par voie orale à partir de 250 mg/kg. L'irritation locale pourrait être un facteur déclenchant. On observe également des tumeurs pulmonaires, de la glande de Harder (glande lacrymale présente chez certains animaux), de la glande préputiale, des glandes mammaires et des ovaires chez la souris, des tumeurs de la cavité nasale et de la peau chez le rat et, dans les deux espèces, des tumeurs hépatiques et du préstomac.

Effets sur la reproduction

[1, 17]

Les données animales montrent des dommages testiculaires mais ne permettent pas de conclure avec certitude sur un danger pour la fertilité et le benzène ne semble pas toxique pour le développement.

L'exposition de rats, cobayes et lapins mâles à une concentration atmosphérique de 80 ppm, 7 h/j, 5 j/semaine pendant 8 à 10 mois, provoque des lésions testiculaires. Chez la souris exposée à 300 ppm, 6 h/j, 5 j/semaine pendant 90 jours, on constate une atrophie et une dégénérescence des testicules, une diminution du nombre des spermatozoïdes et une augmentation du pourcentage de formes anormales. Dans une expérience menée chez le rat femelle exposé à une concentration atmosphérique de 10 ppm pendant 4 mois (temps d'exposition quotidien non précisé), il a été noté une diminution de la durée du cycle menstruel et une augmentation de la durée de la menstruation.

On ne dispose que de peu d'informations en ce qui concerne l'action du benzène sur la fertilité : un test de dominance létale est négatif chez le rat mâle après une injection intrapéritonéale de 0,5 mL/kg ; chez le rat femelle, l'exposition à 10 ppm pendant 4 mois (durée d'exposition quotidienne non précisée) ne semble pas avoir d'effet sur la fertilité.

Les études concernant les effets du benzène sur la gestation sont plus nombreuses. Le transfert placentaire est probablement important en raison du faible poids moléculaire et de la grande liposolubilité de la molécule. Chez la souris et le lapin, aucun effet embryolétal ni tératogène n'a été relevé, quelle que soit la voie d'administration, même aux doses de toxicité maternelle. Chez le rat, une fœtotoxicité s'exprime à fortes doses par une diminution du poids fœtal, des anomalies squelettiques et un retard d'ossification. Elle semble liée à la toxicité maternelle.

Toxicité sur l'Homme

Comme pour la plupart des solvants organiques, le benzène provoque des troubles digestifs et neurologiques, avec en cas d'ingestion, une pneumopathie d'inhalation. Le benzène est irritant pour la peau et induit des lésions oculaires superficielles. Les expositions répétées peuvent provoquer des troubles neurologiques (syndrome psycho-organique) et digestifs. La toxicité est avant tout hématologique : thrombopénie, leucopénie, aplasie médullaire mais surtout des hémopathies malignes et des lymphopathies. L'union européenne a classé le benzène cancérigène pour l'homme. Des effets génotoxiques sont observés en cas d'exposition professionnelle. Des effets sur la fonction de reproduction sont rapportés ; les effets sur la grossesse mal caractérisés en dehors d'une fréquence accrue d'avortements.

Toxicité aiguë

[3, 15, 19]

Le benzène partage la toxicité aiguë de tous les solvants hydrocarbonés. L'ingestion provoque : des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements), des troubles neurologiques (troubles de conscience, ivresse puis somnolence pouvant aller jusqu'au coma, convulsions à très hautes doses) et une pneumopathie d'inhalation (due à l'inondation des voies respiratoires par le produit et aggravée par les vomissements éventuels).

Lors d'intoxications par inhalation, les mêmes symptômes neurologiques apparaissent pour des concentrations variables selon les individus ; les chiffres suivants sont donnés à titre indicatif : pas d'effet à 25 ppm, céphalées et asthénie de 50 à 100 ppm, symptômes plus accentués à 500 ppm, tolérance seulement pendant 30 à 60 minutes à 3000 ppm, mort en 5 à 15 minutes à 20 000 ppm. Des convulsions sont observées aux plus hautes doses.

En application cutanée, le benzène est irritant. La projection oculaire de solutions de benzène entraîne une sensation modérée de brûlure mais seulement des lésions peu importantes et transitoires des cellules épithéliales.

