

Valeurs guides de qualité d'air intérieur

Le benzène

- **Avis de l'Afsset**
- **Rapport d'expertise collective**

En partenariat avec
le Centre scientifique et technique du bâtiment

CSTB
le futur en construction



agence française de **sécurité sanitaire**
de l'environnement et du travail

Mai 2008



La Directrice générale

Maisons-Alfort, le 15 mai 2008

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Relatif à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le benzène

Auto-Saisine Afsset 2004

L'Afsset a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans le domaine de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter. Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque.

Contexte

En zone tempérée, la population passe en moyenne, 85 % de son temps dans des environnements clos, principalement dans l'habitat. L'environnement intérieur offre une grande diversité de situations de pollution, avec de nombreux agents physiques et contaminants chimiques ou microbiologiques, liés aux bâtiments, aux équipements, à l'environnement extérieur immédiat et au comportement des occupants.

A l'échelle internationale, l'Organisation Mondiale de la Santé s'est engagée en octobre 2006 dans l'élaboration de valeurs guides de la qualité de l'air spécifique pour l'air intérieur d'ici 2009 (Elaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur de l'Organisation mondiale de la santé – conclusions d'un groupe de travail lors de la conférence du 23 - 24 Octobre 2006).

En France, les résultats du programme Logement de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), publiés en novembre 2007, ont permis de dresser un premier état de la qualité de l'air à l'intérieur des logements français. Il s'exprime sous la forme de distributions statistiques qui montrent pour chaque polluant la répartition des logements en fonction des concentrations mesurées. Cette première référence sur la qualité de l'air du parc de logements français souligne la nécessité de disposer, au niveau national, de valeurs guides permettant d'asseoir des recommandations ou une réglementation dans ce domaine.

Présentation de la question posée

En raison de l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur, l'Afsset s'est auto-saisie en 2004 pour proposer des valeurs guides de qualité de l'air intérieur. Cette démarche vise à apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque. Elle répond à un des objectifs majeurs du Plan National Santé Environnement (PNSE) 2004-2008 : « garantir un air et une eau de bonne qualité ».

Les valeurs guides de qualité de l'air sont exprimées en termes de concentration dans l'air d'un polluant, associée à un temps d'exposition, en dessous de laquelle aucun effet sanitaire, aucune nuisance, ou aucun effet indirect important sur la santé n'est en principe attendu au sein de la population générale. S'agissant de substances présentes dans l'air intérieur et dont les effets sanitaires se manifesteraient sans seuil de dose (généralement des substances cancérogènes génotoxiques), les valeurs guides sont exprimées sous la forme de niveaux de risque correspondant à une probabilité de survenue de la maladie.

Organisation de l'expertise

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

L'Afsset, en collaboration avec le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB), a mis en place en janvier 2005 un groupe de travail « Valeur guide de qualité de l'air intérieur ». L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » le suivi de l'instruction de cette saisine. Le groupe de travail est constitué de représentants d'organismes et de chercheurs compétents en santé environnementale et en matière d'expertise sur l'air intérieur. Il a élaboré depuis 2005 une méthode de choix de VGAI (rapport Afsset « Document cadre et éléments méthodologiques » publié en juillet 2007). Une hiérarchisation des substances d'intérêt a été réalisée sur la base de travaux d'expertise existants (OQAI – 2003 et INDEX 2005) qui a permis d'établir une liste de polluants prioritaires* dont il est possible et pertinent, en l'état actuel des connaissances, d'élaborer des VGAI françaises. Des VGAI ont d'ores et déjà été proposées pour le formaldéhyde et le monoxyde de carbone (rapports Afsset publiés en juillet 2007).

Les travaux du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Concernant le benzène, le groupe de travail s'est réuni à 7 reprises entre le 20 novembre 2006 et le 21 février 2008 et a présenté ses résultats au CES lors des séances du 1er juin 2007, du 5 décembre 2007 et du 6 février 2008.

Cet avis se base pour les aspects scientifiques sur le rapport final d'expertise collective (Propositions de Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur – benzène, version 5, 18 janvier 2008) a été adopté par le comité d'experts spécialisés lors de sa séance du 27 mars 2008.

Avis et recommandations de l'Afsset

Le benzène présent dans l'air intérieur, provient des sources intérieures et des apports de l'air extérieur. La voie d'exposition principale de la population générale au benzène est l'inhalation. Les résultats de la campagne nationale Logement de l'OQAI montrent que la médiane des concentrations en benzène est à $2,1 \mu\text{g.m}^{-3}$ dans la pièce principale (avec un maximum à $22 \mu\text{g.m}^{-3}$) et à $4,4 \mu\text{g.m}^{-3}$ dans le garage communiquant avec le logement (avec un maximum à $30 \mu\text{g.m}^{-3}$).

* Formaldéhyde, Benzène, Monoxyde de carbone, Particules de diamètre inférieur à $10 \mu\text{m}$ (PM10), Naphtalène, Phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP), Dioxyde d'azote, Acétaldéhyde, Trichloréthylène, Tétrachloroéthylène, Ammoniac.

Une exposition aiguë, intermédiaire ou chronique au benzène est susceptible d'entraîner des effets néfastes sur la santé humaine. Les effets critiques observés liés aux expositions les plus faibles sont des effets hématologiques : toxicité sur les lymphocytes lors d'expositions aiguës ou intermédiaires (jusqu'à une année), diminution du nombre de cellules sanguines, anémie aplasique et leucémie dans le cas d'expositions chroniques. Les données disponibles, issues notamment des expositions professionnelles sont en faveur d'une relation causale entre exposition au benzène et apparition de leucémies.

L'anémie aplasique peut évoluer vers un syndrome myéloprolifératif responsable de leucémies. En outre, le benzène est une substance génotoxique, mécanisme pouvant également être responsable de cancer (leucémie). Ainsi, la toxicité du benzène s'exprimerait en présence d'un seuil de dose pour les effets hématologiques non cancérogènes et en l'absence d'un seuil de dose pour les effets cancérogènes (leucémie).

Par conséquent, il apparaît nécessaire de proposer, pour des expositions chroniques, deux valeurs guides protégeant de ces deux types d'effets.

L'analyse approfondie des valeurs de références existantes (VG et VTR)* a permis d'identifier :

- Pour les effets hématologiques non cancérogènes :
 - o Une VTR de $29 \mu\text{g.m}^{-3}$, proposée par l'ATSDR*, applicable pour une exposition aiguë ;
 - o Une VTR de $19 \mu\text{g.m}^{-3}$, proposée par l'ATSDR, applicable pour une exposition intermédiaire ;
 - o Une VTR de $9,7 \mu\text{g.m}^{-3}$, proposé par l'ATSDR, applicable pour une exposition chronique ;
- Pour les effets hématologiques cancérogènes : un excès de risque unitaire (ERU) de $6.10^{-6}(\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ proposé par l'OMS, correspondant à la probabilité supplémentaire pour un individu donné exposé pendant sa vie entière à un $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ de benzène, de développer une leucémie par rapport à un individu non exposé.

L'Agence propose l'ensemble des valeurs guides de qualité d'air intérieur suivantes :

VGAI long terme :

Pour les effets hématologiques non cancérogènes :

- **$10 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie à l'unité supérieure) pour une durée d'exposition supérieure à un an.**

Pour les effets hématologiques cancérogènes :

- **$2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) pour une durée d'exposition « vie entière », correspondant à un excès de risque de 10^{-5} .**
- **$0,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) pour une durée d'exposition « vie entière », correspondant à un excès de risque de 10^{-6} .**

* VG : valeur guide ; VTR : valeur toxicologique de référence

* ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

VGAI intermédiaire :

- **20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) en moyenne sur un an pour les effets hématologiques non cancérogènes prenant en compte des effets cumulatifs du benzène.**

VGAI court terme :

- **30 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) en moyenne sur 14 jours pour les effets hématologiques non cancérogènes prenant en compte des effets cumulatifs du benzène.**

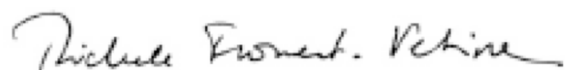
L'Agence recommande que l'ensemble des valeurs concernant les effets hématologiques non cancérogènes soit respecté afin de protéger la santé humaine. Des expositions aiguës ou intermédiaires peuvent survenir dans des situations particulières, par exemple lors de travaux de rénovation.

Pour les effets cancérogènes, il appartient au décideur de fixer le niveau de risque acceptable (10^{-5} ou 10^{-6}) et donc la valeur associée.

L'Agence recommande par ailleurs:

- la mise au point de protocoles métrologiques afin de vérifier le respect des valeurs guides de qualité d'air intérieur;
- des stratégies de surveillance et de gestion de la qualité de l'air intérieur s'appuyant sur les VGAI proposées ;
- une sensibilisation et une information de la population générale à la problématique de la pollution de l'air intérieur afin de permettre une évolution des comportements notamment lors des travaux d'aménagement, de rénovation ou de ménage ;
- l'étude de l'impact économique et social du suivi du respect de ces valeurs ;
- la mise en place d'études permettant une meilleure connaissance des expositions individuelles ;
- l'étiquetage obligatoire des matériaux de construction et de décoration sur la base notamment des travaux de l'Agence publié en octobre 2006 intitulé « Procédure de qualification des produits de construction sur la base de leurs émissions de COV et de critères sanitaires ».

La Directrice générale



Dr Michèle FROMENT-VEDRINE

Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur

Benzène

Auto-saisine

RAPPORT d'expertise collective

CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »

Groupe de travail « Valeurs guides de qualité d'air intérieur »

Janvier 2008

Mots clés

Recommandations, valeurs guides, qualité, air intérieur, benzène, effet santé, population générale.

Présentation des intervenants

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. René ALARY – Retraité du LCCP, ingénieur chimiste expert en environnement, air ambiant, air intérieur, air des lieux de travail – membres du CES « Milieux Aériens »

Membres

M. Pierre-André CABANES – médecin en charge de l'évaluation des risques sanitaires (EDF-GDF), membre du CES « Milieux aériens »

M. Yvon LE MOULLEC – ingénieur hygiéniste, compétences en mesure de l'exposition aux pollutions atmosphériques physico-chimiques (LHVP)

M. Jean-Ulrich MULLOT – pharmacien, compétences en chimie analytique et en évaluation des risques environnementaux et professionnels (Service de Santé des Armées)

Mme Anne-Elisabeth Peel – pharmacien, docteur en toxicologie, compétences en atmosphère confinée (DGA)

Organismes

CSTB représenté par Mme Séverine KIRCHNER, membre du CES « Milieux aériens », docteur en chimie de la pollution, coordinatrice scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur

INERIS représenté par Mme Blandine DOORNAERT, docteur en toxicologie
Mme Corinne MANDIN, ingénieur en charge de l'évaluation des risques sanitaires

InVS représenté par M. Frédéric DOR, pharmacien, évaluateur impact sanitaire, département santé environnement
Mme Claire GOURIER-FRERY, épidémiologiste, département santé environnement

RAPPORTEURS AUPRES DU CES « MILIEUX AERIENS »

M. René ALARY – Retraité du LCCP, ingénieur chimiste expert en environnement, air ambiant, air intérieur, air des lieux de travail

M. Pierre-André CABANES – médecin en charge de l'évaluation des risques sanitaires (EDF-GDF)

Mme Séverine KIRCHNER, membre du CES « Milieux aériens », docteur en chimie de la pollution, coordinatrice scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Ce rapport a été soumis pour commentaires au CES :

- Evaluation des risques liés aux milieux aériens – 1^{er} juin 2007 ; 5 décembre 2007 ; 6 février 2008.

Président

M. Christian ELICHEGARAY. Chef du Département Air de l'Ademe -Physico-chimie de l'atmosphère

Membres

M. René ALARY. Responsable du département Air au LCPP - Pollution et chimie atmosphérique

Mme Isabella ANNESI MAESANO. Responsable de l'équipe d'épidémiologie des réponses immunitaires et inflammatoires. Épidémiologie respiratoire

M. Olivier BLANCHARD. Ingénieur de recherche "qualité de l'air". Direction des risques chroniques. Qualité de l'air

M. Pierre-André CABANES. Médecin évaluateur de risques. Contaminations microbiologiques et traitements adaptés. EDF-GDF

M. Dave CAMPAGNA. Responsable de la mise en place d'une surveillance épidémiologique au sein des agents de la RATP.

Mme Véronique DELMAS. Directrice d'Air Normand. Pollution & chimie atmosphérique.

Mme Véronique EZRATTY. Médecin évaluateur de risques au sein d'EDF. Évaluation des risques.

M. Robert GARNIER. Médecin toxicologue au CAP de Paris, maître de conférences.

M. Philippe GLORENNEC. Enseignant chercheur. Épidémiologie. Évaluation des risques sanitaires.

Mme Séverine KIRCHNER. Responsable du secteur "qualité de l'air intérieur" au CSTB.

Mme Agnès LEFRANC. Coordinatrice programme PSAS 9. Épidémiologie, statistique, pollution atmosphérique

M. Maurice MILLET. Maître de conférences des universités. Physique-chimie, spécialiste des phytosanitaires dans l'air.

M. Alain MORCHEOINE. Directeur Air et Transports à l'Ademe.

M. Yannick MOREL. Docteur en toxicologie moléculaire. Responsable du département détection biologique au Centre d'études du Bouchet.

M. Jean-Paul MORIN. Chargé de recherche. Spécialiste des émissions moteur.

M. Christophe PARIS. Médecin professeur des universités et praticien hospitalier.

M. Vincent-Henri PEUCH. Chercheur en modélisation numérique de la composition chimique de l'atmosphère.

M. Charles POINSOT. Directeur d'Atmo Nord pas de Calais.

Mme Martine RAMEL. Responsable du programme LCQA. Qualité de l'air, polluants de l'air

M. Rémy SLAMA. Chercheur. Épidémiologie, pollution atmosphérique

M. Fabien SQUINAZI. Médecin biologiste, directeur du LHVP.

M. Jacques VENDEL. Chef de laboratoire.

Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du groupe de travail le 18 janvier 2008.

Il a été adopté par le CES « évaluation des risques liés aux substances chimiques » le : 27 mars 2008.

COORDINATION SCIENTIFIQUE

Mme Nathalie BONVALLOT – Toxicologue, chef de projets scientifiques – Afsset

Mme Marion KEIRSBULCK – Chargée de projets scientifiques – Afsset

Mme Séverine KIRCHNER – Docteur en chimie de la pollution – CSTB

REDACTEUR DE LA FICHE

Mme Corinne MANDIN – INERIS

Travail réalisé dans le cadre d'une prestation rémunérée, régie par une convention scientifique ad hoc AFSSET-INERIS

Appui scientifique de l'Afsset

Mme Nathalie BONVALLOT – Afsset

M. Christophe ROUSSELLE - Afsset

Mme Marion KEIRSBULCK – Afsset

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX – Afsset

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Abréviations	14
Liste des tableaux	17
Liste des figures.....	18
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	19
1.1. Contexte	19
1.2. Objet de la saisine	20
1.3. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre	20
2 Introduction	22
3 Informations générales.....	23
3.1 Identification de la substance.....	23
3.2 Propriétés physico-chimiques.....	23
3.3 Sources d'émission.....	24
3.3.1 Sources liées au milieu intérieur (hors milieu professionnel à pollution spécifique)	24
3.3.2 Sources liées au milieu extérieur.....	24
3.4 Données de concentrations dans l'air	25
3.4.1 Concentrations dans l'air intérieur	25
3.4.1.1 Concentrations dans l'habitat	25
3.4.1.2 Concentrations dans les écoles et crèches	26
3.4.1.3 Concentrations dans les bureaux	26
3.4.1.4 Concentrations dans les locaux accueillant du public.....	27
3.4.1.5 Concentrations dans les transports	27
3.4.1.5.1 Habitacles de véhicules en circulation	27
3.4.1.5.2 Métro	27
3.4.1.5.3 Halls de gares.....	28
3.4.1.5.4 Halls d'aéroports.....	28
3.4.1.6 Concentrations dans les parcs de stationnement couverts.....	28
3.4.2 Concentrations dans l'air extérieur	28
3.4.3 Ratio des concentrations intérieur / extérieur	30
3.5 Contribution relative des différents milieux aériens dans l'exposition globale par voie respiratoire	31
4 Synthèse des données toxicologiques	32
4.1 Toxicocinétique	32
4.2 Mécanisme d'action.....	34
4.3 Effets sanitaires.....	35
4.3.1 Effets non cancérogènes	35
4.3.1.1 Effets aigus.....	35