Toxicité chronique

Toxicité non hématologique [7, 16, 17]

L'inhalation de benzène provoque des troubles neuropsychiques communs à ceux observés avec les autres solvants et regroupés sous le terme « syndrome psycho-organique » : irritabilité, diminution des capacités d'attention et de mémorisation, syndrome dépressif, troubles du sommeil... Des troubles digestifs, tels que nausées, vomissements, épigastralgies, peuvent être observés. Par contact cutané prolongé, le benzène entraîne des irritations locales.

Aucune étude n'a prouvé la responsabilité du benzène dans la genèse des cancers autres que ceux du système hématopoïétique et lymphopoiétique.

Troubles hématologiques non malins [16, 19, 20]

Le rôle du benzène dans la survenue d'hémopathies non malignes est prouvé par de nombreuses études individuelles et épidémiologiques. D'après les résultats de ces dernières, le seuil de toxicité semble pouvoir être fixé, pour des groupes, à 10 ppm ; toutefois cette valeur n'exclut pas la possibilité de survenue d'anomalie pour des expositions plus faibles.

La thrombopénie est le signe le plus précoce et le plus fréquent de l'intoxication. Une leucopénie ou parfois une hyperleucocytose, une anémie ou, beaucoup plus rarement, une polyglobulie peuvent également être notées. La difficulté d'interprétation des anomalies modérées (liée à la variabilité intra-individuelle, inter-individuelle et raciale des paramètres de la numération formule sanguine et à la difficulté d'en définir la normalité) justifie néanmoins une certaine prudence. Les anomalies évoluent dans la grande majorité des cas vers la régression à l'arrêt de l'exposition : elles ne seraient que très rarement le prélude à une hémopathie plus sévère.

L'aplasie médullaire benzénique est devenue exceptionnelle en France depuis l'application des mesures de prévention prévues par la réglementation. Le délai d'apparition de la maladie par rapport au début de l'exposition varie de quelques mois à plusieurs dizaines d'années. D'après certains, une première atteinte sanguine par le benzène favoriserait la survenue d'une aplasie médullaire après réexposition. Cette aplasie, précédée pendant plus ou moins longtemps d'une hypoplasie, peut débuter sur une seule lignée (plaquettaire ou blanche) avant de se généraliser. Le médullogramme est typiquement pauvre ; mais parfois il est initialement normal ou riche : hyperplasie granuleuse et mégacaryocytaire, augmentation des éléments jeunes et immatures. En cas de guérison, l'évolution peut se faire vers une leucémie dans un délai variable (de plusieurs années souvent).

Hémopathies malignes et lymphopathies [3, 16, 17, 21]

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) considère qu'il existe des indices suffisants de cancérogénicité chez l'homme (le benzène figure dans le groupe 1). L'Union européenne a également classé le benzène cancérigène chez l'homme.

De très nombreux rapports de cas et plusieurs études épidémiologiques de cohortes attestent le pouvoir leucémogène du benzène pour des expositions extrêmement variables (< 1 ppm à > 100 ppm) ; le benzène n'est pas toujours l'unique polluant des postes de travail concernés.

D'après certains, une leucémie benzénique serait toujours précédée de troubles non malins ; plusieurs cas de leucémies après guérison d'épisodes antérieurs d'anomalies sanguines induites par le benzène ont été décrits. Le type myélocytaire est le plus fréquent. On a mis en évidence une relation dose-effet entre l'importance de l'exposition en ppm/mois et l'incidence des leucémies ; par contre, aucun lien n'a été trouvé entre l'apparition de leucémies et l'importance des pics maximum d'exposition (envisagés indépendamment de l'exposition cumulée), l'âge à la première exposition au benzène, la durée d'exposition et le délai écoulé entre le début de l'exposition et la survenue de la maladie. Plusieurs problèmes demeurent cependant non résolus : en effet, différentes observations suggèrent la responsabilité du benzène dans d'autres types de leucémies : leucémies lymphoïdes chroniques, leucémies aiguës lymphoïdes, leucémies myéloïdes chroniques, leucémies aiguës myéloïdes non myélocytaires. Il persiste toutefois des incertitudes ; l'incidence des leucémies benzéniques diminue en raison de la baisse des concentrations atmosphériques en milieu professionnel et du nombre d'exposés ; aucune étude épidémiologique ne pourra donc mettre en évidence avec une puissance suffisante ces effets potentiels. Par ailleurs, la forme de la relation dose-effet et une dose seuil éventuelle ne peuvent être définies, faute d'étude avec métrologie correcte.

D'après une étude épidémiologique réalisée en Chine, des travailleurs exposés pendant 10 ans à des colles contenant du benzène avaient un risque plus élevé (4,2 ; 1,1 - 15,9) de développer un lymphome non hodgkinien [12].

Effets génotoxiques

[16 à 18]

Les études conduites chez des sujets modérément exposés sont le plus souvent négatives ; on n'a pas détecté d'augmentation des lésions chromosomiques pour des concentrations atmosphériques inférieures à 15 ppm. Cependant, les résultats de ces enquêtes sont souvent difficilement interprétables en raison de la fréquence des poly-expositions à des toxiques potentiellement mutagènes, de la faiblesse des effectifs et des insuffisances de la métrologie.

Lors d'expositions professionnelles plus importantes, des aberrations chromosomiques lymphocytaires ou des instabilités chromosomiques sont presque constantes ; ces anomalies peuvent persister plusieurs années après l'exposition, la fréquence des lésions chromosomiques n'a pas été relevée (les données métrologiques sont parfois incomplètes).

En conclusion, aucune relation ne peut être actuellement établie entre les types de lésions chromosomiques observées *in vitro* et les effets sur la santé, ni même entre l'existence de lésions chromosomiques et la survenue ultérieure éventuelle d'un état pathologique.

Effets sur la reproduction

Dans une étude sur un nombre restreint de femmes exposées à un mélange de benzène, toluène et xylènes à des concentrations atmosphériques moyennes en benzène de 8,8 ppm (0,90 - 876,47), des modifications des taux de FSH et de métabolites estrogéniques suggèrent une possible action de ces solvants sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [23].

Chez la femme, des troubles menstruels, surtout hémorragiques, sont rapportés par plusieurs publications mais on ne sait pas s'ils sont indépendants de la pathologie hématologique, et la méthodologie de ces études n'est pas toujours précisée. Dans une étude, l'incidence des troubles menstruels est liée à la durée d'exposition [18, 24].

Les résultats de plusieurs études suggèrent une possible altération du sperme chez des sujets exposés à des mélanges de solvants hydrocarbonés dont le benzène. La responsabilité de chaque solvant ne peut être individualisée [27, 28].

Lors de la grossesse, le transfert placentaire est prouvé : la concentration en benzène au sang du cordon chez le nouveau-né est au moins égale à celle de la mère exposée au produit. Aucun élément ne permet de conclure à une tératogénicité ou à une fœtotoxicité.

Quelques études suggèrent une fréquence accrue des avortements chez les femmes exposées au benzène ; l'exposition fréquente à des risques professionnels variés et des problèmes méthodologiques rendent l'interprétation de ces enquêtes souvent difficile [18, 25]. Dans une étude de cohorte, il n'a pas été mis en évidence de liaison entre l'exposition professionnelle du père au benzène et un risque d'avortement spontané [26].

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 3^e trimestre 2011

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

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

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

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Décret 96-1010 modifié du 19 novembre 1996 (JO du 24 novembre 1996) relatif aux appareils destinés à être utilisés en atmosphère explosible.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2006-133 du 9 février 2006.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 1999/38/CE du Conseil du 29 avril 1999 (*JOCE* du 1^{er} juin 1999).

Maladies à caractère professionnel

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

Maladies professionnelles

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

Surveillance médicale renforcée

- Article R. 4624-18 du Code du travail (modifié par les décrets n° 2012-135 du 30 janvier 2012 et n° 2014-798 du 11 juillet 2014).

Surveillance médicale post-professionnelle

- Article D. 461-25 du Code de la sécurité sociale.
- Arrêté du 28 février 1995 (*JO* du 22 mars 1995) fixant le modèle-type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cas du suivi post professionnel : annexe 1 et annexe 2 modifiée par l'arrêté du 6 décembre 2011 (*JO* du 15 décembre 2011).

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du code du Travail.

Entreprises extérieures

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

Classification et étiquetage

a) **substance** benzène :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (L 353, *JOUE* du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du benzène harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Liquides inflammables, catégorie 2 ; H 225
 - Cancérogénicité, catégorie 1A ; H 350
 - Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 1B ; H 340
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 1 ; H 372 (**)
 - Danger par aspiration, catégorie 1 ; H 304
 - Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H 319
 - Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ; H 315

(**) Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition".