4.3.1.2	Effets subchroniques et chroniques.....	35
4.3.2	Effets reprotoxiques.....	41
4.3.3	Effets cancérogènes.....	42
4.3.3.1	Génotoxicité.....	42
4.3.3.2	Cancérogenèse.....	43
4.4	Populations sensibles.....	49
4.5	Seuil olfactif.....	49
5	Recueil des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence	50
5.1	Valeurs guides.....	50
5.1.1	Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes.....	50
5.1.2	Autres valeurs guides.....	51
5.2	Valeurs toxicologiques de référence.....	53
5.2.1	VTR pour des expositions aiguës.....	54
5.2.2	VTR pour des expositions intermédiaires.....	54
5.2.3	VTR pour des expositions chroniques.....	55
5.2.3.1	VTR à seuil.....	55
5.2.3.2	VTR sans seuil pour les effets cancérogènes induits par le benzène.....	58
6	Choix de la valeur guide française	62
6.1	Avis sur les différentes VG et VTR du benzène.....	62
6.1.1	Considérations préalables.....	62
6.1.1.1	Effets critiques retenus.....	62
6.1.1.2	Mécanisme d'action proposé pour le benzène.....	62
6.1.1.3	Durées d'exposition à prendre en compte pour la proposition de VGAI française.....	63
6.1.2	Avis sur les valeurs de référence collectées.....	63
6.1.2.1	Expositions de courtes durées.....	63
6.1.2.2	Expositions intermédiaires.....	64
6.1.2.3	Expositions chroniques.....	64
6.1.2.3.1	Effets non cancérogènes.....	64
6.1.2.3.2	Effets cancérogènes.....	67
6.2	Proposition de VGAI françaises.....	68
6.2.1	Expositions aiguës.....	68
6.2.2	Expositions intermédiaires.....	68
6.2.3	Expositions chroniques.....	69
6.2.3.1	Effets non cancérogènes.....	69
6.2.3.2	Effets cancérogènes.....	69
7	Conclusions du groupe de travail	70
8	Mise en perspective.....	71
9	Bibliographie.....	74
ANNEXES.....		78

Annexe 1 : Dispositions réglementaires applicables en France	79
Annexe 2 : Méthode de mesure dans l'environnement	80
Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine	81

EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatives à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur pour le benzène

Auto-Saisine Afsset (2004)

Ce document synthétise d'une part les travaux du groupe de travail Valeurs guides de qualité d'air intérieur et présente d'autre part les éventuels compléments du Comité d'Experts Spécialisés.

PRESENTATION DE LA QUESTION POSEE

Depuis quelques années, une attention croissante est portée à la qualité de l'air intérieur. Les pouvoirs publics ont créé, en 2001, l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) qui a pour vocation de dresser un état des lieux des expositions aux polluants de l'air intérieur et de leurs déterminants.

En France, une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine est demandée dans le cadre du Plan National Santé Environnement (PNSE, 2004-2008). En effet, l'un des trois objectifs du Plan vise à « garantir un air et une eau de bonne qualité ».

Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset) s'est autosaisie en 2004 afin d'élaborer des valeurs guides pour la qualité de l'air intérieur en France, fondées sur des critères sanitaires.

ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Agence a mis en place en 2005 un groupe de travail co-piloté avec le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB). L'Agence a ensuite confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » l'instruction de cette auto-saisine lors de sa séance du 16 décembre 2005. Le groupe de travail en place a été ce jour rattaché au CES pour la réalisation des travaux d'expertise.

L'organisation et les travaux d'expertise relatifs au benzène ont été soumis régulièrement au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens ». Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

DESCRIPTION DE LA METHODE

Les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), telles que définies par le groupe de travail, sont des concentrations dans l'air d'une substance chimique en dessous desquelles aucun effet sanitaire ou (dans le cas de composés odorants) aucune nuisance ou aucun effet indirect important sur la santé n'est en principe attendu pour la population générale. Elles visent ainsi à préserver la population de tout effet néfaste lié à l'exposition à cette substance. Cette définition est généralement applicable dans le cadre de valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose.

Dans le cas d'effets sans seuil de dose identifiés, tels que certains effets cancérogènes dont le mode d'action est génotoxique, il existe aussi des valeurs guides mais celles-ci sont exprimées sous la forme de concentrations correspondant à des probabilités de survenue de la maladie. C'est le cas du benzène.

La démarche adoptée par le groupe de travail missionné par l'Afsset pour proposer les valeurs guide de qualité d'air intérieur (VGAI) du benzène se décompose en trois grandes étapes :

- 1^{ère} étape : analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et des effets liés à la substance ;
- 2^{ème} étape : recueil des différentes valeurs guides (VG) et valeurs toxicologiques de référence (VTR) avec le détail de leur construction et des études de référence ;
- 3^{ème} étape : étude critique des valeurs recensées et proposition de VGAI françaises.

Les VGAI proposées sont présentées avec des éléments d'information générale utiles à leur mise en perspective (relations doses-effets, sources d'émissions, concentrations dans les environnements intérieurs, etc.).

RESULTAT DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

Sources de benzène dans l'air intérieur

Le benzène dans l'air intérieur provient de multiples sources internes (fumée de tabac, processus de combustion, matériaux de construction et d'ameublement, produits de bricolage et d'entretien...) mais également d'apports de l'air extérieur (trafic, chauffage, industries...).

Données toxicologiques

Le benzène a été beaucoup étudié et de nombreuses données concernant les effets aigus et chroniques de cette substance proviennent d'études menées chez l'Homme. Toutefois, les études expérimentales animales et les études *in vitro* ont du être consultées afin de renseigner de façon plus précise les effets génotoxiques, reprotoxiques et le mécanisme d'action du benzène.

Toxicocinétique : pour le benzène, la voie d'exposition majeure en population générale est l'inhalation. Le benzène inhalé est rapidement absorbé et distribué dans l'ensemble du corps où il s'accumule préférentiellement dans les tissus riches en

lipides. Le benzène est essentiellement métabolisé dans le foie, mais aussi dans d'autres tissus où il s'est fixé, notamment la moelle osseuse. La toxicité du benzène sur la moelle osseuse serait liée à l'action de certains de ses métabolites.

Effets aigus : chez l'Homme, après une exposition aiguë, des concentrations élevées de benzène entraînent une dépression du système nerveux central et du système respiratoire pouvant conduire au décès. Dans les formes légères, une excitation puis des troubles de la parole, des céphalées, des vertiges, des insomnies, des nausées, des paresthésies au niveau des membres inférieurs et supérieurs et une fatigue sont rapportés.

Effets chroniques non cancérogènes : l'atteinte de la moelle osseuse est un des premiers signes de la toxicité subchronique et chronique du benzène chez l'homme (pancytopénies, aplasie médullaire pouvant évoluer vers un syndrome myéloprolifératif). D'autres effets ont été décrits (effets musculosquelettiques, neurologiques ou oculaires). Concernant les effets reprotoxiques, les études menées en milieu professionnel suggèrent que le benzène induit une diminution de la fertilité féminine. Cependant, il est difficile de conclure en raison des incertitudes sur l'évaluation des expositions et en raison des limites concernant les données collectées. Des effets sur le développement ont été observés chez le rat (diminution du poids du fœtus) mais ils ont été peu étudiés chez l'homme.

Effets cancérogènes et génotoxiques : les études épidémiologiques en milieu professionnel ont clairement mis en évidence une relation causale entre l'exposition au benzène et l'apparition de leucémies aiguës non lymphocytaires, particulièrement la leucémie aiguë myéloïde. Concernant les autres hémopathies malignes, les études sont discordantes. Son action cancérogène pourrait être liée à ses propriétés génotoxiques et/ ou celles de ses métabolites.

Choix de Valeurs Guides de Qualité d'Air Intérieur

Plusieurs VGAI sont proposées pour des expositions aiguë, intermédiaire et chronique au benzène par inhalation. Les effets considérés pour le choix de ces VGAI sont les effets hématologiques non cancérogènes (cytopénies) et cancérogènes (leucémies).

- **Pour une exposition aiguë,** aucune VG n'est disponible. Deux VTR sont disponibles dans la littérature et répondent aux critères de qualité scientifique de la méthode de travail. Celle proposée par l'OEHHA considère un effet critique (effet sur le développement) qui n'a pas été suffisamment étudié chez l'Homme. C'est pourquoi la VTR de $29 \mu\text{g.m}^{-3}$ (0,009 ppm) applicable d'une journée à 14 jours proposée par l'ATSDR pour une exposition aiguë (lymphopénie) est retenue comme VGAI court terme française.

- **Pour une exposition intermédiaire,** aucune valeur guide n'est disponible et seule la VTR de $19 \mu\text{g.m}^{-3}$ applicable de deux semaines à un an établie par l'ATSDR a été recensée. Cette valeur est élaborée pour des effets hématologiques à partir d'une étude menée chez des rats. Cette étude expérimentale est de bonne qualité scientifique et la méthode d'élaboration de la VTR respecte les critères de la

méthode de travail. Ainsi, la VTR de $19 \mu\text{g.m}^{-3}$ est proposée comme VGAI intermédiaire française.

- **Pour une exposition chronique :**

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de considérer que la diminution des cellules sanguines est une condition nécessaire pour l'apparition des cancers observés. Dans ces conditions, pour les expositions chroniques, le groupe de travail a retenu plusieurs VGAI, tenant compte des effets hématologiques non cancérogènes d'une part et cancérogènes d'autre part.

Afin de protéger des effets non cancérogènes, l'analyse approfondie des VG et VTR montre qu'il existe deux VTR jugées de bonne qualité scientifique. Elles ont été élaborées par l'US EPA et l'ATSDR et ont été fixées respectivement à $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ et $9,7 \mu\text{g.m}^{-3}$. L'analyse des études sources a conduit à retenir préférentiellement la VTR de l'ATSDR pour plusieurs raisons : l'étude est plus puissante et les niveaux d'exposition étudiés plus faibles. Ainsi, il est proposé de fixer la VGAI à $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie de la VTR de l'ATSDR) pour des durées d'exposition supérieures à un an.

Afin de protéger des effets cancérogènes, l'Excès de Risque Unitaire (ERU) utilisé par l'OMS ($6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$) et l'ERU de l'US EPA (entre $2,2$ et $7,8.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$), fondés sur des données épidémiologiques humaines, ont été jugés de bonne qualité scientifique. Les connaissances actuelles ne permettant pas de déterminer précisément la relation dose-réponse du benzène pour des faibles concentrations, l'utilisation de deux types de modèles (linéaire et non linéaire), comme l'a fait l'OMS, paraît plus pertinente. La VGAI proposée s'appuie sur l'ERU de l'OMS de $6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$. En fonction des niveaux de risque choisis, la VGAI est de : i) $1,7 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour un excès de risque vie entière de 10^{-5} et ii) $0,17 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour un excès de risque vie entière de 10^{-6} .

Pour indication, une VGAI long terme de $1,7 \mu\text{g/m}^3$ peut être rapprochée de l'objectif de qualité de l'air de $2 \mu\text{g/m}^3$ (en moyenne annuelle), fondé sur l'ERU de l'OMS et le choix d'un excès de risque de 10^{-5} , proposé par le CSHPF (section des milieux de vie) en 1997 en France pour protéger la population des effets cancérogènes liés à des expositions chroniques au benzène.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » adopte le rapport d'expertise collective lors de sa séance du 27 mars 2008 et fait part de cette adoption à la direction générale de l'Afsset.

CONCLUSIONS DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

Les valeurs correspondant à différents types d'effets sur des durées d'exposition différentes suivantes sont proposées :

VGAI long terme :

- **$10 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) pour les effets chroniques non cancérogènes pour une durée d'exposition supérieure à un an.**

- $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) pour les effets chroniques cancérogènes et une durée d'exposition vie entière, correspondant à un excès de risque de 10^{-5} .
- $0,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) pour les effets chroniques cancérogènes et une durée d'exposition vie entière, correspondant à un excès de risque de 10^{-6} .

VGAI intermédiaire :

- $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) en moyenne sur un an pour les effets hématologiques non cancérogènes et afin de prendre en compte des effets cumulatifs du benzène.

VGAI court terme :

- $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie) en moyenne sur 14 jours pour les effets hématologiques non cancérogènes et afin de prendre en compte des effets cumulatifs du benzène.

L'ensemble des valeurs concernant les effets à seuil doit être respecté afin de protéger la santé humaine. Pour ce qui concerne les effets cancérogènes sans seuil, il appartient au décideur de fixer le niveau de risque acceptable et donc la valeur associée.

En outre, le CES attire l'attention sur la forte prévalence de l'exposition, qui peut conduire à un impact sanitaire à l'échelle collective non négligeable. De ce fait, il préconise la mise en application du principe «ALARA» (« aussi faible que raisonnablement possible »).

Enfin, le CES note que les VGAI proposées ne préjugent pas des modalités d'échantillonnage et de mesure à adopter pour en évaluer le respect dans les environnements intérieurs. En ce sens, le CES insiste sur la nécessité d'entreprendre rapidement des travaux visant à établir des protocoles de mesures appropriés destinés à accompagner les VGAI proposées et à en évaluer le respect.

Maisons-Alfort, le 27 mars 2008,

Au nom des experts du CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens »,



**Le président du CES,
Christian Elchegaray**

Abréviations

AASQA :	Associations Agréées pour la Surveillance de la Qualité de l'Air
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AFSSET :	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
AIRAQ :	Association de surveillance de la qualité de l'air en Aquitaine
Air Breitz :	Association de surveillance de la qualité de l'air en Bretagne
Air Normand :	Association de surveillance de la qualité de l'air en Normandie
ALARA :	As Low As Reasonably Achievable
ASPA :	Association de surveillance de la qualité de l'air en Alsace
Atmosf'Air Bourgogne :	Association de surveillance de la qualité de l'air en Bourgogne
ATSDR :	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAF :	« BioAccumulation Factor »: facteur de bioaccumulation
BMC :	Benchmark Concentration
BMCL :	Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMC
BTEX :	Benzène, Toluène, Éthylbenzène, Xylènes
BCF :	« BioConcentration Factor »: facteur de bioconcentration
CAPM :	Académie chinoise de Médecine Préventive
CDHS :	California Department of Health Service
CITEPA :	Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique
COMEAP :	Committee on the Medical Effects of Air Pollutants (Royaume-Uni)
CR:	Cancer risk (VTR du RIVM)
CSHPF:	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
CSTB :	Centre Scientifique et Technique du Bâtiment
CT :	Concentration Tolérable (VTR de Santé Canada)
CYP450 :	Cytochrome P450
DEP :	Débit Expiratoire de Pointe
DG SANCO :	Direction Générale « Santé et Protection des Consommateurs », Commission Européenne
EHC :	Environmental Health Criteria
EPAQS :	Expert Panel on Air Quality Standards (Royaume-Uni)
ERU :	Excès de risque unitaire
GerES :	German Environmental Survey
HEXPOC :	Human Exposure Characterization of chemical substances

IC :	Intervalle de confiance
IG (G, M, A) :	Immunoglobulines (G, M, A)
INRS :	Institut National de Recherche et de Sécurité
IPCS :	International Programme on Chemical Safety
IUR :	Inhalation unit risk
JRC :	Joint Research Center
LAP :	Leucocyte Alkaline Phosphatase
LCPP :	Laboratoire Central de la Préfecture de Police
LCSQA :	Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air
LHVP :	Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris
LOAEL :	Lowest Observed Adverse Effect Level (Dose/Concentration Minimale avec Effet Nocif Observé – D/CMENO)
mm Hg :	Millimètres de mercure (unité)
MPO :	Myélopéroxydases
MRL :	Minimal Risk Level : VTR de l'ATSDR
NCI :	National Cancer Institute (Etats-Unis)
NIOSH :	National Institute for Occupational Safety and Health (Etats-Unis)
NOAEL :	No Observed Adverse Effect Level (Dose/Concentration Sans Effet Nocif Observé – D/CSENO)
NSRL :	No Significant Risk Level (VTR de l'OEHHHA pour des effets substances cancérigènes)
OEHHHA :	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OQAI :	Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
ORAMIP :	Observatoire Régional de l'Air en Midi Pyrénées
ORL :	OtoRhinoLaryngologiques
OSHA :	Occupational Safety and Health Administration (Etats-Unis)
Pa :	Pascal (unité)
PBPK :	Physiologically Based- Pharmacokinetic (modèle pharmacocinétique physiologique)
PNSE :	Plan National Santé Environnement
QAI :	Qualité de l'Air Intérieur
REL :	Reference Exposure Level : VTR voie respiratoire de l'OEHHHA
RIVM :	National Institute for Public Health and the Environment (Netherlands)
RfC :	Reference Concentration : VTR de l'US EPA