- selon la directive 67/548/CEE
 - Facilement inflammable ; R 11
 - Cancérogène, catégorie 1 ; R 45
 - Mutagène, catégorie 2 ; R 46
 - Toxique ; R 48/23/24/25
 - Nocif ; R 65
 - Irritant ; R 36/38

b) **mélanges** (préparations) contenant du benzène :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1^{er} juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Interdiction / Limitations d'emploi

- Décret n° 87-729 du 28 août 1987 : interdiction de mettre à la disposition du public des dissolutions de caoutchouc et des colles à boyaux renfermant plus de 0,2 % en poids de benzène.
- Arrêté du 7 août 1997 (*JO* du 17 août 1997) : interdiction de mise sur le marché ou d'importation à destination du public du benzène et des préparations en renfermant 0,1 % ou plus.

- Article R. 4412-162 du Code du travail : interdiction d'employer des dissolvants ou diluants renfermant plus de 0,1 % en poids de benzène (sauf lorsqu'ils sont utilisés en vase clos).
- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 5 : benzène).

Protection de la population

Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73, articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :

- détention dans des conditions déterminées (article R. 5132-66) ;
- étiquetage (cf. Classification et étiquetage) ;
- cession réglementée (articles R. 5132-58 et R. 5132-59).

Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE. Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html).

Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la toxicité du benzène et, notamment, de ses propriétés cancérogènes, des mesures sévères de prévention s'imposent et des exigences particulières sont à respecter lors de son stockage et de sa manipulation.

Au préalable, l'employeur doit étudier la possibilité de remplacer le benzène par une autre substance moins dangereuse pour la santé des travailleurs. Lorsque la substitution est techniquement impossible, il prendra les mesures nécessaires pour éviter ou, à défaut, réduire le plus possible l'exposition au benzène.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le benzène dans des locaux spéciaux, frais et bien ventilés, de préférence à l'extérieur, à l'abri des rayonnements solaires et de toute source de chaleur ou d'ignition (flammes, étincelles...) et à l'écart des produits oxydants. Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au-dehors.
- Interdire de fumer.
- Mettre le matériel notamment le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- Fermer hermétiquement les récipients et les étiqueter correctement.
- Les locaux seront balisés par une signalisation rappelant la nature du produit. Seul le personnel autorisé et informé pourra y pénétrer.
- Équiper les locaux de détecteurs de fuite et de systèmes d'alarme.
- Prévoir, à proximité immédiate des locaux, des équipements de protection individuelle et des appareils de protection respiratoire pour intervention d'urgence.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le benzène. En outre :

- Instruire le personnel des dangers présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales feront l'objet d'exercices d'entraînement.
- Limiter, au strict besoin de l'activité, le nombre de personnes susceptibles d'être exposées au benzène.
- Limiter les quantités de benzène sur le lieu de travail.
- Le benzène, les dissolvants ou diluants en renfermant plus de 0,1 % en poids ne doivent être utilisés qu'en appareil clos conformément à l'article R. 4412-162 du Code du travail.
- Ne pas utiliser d'air ou d'oxygène comprimé pour effectuer le transvasement ou la circulation du produit.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en benzène. Faire réaliser un contrôle technique annuel par un organisme accrédité afin de vérifier le respect de la valeur limite réglementaire de 1 ppm (3,25 mg/m³).
- Empêcher l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée, à caractère exceptionnel ou pour des interventions d'urgence.
- Empêcher le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants (par exemple en alcool polyvinyle) ; certaines matières telles que le caoutchouc naturel, le caoutchouc butyle, le caoutchouc nitrile, le néoprène sont à éviter [35] et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires.

- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche, lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du benzène sans prendre les précautions d'usage [36].
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, terre). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, supprimer toute source potentielle d'ignition, aérer la zone, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié. Dans tous les cas, ne pas autoriser les travailleurs non indispensables et non protégés à rester dans la zone polluée.
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le benzène.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération contrôlée, par exemple).

Au point de vue médical

À l'embauchage et lors des examens périodiques

- Les recommandations et les instructions techniques destinées aux médecins du travail assurant la surveillance médicale des salariés exposés au benzène, sont décrites dans l'arrêté du 6 juin 1987 (pris en application du décret du 13 février 1986 abrogé en 2001 ; depuis, les nouvelles dispositions visant à limiter l'exposition à des agents cancérogènes introduisent également une nouvelle valeur limite réglementaire pour le benzène, cinq fois plus basse : 1 ppm soit 3,5 mg/m³).
- L'arrêté précise la nature et la fréquence des examens cliniques et biologiques à l'embauchage et lors des examens périodiques. En outre, il donne des valeurs de référence et l'interprétation des résultats pour les examens hématologiques ainsi que les contre-indications et les causes d'inaptitude aux postes de travail exposant au benzène.