RR :	Risque relatif
SBS :	Sick Building Syndrome (syndrome des bâtiments malsains)
SMR :	Standard Mortality Ratio
STEL :	Short Term Exposure Limit
TC _{0,05} :	Tumorigenic Concentration 5 % : VTR de Santé Canada spécifique aux effets cancérogènes par voie respiratoire
UF :	Uncertainty factor : facteur d'incertitude
US EPA :	United States Environmental Protection Agency
VG :	Valeur Guide
VGAI :	Valeur Guide de qualité d'Air Intérieur
VGM :	Volume Globulaire Moyen
VLE :	Valeur limite d'exposition professionnelle court-terme
VTR :	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau I : Emissions de benzène dans l'air en France métropolitaine en 2004 (CITEPA, 2006) ____	24
Tableau II : Concentrations maximales observées sur deux semaines pour différentes zones habitées à proximité de sites industriels (Tiré de : Airnormand 2007) _____	30
Tableau III : Ratio intérieur/extérieur des concentrations en benzène, données OQAI. _____	31
Tableau IV: Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions chroniques de l'homme au benzène (études professionnelles) et pour les effets non cancérogènes. _____	39
Tableau V : Synthèse des SMR et des RR identifiés dans la littérature pour des expositions chroniques de l'homme au benzène (études professionnelles et environnementales) pour les effets cancérogènes. _____	47
Tableau VI : Valeurs Guides du benzène pour des expositions par inhalation _____	51
Tableau VII : Autres Valeurs Guides du benzène pour des expositions par inhalation (valeurs dont l'élaboration n'a pu être documentée et/ou impliquant des critères autres que sanitaires) ____	53
Tableau VIII : Diminution du nombre de cellules sanguines chez les travailleurs exposés au benzène dans 2 usines à Tianjin (Chine) (de Lan <i>et al.</i> , 2004). _____	57
Tableau IX : Valeurs toxicologiques de référence du benzène pour des expositions par inhalation pour des effets non cancérogènes (VTR à seuil) _____	60
Tableau X : Valeurs toxicologiques de référence du benzène pour des expositions par inhalation pour des effets cancérogènes (VTR sans seuil) _____	61
Tableau XI : Comparaison des trois VTR chroniques respiratoires de l'OEHHA, l'US EPA et de l'ATSDR pour le benzène _____	66
Tableau XII : % de logements (intérieur, garage) dépassant, à l'échelle nationale, les différentes valeurs guides proposées (Source : OQAI) _____	72

Liste des figures

Figure 1 : Concentrations intérieures dans les résidences principales de France métropolitaine ____	25
Figure 2 : Concentrations intérieures en benzène mesurées dans les garages attenants lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI _____	26
Figure 3 : Concentrations extérieures en benzène mesurées lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI _____	30
Figure 4 : Métabolisme du benzène, Issu de ATSDR, 2007 ; adapté de Nebert et al. 2002, Ross 2000. _____	34

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1. Contexte

Jusqu'à récemment, la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments ne faisait pas partie des préoccupations sanitaires majeures en France, comme l'est la qualité de l'air extérieur. Pourtant, chaque individu passe en moyenne, en climat tempéré, 85 % de son temps dans des environnements clos dont une majorité de ce temps dans l'habitat. L'environnement intérieur offre une grande diversité de situations de pollutions par de nombreux agents physiques et contaminants chimiques ou microbiologiques, liés aux bâtiments, aux équipements, à l'environnement extérieur immédiat et aux activités des occupants. Les pollutions observées peuvent avoir des conséquences importantes sur l'état de santé des individus même si elles ne sont pas toutes quantifiables avec précision et s'il est souvent difficile de s'accorder sur la part des déterminants génétiques, sociaux et environnementaux dans l'apparition et le développement des pathologies observées : irritations, maladies allergiques, pathologies broncho-pulmonaires, intoxications aiguës, cancers, syndrome des bâtiments malsains (SBS), *etc.*

Depuis quelques années, une attention croissante est portée à ce sujet, avec en particulier la création par les pouvoirs publics, en 2001, de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) dont la vocation est de dresser un état des lieux des expositions aux polluants de l'air dans les lieux de vie intérieurs et d'en identifier les déterminants, afin d'apporter les informations pour l'évaluation et la gestion des risques sanitaires associés. Les données collectées ont confirmé **la nécessité de disposer, au niveau national, de valeurs de référence** permettant de situer les niveaux de concentrations mesurés dans les environnements clos et d'instaurer des mesures de réduction des émissions proportionnées notamment au risque potentiel encouru. Par ailleurs, le manque de niveaux de référence pour la qualité de l'air intérieur limite le développement de référentiels utiles pour la qualification, en termes sanitaires, des émissions de composés par les produits de construction, de décoration ou d'usage courant. Ces éléments manquent également pour la conception de protocoles en vue de la spécification de bâtiments à Haute Qualité Environnementale.

A l'échelle internationale, des valeurs de recommandations sont proposées dans certains pays et par quelques organismes reconnus, parmi lesquelles les valeurs guides pour la qualité de l'air de l'OMS¹ et plus récemment celles issues du projet européen INDEX² financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO). Le projet INDEX avait pour but d'élaborer pour 2005 une liste de polluants chimiques prioritaires des environnements intérieurs susceptibles d'être réglementés dans le futur et de proposer des valeurs guides de qualité d'air intérieur.

¹ Air quality guidelines for Europe, second edition. European series n°91, 2000.

² Critical Appraisal of the Setting and Implementation on Indoor Exposure Limits in European Union. The Index Project. Final Report. January, 2005. European Commission.

En France, une volonté d'approfondissement des connaissances dans ce domaine est demandée dans le cadre du Plan National Santé Environnement (PNSE, 2004-2008). En effet, l'une des douze actions prioritaires visant à répondre à l'un des trois objectifs majeurs du plan, « garantir un air et une eau de bonne qualité », est de « mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur »³.

1.2. Objet de la saisine

Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset) s'est autosaisie en 2004. L'Agence a ainsi mis en place un groupe de travail co-piloté avec le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) sous l'égide de son Comité d'experts spécialisés « évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 16 décembre 2005 **afin d'élaborer des valeurs guides pour la qualité de l'air intérieur en France, fondées sur des critères sanitaires**.

Les travaux du groupe ont permis la rédaction d'un rapport répondant aux différentes interrogations relatives à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur : pourquoi, dans quel contexte, pour quels polluants et comment ? (AFSSET 2007b). En s'appuyant sur les conclusions de cette expertise, le groupe de travail a procédé à l'examen plus particulier du **benzène**. L'analyse détaillée de ses propriétés toxicologiques et des valeurs de référence disponibles (Valeurs guides (VG) et Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR)) ont permis de conclure sur la possibilité de fixer des VGAI pour le benzène.