Surveillance biologique

Les dosages urinaires de l'acide *trans,trans*-muconique (*t,t*-MA) et de l'acide *S*-phénylmécapturique (*S*-PMA) en fin de poste de travail sont à privilégier, bien corrélés à l'exposition au benzène du jour même. Le *S*-PMA urinaire est un paramètre plus spécifique et plus sensible (permettant d'apprécier des expositions de l'ordre de 1 % de la VLEP-8h) que le *t,t*-MA urinaire (très utile pour des expositions de l'ordre de 10 % de la VLEP-8h mais soumis à de larges variations individuelles liées en partie à un facteur de confusion l'acide sorbique, conservateur de produits cosmétiques et pharmaceutiques, additif alimentaire).

L'ACGIH a établi des valeurs de référence pour la population professionnellement exposée (BEI) pour l'acide *trans,trans*-muconique urinaire à 500 µg/g. créatinine en fin de poste et pour l'acide *S*-phénylmécapturique urinaire à 25 µg/g. créatinine en fin de poste.

Il existe une valeur guide française pour l'acide *trans,trans*-muconique urinaire en fin de poste mais cette valeur n'a pas été revue depuis 1997 (alors que la VLEP-8h a été divisée par 5).

En cas d'accident

- En cas de contact cutané, retirer les vêtements souillés et laver à grande eau pendant quinze minutes. Les vêtements ne seront réutilisés qu'après décontamination. Si une irritation cutanée apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une surveillance médicale s'imposera.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau ou au sérum physiologique pendant 10 à 15 minutes. Une consultation ophtalmologique sera indispensable s'il apparaît une douleur, une rougeur oculaire ou une gêne visuelle.
- En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires.
- En cas d'ingestion, ne pas provoquer de vomissements ; on pourra faire absorber du charbon médical activé si le sujet est parfaitement conscient.
- Dans les deux cas, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente ; en cas d'arrêt respiratoire, commencer la respiration assistée ; même si l'état initial est satisfaisant, transférer en milieu hospitalier, si nécessaire par ambulance médicalisée, où pourront être entrepris une aspiration gastrique éventuelle, une surveillance de l'état de conscience, des fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et hépato-rénales, ainsi qu'un traitement symptomatique en milieu de soins intensifs si besoin est.

Bibliographie

- 1 | Benzène. European Union Risk Assessment Report. European Chemicals Bureau, draft ; 2003 (esis.jrc.ec.europa.eu).
- 2 | Kirk-Othmer - Encyclopedia of chemical technology, 4th ed., vol. 4. New York : John Wiley and sons ; 1992 : 73-99.
- 3 | IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. Lyon : International agency for research on cancer ; 1982, vol. 29 : 93-127 ; 1987, suppl. 7 : 120-122.
- 4 | Benzène. In : Base de données HSDB. NLM, 2004 (toxnet.nlm.nih.gov).
- 5 | Henderson RF - Aromatic hydrocarbons - benzene and other alkylben- zene. Patty's toxicology. 5th ed., vol. 4. Eula Bingham, Barbara Cohrssen, Charles H. Powell. New York : John Wiley and sons ; 2001 : 231-260.
- 6 | Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. ACGIH ; 2001. Benzene 24 p ; également TLVs and BEIs, ACGIH ; 2003.
- 7 | Valentine J-L, Lee S-S, Seaton M-J et al. - Reduction of benzene metabolism and toxicity in mice that lack CYP2E1 expression. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1996 ; 141 : 205-213.
- 8 | Schlosser P-M, Kenyon E-M, Seaton M-J et al. - Determinants of benzene metabolism and disposition. *CIIT Activities* ; 1995 ; 15 (6) : 1-9.
- 9 | Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) ; 1997. Toxicological profile for benzene. Atlanta, GA : U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service (www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html).
- 10 | Au W-W, Cantelli-Forti G, Hrelia Pet al. - Cytogenetic assays in genotoxic studies : Somatic cell effects of benzene and germinal cell effects of dibromochloropropane. *Teratog CarcinMutag*, 1990 ; 10 : 125-134.
- 11 | Macgregor J-T, Wehr C-M, Henika P-R et al. - The in vivo erythrocyte micronucleus test : Measurement at steady state increases assay efficiency and permits integration with toxicity studies. *Fundamental Applied Toxicology*, 1990 ; 14 : 513-522.
- 12 | Fujie K, Ito Y, Maea S - Acute cytogenetic effect of benzene on rat bone marrow cells in vivo and the effect of inducers or inhibitors of drug-metabolizing enzymes. *Mutation Research*, 1992 ; 298 : 81-90.