1.3. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté le groupe de travail « VGAI » pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires, intégrant des représentants d'établissement pour le groupe de travail

³ Action 14 : Mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur et renforcer la réglementation

Les concentrations de polluants dans l'air intérieur peuvent être plus importantes que dans l'air extérieur. Le renforcement et l'extension des activités menées par l'observatoire de la qualité de l'air intérieur permettront d'évaluer l'exposition de la population aux polluants de l'air dans les environnements intérieurs (habitat individuel, lieux publics, écoles, bureaux, etc.) et d'en identifier les principales sources en vue d'élaborer, à mi-parcours du plan, des mesures de prévention et de réduction des risques sanitaires. A partir de ces travaux, des indices de qualité d'air intérieur seront développés, pouvant ensuite donner lieu à des recommandations. Enfin les conditions de création, par exemple à la Cité des Sciences, d'un espace de démonstration dédié au bâtiment et à la qualité de l'air intérieur seront étudiées.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

2 Introduction

L'objet de ce document est de proposer des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) pour le benzène. Conformément à la méthode adoptée par le groupe⁴, la VGAI est définie pour protéger la population générale des effets néfastes sur la santé de polluants rencontrés plus spécifiquement dans les environnements intérieurs (logements, écoles, bureaux...à l'exclusion des locaux à pollution spécifique). Elle est construite exclusivement selon des critères sanitaires pour protéger des effets du benzène par voie aérienne (synthèses bibliographiques des données toxicologiques les plus récentes, VG sanitaires et VTR existantes).

Le document est présenté en deux parties de la manière suivante :

La 1^{ère} partie regroupe les principaux éléments permettant de caractériser la substance en renseignant notamment les items suivants :

- identification de la substance (chapitre 3.1)
- propriétés physico-chimiques (chapitre 3.2)
- sources d'émission potentielles, naturelles comme anthropiques (chapitre 3.3)
- données de concentrations et d'expositions mesurées dans les différents lieux de vie (chapitre 3.4)

La 2^{ème} partie regroupe l'ensemble des données toxicologiques utiles au choix de VGAI pour le benzène. Cette synthèse est conduite en trois grandes étapes :

- analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et sur les effets pouvant être engendrés chez l'homme par la substance (chapitre 4) ;
- collecte des différentes VG de qualité d'air et VTR existantes, synthèse des études sources et méthode de construction de la valeur (chapitre 5) ;
- étude critique des valeurs sanitaires de référence (VG et VTR) jugées pertinentes par les experts du groupe de travail. Cette partie constitue la valeur ajoutée de l'expertise menée dans le cadre du groupe de travail car elle permet de renseigner le lecteur sur les éléments et critères de choix ayant conduit à la proposition de VGAI française (chapitre 6).

L'élaboration de cette fiche repose sur la consultation des synthèses publiées par des organismes internationaux jusqu'en décembre 2006. A noter que le profil toxicologique de l'ATSDR, disponible sous forme de draft en 2006, a été publié dans sa version finale en septembre 2007. Le groupe de travail a donc vérifié que les éléments issus de ce profil n'avaient pas été changés entre les deux versions.

⁴ Rapport Afsset : « Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur : document cadre et éléments méthodologiques » (AFSSET 2007a)

3 Informations générales

3.1 Identification de la substance

Numéro CAS	71-43-2
Nom	Benzène
Synonymes	Fr : benzole ; En : Benzene, benzol, bicarburet of hydrogen
Formule brute	C ₆ H ₆
Formule développée	

3.2 Propriétés physico-chimiques

Forme physique	Liquide clair à odeur douce et sucrée
Poids moléculaire	78,11 g.mol ⁻¹
Point d'ébullition à pression normale	80,1 °C
Point de fusion	5,5 °C
Pression de vapeur	10 032 Pa à 20 °C et 12 875 Pa à 25 °C
Densité	Vapeur : 2,7 ; Liquide = 0,879 à 20°C
Facteurs de conversion	1 ppm = 3,25 mg.m ⁻³ ; 1 mg.m ⁻³ = 0,31 ppm (dans l'air à 20 °C)
Solubilité	Le benzène est relativement soluble dans l'eau (1 830 mg.L ⁻¹ à 25°C) ; miscible dans la plupart des solvants organiques.
LogKow ⁵	2,13
Koc ⁶	60 L.kg ⁻¹
BCF ⁷	Entre 1,1 et 20 L.kg ⁻¹
BAF ⁸	ND*
Point d'éclair	-11 °C

⁵ *LogKow* : logarithme du coefficient de partage octanol-eau. Il correspond au ratio entre la concentration de substance dans l'octanol et celle dans l'eau à l'équilibre. Il est corrélé à la solubilité dans l'eau, et reflète indirectement les potentiels de bioconcentration et de bioaccumulation.

⁶ *Koc* : Coefficient d'adsorption sur la matière organique. C'est le ratio entre la quantité de substance adsorbée par le sol par unité de poids de carbone organique et la concentration de la substance en solution, à l'équilibre. Il reflète la mobilité de la substance dans les sols.

⁷ *Bioconcentration factor* : facteur de bioconcentration, c'est le rapport entre la concentration de la substance dans un organisme aquatique et sa concentration dans l'eau. Il exprime l'accumulation de la substance dans un organisme aquatique, c'est-à-dire la capacité qu'a un organisme (en particulier aquatique) d'extraire et concentrer les substances de l'environnement qui l'entoure (eau).

⁸ *Bioaccumulation factor* : Facteur de bioaccumulation. La bioaccumulation est la capacité qu'a un organisme (généralement aquatique) d'extraire et concentrer les substances, à la fois directement à partir de l'environnement qui l'entoure (bioconcentration), mais aussi indirectement à partir de la nourriture.

Température d'auto-inflammation	497 °C
Limites d'explosivité dans l'air	Inférieure : 1,4 % ; Supérieure : 8 %

3.3 Sources d'émission

Les sources d'émission de benzène dans l'environnement sont principalement anthropiques (IFEN, 2002) et liées à des processus de combustion.

3.3.1 Sources liées au milieu intérieur (hors milieu professionnel à pollution spécifique)

A l'intérieur des locaux, la fumée de tabac et les processus de combustion sont des sources connues d'émission de benzène. Les matériaux de construction et d'ameublement, ainsi que les produits de bricolage et d'entretien sont également des sources potentielles de benzène.

3.3.2 Sources liées au milieu extérieur

En France, les émissions annuelles de benzène dans l'atmosphère sont quantifiées par le Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique (CITEPA)⁹. Les quantités rejetées en 2004, dernière année de l'inventaire, figurent dans le Tableau I (CITEPA, 2006). Elles mettent en évidence que les principaux contributeurs aux rejets atmosphériques de benzène sont le secteur résidentiel / tertiaire (à hauteur de 63 % en 2004) et celui des transports (29 % des émissions nationales en 2004). Selon le CITEPA, les émissions atmosphériques de benzène sont en baisse : une baisse de 17 % a été observée entre 1999 et 2002.

Tableau I : Emissions de benzène dans l'air en France métropolitaine en 2004 (CITEPA, 2006)

Transformation d'énergie	1 458 tonnes
Industrie manufacturière ⁽¹⁾	1 033 tonnes
Résidentiel / tertiaire	28 616 tonnes
Agriculture / Sylviculture	1 031 tonnes
Transports (routier et autres) ⁽²⁾	13 358 tonnes
TOTAL	45 496 tonnes

(1) D'après l'inventaire européen EPER¹⁰ (*European Pollutant Emission Register*), l'industrie chimique, le raffinage et les aciéries sont les principaux contributeurs industriels. Dans l'industrie chimique, le benzène est un agent d'extraction des parfums et un intermédiaire de synthèse pour la fabrication d'une très large gamme de produits organiques (plastiques, fibres synthétiques, caoutchouc de synthèse, solvants, pesticides, colorants, détergents, explosifs, médicaments...).

(2) Les émissions de benzène liées au transport sont principalement associées aux carburants pétroliers (IFEN, 2002) et sont ainsi liées à l'évaporation lors du stockage et de la distribution des carburants ; aux gaz d'échappement des véhicules ; à l'évaporation à partir des réservoirs des véhicules.

⁹ <http://www.citepa.org>

¹⁰ <http://eper.ec.europa.eu/eper/>

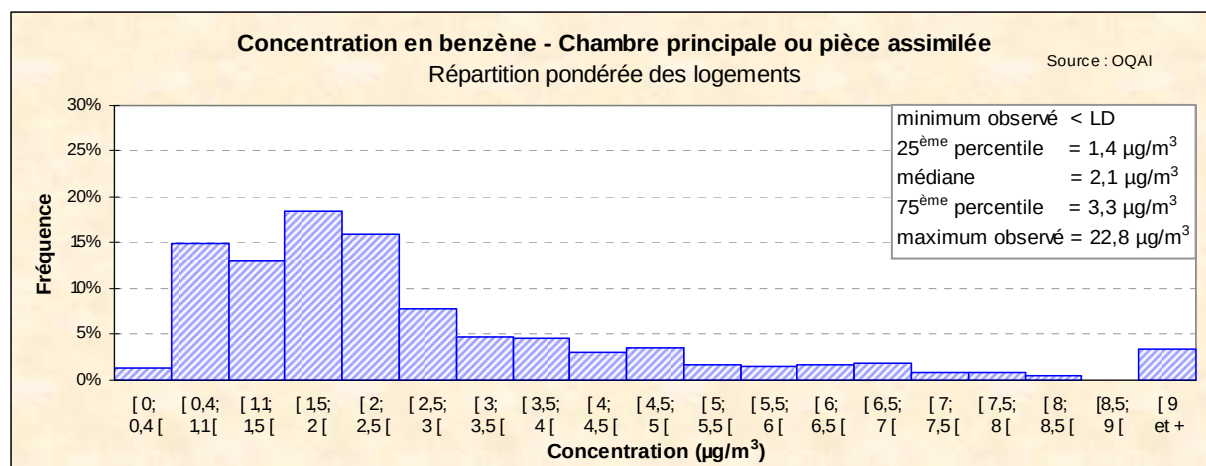
3.4 Données de concentrations dans l'air

3.4.1 Concentrations dans l'air intérieur

3.4.1.1 Concentrations dans l'habitat

En France, comme dans les autres pays, les concentrations intérieures en benzène dans les logements sont relativement bien documentées. Seules les données de l'OQAI sont rapportées ci-après puisqu'elles sont représentatives de l'ensemble des résidences principales de France métropolitaine. Les mesures effectuées dans 541 logements et 139 garages attenants réalisées par l'OQAI de 2003 à 2005 (prélèvements passifs d'une durée de 7 jours) ont en effet été extrapolées à l'ensemble des résidences françaises (la pondération est permise par la connaissance de plusieurs variables communes sur l'échantillon de l'OQAI d'une part, et sur l'ensemble des résidences d'autre part). La médiane des concentrations en benzène dans la chambre principale (ou pièce assimilée) est égale à **2,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** (IC 95 % [1,9 ; 2,2]).

Les Figure 1 et Figure 2 rapportent les distributions des concentrations retrouvées dans les logements français (chambre principale ou pièce assimilée) et dans les garages attenants lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI. La répartition pondérée correspond aux résultats sur l'échantillon redressé.



Limites et incertitudes de mesure

Limite de détection LD : 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$; Limite de quantification LQ : 1,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Incertitudes : (1,1 $\pm$ 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) ; (2,1 $\pm$ 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) ; (5,7 $\pm$ 1,3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) ; (22,0 $\pm$ 4,6 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)

Figure 1 : Concentrations intérieures dans les résidences principales de France métropolitaine

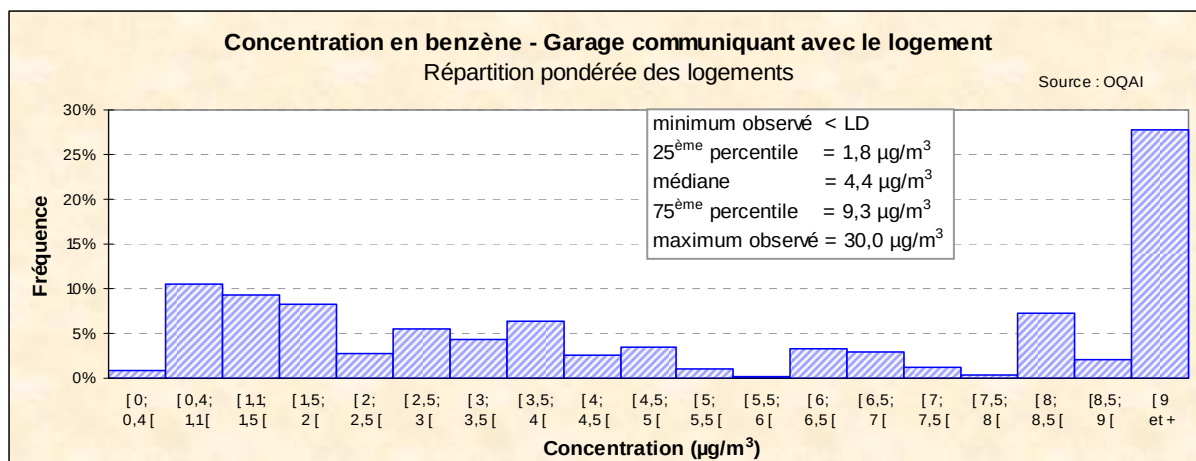


Figure 2 : Concentrations intérieures en benzène mesurées dans les garages attenants lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI

3.4.1.2 Concentrations dans les écoles et crèches

Dans le cadre de la campagne pilote de l'OQAI, 9 écoles de 3 régions françaises (Alsace, Provence-Alpes Côte d'Azur et Nord-Pas de Calais) ont été investiguées en 2001 (OQAI, 2002). Dans toutes ces écoles (1 prélèvement par école), les concentrations intérieures mesurées par capteurs passifs (sur une durée de 7 jours) étaient **inférieures à 2 µg.m⁻³**.

Dans le cadre d'un partenariat avec la DRASS Ile-de-France, le Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP) a mesuré les concentrations en benzène par capteurs passifs (sur une durée de 4 jours), en période hivernale (hivers 1999-2000 et 2000-2001), puis en période estivale (étés 2000 et 2001) dans 50 crèches collectives de la région Ile-de-France (sur un total de 218) (Domsic, 2001). Une seconde campagne a été conduite durant l'hiver 2001-2002 et l'été 2002 et a permis la mesure du benzène dans 15 autres crèches parisiennes selon le même protocole (Domsic, 2002). Les médianes des concentrations dans la salle des enfants étaient de **1,9 µg.m⁻³** pendant la première campagne (n = 114 ; min. = 0,9 µg.m⁻³, max. = 7,7 µg.m⁻³) et de **2,2 µg.m⁻³** pendant la seconde campagne (n = 41 ; min. = 1,1 µg.m⁻³, max. = 5,0 µg.m⁻³).

3.4.1.3 Concentrations dans les bureaux

Une évaluation de l'exposition aux BTEX au sein d'une population du secteur tertiaire d'une direction de la Mairie de Paris a été menée en 2000-2001 par le LHVP et l'Université de pharmacie de Paris V (Dusséaux, 2001). Outre la mesure de l'exposition personnelle, des mesurages dans les principaux lieux de vie fréquentés par les sujets de l'étude ont été réalisés, incluant les bureaux. Ces mesures environnementales ont été réalisées grâce à des prélèvements actifs pendant la période de présence du sujet. La médiane des concentrations intérieures en benzène dans 93 bureaux (1 mesure par bureau) était de **3 µg.m⁻³** (moyenne sur 8 heures *a priori* ; min. = 0,5 µg.m⁻³, max. = 2,6 µg.m⁻³).

L'Association agréée de surveillance de la qualité de l'air en Alsace a conduit des mesures de BTEX (échantillonnage passif, tubes exposés 15 jours) dans les bureaux de sept mairies de l'agglomération de Mulhouse (ASPA, 2005). Deux mesures ont été réalisées par bureau (1 bureau par mairie). La moyenne des concentrations en benzène était égale à **2 µg.m⁻³** (min. = 0,9 µg.m⁻³, max. = 4,0 µg.m⁻³).

3.4.1.4 Concentrations dans les locaux accueillant du public

Le Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP) a mesuré les concentrations en benzène au moyen de capteurs passifs (exposés 6 jours) dans 13 gymnases parisiens bénéficiant d'une ventilation mécanique, entre juin 2002 et juin 2003 (Le Moullec, 2004). Une concentration moyenne de **2,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$** a été mesurée (1 à 2 mesures par gymnase, soit un total de 17 points de mesures intérieures ; min. < LD, max. = 3,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$).

L'Association agréée de surveillance de la qualité de l'air en Bourgogne, Atmosf'Air, a mesuré au moyen de capteurs passifs exposés 1 semaine, les concentrations en benzène dans un cinéma (1 mesure en été : **0,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$** et 1 mesure en hiver : **1,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$**) et des salles de sport (fitness et musculation ; 2 mesures en été et 1 mesure en hiver ; min. = **0,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$** et max. = **1,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$**) (Atmosf'Air Bourgogne, 2003).