- 13 | Mullin A-H, Rando R, Esmundo F et al. - Inhalation of benzene leads to an increase in the mutant frequencies of a lacI transgene in lung and spleen tissues of mice. *Mutation Research*, 1995; 327 : 121-129.
- 14 | Ciranni R, Barale R, Adler I-D - Dose-related clastogenic effects induced by benzene in bone marrow cells and in differentiating spermatogonia of Swiss CD1 mice. *Mutagenesis*, 1991; 6 (5) : 417-421.
- 15 | Grant M - Toxicology of the eye, 3th ed. Springfield : Charles C. Thomas; 1986 : 140-141.
- 16 | Wright A-P et al. - Une revue de littérature récente sur la toxicologie du benzène. Bruxelles : European Chemical Industry Ecotoxicology & Toxicology Centre, rapport technique n° 16, décembre 1964 (traduction française réalisée par Chimie et Ecologie, Paris, juin 1987).
- 17 | Truhaut R - Compte rendu et résolutions finales du « Workshop » international sur la toxicologie du benzène. *Arch. Mal. Prof.*, 1977; 38 : 967-968.
- 18 | Barlow S-M, Sullivan F-M - Reproductive hazards of industrial chemicals. Londres : Academic Press; 1982 : 83-103.
- 19 | Garnier R - Hydrocarbures aromatiques. In : Bismuth C et al. - Toxicologie clinique. Paris : Flammarion Médecine-sciences; 2000 : 760-764.
- 20 | Normand J-C, Bergeret A, Prost G - Benzène. Paris : Encyclopédie médico-chirurgicale, Toxicologie, Pathologie professionnelle, 16046-B-10; 1997 : 7p.
- 21 | Wong O - An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene. T-General restes. II-Dose response analyses. *British Journal of industrial medicine*, 1987; 44 : 365-381 et 382-395.
- 22 | Benzène. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2010 (www.inrs.fr/biotox).
- 23 | Chen H, Wang Xet Xu L - Effects of exposure to low-level benzene and its analogues on reproductive hormone secretion in female workers. *Chin. J. Prev. Med.*, 2001; 35, 2 : 83-86.
- 24 | Huang X-Y et al. - Influence on benzene and toluene to reproductive function of female workers in leathershoe-making industry. *Chin. J. Prev. Med.*, 1991; 25 (2) : 89-91.
- 25 | Xu Xet al. - Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occupational and Environmental Medicine*, 1998; 55 : 31 et suivantes.
- 26 | Stucker I et al. - Occupational paternal exposure to benzene and risk of spontaneous abortion. *Occupational and Environmental Medicine*, 1994; 51 : 475-478.
- 27 | Kawas G et al. - Male reproductive effects of solvent and fuel exposure during aircraft maintenance. *Reproductive Toxicology*, 1999; 13, 3 : 155-166.
- 28 | De Celis Ret al. - Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertility and sterility*, 2000; 73 (2) : 221-228.
- 29 | Norme NF X43-267. Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Paris, AFNOR, 2004 (en cours de révision).
- 30 | Hydrocarbures aromatiques. Fiche 012. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2009 (www.inrs.fr/metropol/).
- 31 | Mélange de vapeurs d'hydrocarbures en C6 à C12. Fiche 055. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2009 (www.inrs.fr/metropol/).
- 32 | Hydrocarbures, aromatique. Method 1501. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th ed. NIOSH, 2003 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 33 | Prélèvement passif sur badge Gabie®. Fiche C. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2007 (en cours de révision) (www.inrs.fr/metropol/).
- 34 | MDHS 80. Volatile organic compounds in air - Laboratory method using diffusive solid sorbent tubes, thermal desorption and gas chromatography. HSE, 1995 (www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/).
- 35 | Forsberg K, Mansdorf SZ - Quick selection guide to chemical protective clothing. 5th ed. Hoboken : John Wiley and Sons; 2007 : 203 p.
- 36 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008.

Auteurs

N. Bonnard, M. Falcy, D. Jarqot, E. Pasquier