L'Association agréée de surveillance de la qualité de l'air en Alsace, ASPA, a conduit deux mesures de BTEX (échantillonnage passif, tubes exposés 15 jours) dans un cinéma multiplexe de Mulhouse (ASPA, 2005). Les concentrations en benzène étaient égales à **2,0 $\mu\text{g.m}^{-3}$** et **2,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$** .

3.4.1.5 Concentrations dans les transports

Depuis le 1^{er} janvier 2000, en application de la directive européenne 98/70/CE, la teneur en benzène des carburants est inférieure à 1 % en volume. Compte tenu de cette évolution, seules les données les plus récentes sont rapportées ci-après, car elles sont considérées comme les plus représentatives de la situation actuelle.

3.4.1.5.1 Habitacles de véhicules en circulation

En France, l'Association agréée de surveillance de la qualité de l'air en Bourgogne, Atmosf'Air, a réalisé deux mesures dans une voiture, par échantillonnage passif sur une semaine, en été (concentration mesurée de **1,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$**), puis en hiver (concentration mesurée de **3,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$**) (Atmosf'Air Bourgogne, 2003).

Plus récemment, AIRPARIF a réalisé des mesures de benzène au moyen de tubes passifs disposés sur la banquette arrière de 9 voitures ayant effectué un trajet identique à Paris et en proche banlieue, un dimanche puis un lundi (Airparif, 2007). Les niveaux moyens mesurés à l'intérieur de l'habitacle lors de ces deux journées étaient compris entre **8** et **21 $\mu\text{g.m}^{-3}$** pour l'ensemble des véhicules. A l'arrêt, les niveaux moyens de benzène mesurés à l'intérieur des voitures pendant une nuit étaient compris entre **1,4** et **11,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$** .

3.4.1.5.2 Métro

L'Association agréée de surveillance de la qualité de l'air en Bretagne, Air Breizh, a mesuré les concentrations en benzène dans le métro de Rennes (Air Breizh, 2005). Les mesures ont été réalisées par échantillonnage passif (4 prélèvements par point de mesure pour chaque période) durant une campagne d'été (juillet-août 2004) et une campagne d'hiver (janvier-février 2005). La moyenne des concentrations toutes saisons confondues était de : **1,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$** dans les stations (4 stations : min. = 0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$, max. = 2,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$) ; **1,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$** dans les tunnels (2 tunnels ; min. = 0,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$, max. = 2,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$) ; et **1 $\mu\text{g.m}^{-3}$** dans les rames (2 rames ; min. = 0,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$, max. = 2,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$).

L'observatoire régional de l'air en Midi-Pyrénées (ORAMIP) a mené en 2004 (campagne estivale) et 2005 (campagne hivernale) une première étude de la qualité de l'air dans le métro de Toulouse (rames, stations et locaux techniques) (ORAMIP, 2005). Les concentrations quart-horaires dans les rames étaient toutes inférieures à **2 $\mu\text{g.m}^{-3}$** . Dans les stations, les concentrations (moyennes sur 15 jours) s'échelonnaient de **0,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$** à **4,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$** (nombre de points de mesure, ainsi que valeurs min et max des concentrations non fournis).

3.4.1.5.3 Halls de gares

L'Association agréée de surveillance de la qualité de l'air ATMO Nord-Pas de Calais a réalisé entre le 15 novembre 2005 et le 15 janvier 2006 des mesures de la qualité de l'air dans les halls des gares lilloises. Les mesures de benzène en 8 points (5 à Lille Flandres et 3 à Lille Europe) par capteurs passifs (exposés 8 fois pendant une semaine en chaque point) fournissent une concentration moyenne de **2,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$** (min. = 1,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$, max. = 4,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$) (ATMO NPC, 2006).

3.4.1.5.4 Halls d'aéroports

Des campagnes de mesures de qualité de l'air à l'intérieur des halls d'aéroports ont été réalisées par les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air des régions Aquitaine AIRAQ et Provence-Alpes-Côte-D'azur QUALITAIR. Les mesures de benzène ont été conduites par échantillonnage passif (tubes exposés 15 jours).

Concernant l'aérogare de Bordeaux, deux campagnes ont été menées entre le 23 novembre 2004 et le 6 janvier 2005 sur 11 points de mesures (2 mesures par point, sauf en 1 point où un seul prélèvement a été réalisé, soit un total de 21 mesures). La moyenne des concentrations dans cette étude est égale à **2,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$** (min. = 1,6 ; max. = 3,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$) (AIRAQ, 2005).

Sur l'aérogare de Nice, 9 campagnes de mesures ont été effectuées entre 2001 et 2003 sur 6 sites intérieurs. Les résultats sont présentés selon les périodes estivale et hivernale. Les concentrations moyennes sont de **3 $\mu\text{g.m}^{-3}$** en hiver 2001-2002 (min = 1,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$, max. = 3,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$), de **1,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$** en été 2002 (min = 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$, max. = 2,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$) et de **2,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$** en hiver 2003 (min = 1,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$, max. = 2,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$) (QUALITAIR, 2006)

3.4.1.6 Concentrations dans les parcs de stationnement couverts

Dans le cadre d'une saisine de l'Afsset relative aux parcs de stationnement couverts, le LCPP a procédé à des mesures de benzène dans 3 parkings souterrains de la ville de Paris (voitures particulières exclusivement) (AFSSET, 2007a). Les prélèvements actifs sur des tubes Carbotrap pendant 30 minutes et des tubes de charbon actif pendant 8 heures, fournissent respectivement des concentrations de 11 $\mu\text{g.m}^{-3}$ à 91 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (10 mesures ; moyenne arithmétique à **51 $\mu\text{g.m}^{-3}$**) pour 30 minutes et de 27 $\mu\text{g.m}^{-3}$ à 58 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (6 mesures ; moyenne arithmétique à **43 $\mu\text{g.m}^{-3}$**) pour 8 heures.

Dans les mêmes parkings parisiens, les prélèvements par tubes passifs exposés une semaine donnent des concentrations allant de 8,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ à 63 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (9 tubes ; moyenne arithmétique à **33 $\mu\text{g.m}^{-3}$**).

3.4.2 Concentrations dans l'air extérieur

Un bilan des mesures de benzène réalisées dans l'air ambiant par les Associations agréées pour la surveillance de la qualité de l'air (AASQA) a été réalisé en 2005 dans le cadre des travaux du Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA, 2005). Cet état des lieux rapporte les éléments suivants :

- pour des sites péri-urbains et ruraux, les concentrations moyennes sont proches de **1 $\mu\text{g.m}^{-3}$** , avec un maximum proche de 4 $\mu\text{g.m}^{-3}$;
- pour des sites urbains, les concentrations moyennes vont de **1 à 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$** avec un maximum proche de 6 $\mu\text{g.m}^{-3}$;
- pour des sites « trafic » (à proximité d'une voie de circulation), les concentrations moyennes vont de **1,5 à 6,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$** avec un maximum à 9,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$;

- pour des sites industriels, les concentrations moyennes sont de **2 $\mu\text{g.m}^{-3}$** avec un maximum à 7,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (peu de données existent pour cette catégorie) ;
- pour quelques mesures réalisées à proximité de stations-service, les teneurs relevées vont de 1,8 à 5,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

Au niveau des stations-service, une étude a été menée en 2005 par les compagnies pétrolières et la grande distribution sur les concentrations de benzène mesurées dans l'air ambiant en périphérie de stations-service à la demande du ministère chargé de l'écologie. Les concentrations en benzène mesurées en limite de propriété traduisent le niveau de concentration maximum auquel peut être exposé le voisinage du fait de la station-service. Les valeurs mesurées sont en moyenne de **1,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$** (max. = 2,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$) hors agglomération, **2,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$** (max. = 4,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$) pour les stations urbaines et **8,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$** (max. = 30,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$) pour les stations confinées/sous immeuble. (UFIP, 2006).

Plusieurs campagnes de mesures à proximité de zones aéroportuaires de France ont été effectuées par les AASQA à la demande des gestionnaires d'aéroports et/ou des pouvoirs publics. Les résultats des campagnes réalisées sur les aéroports de Paris-Charles-De-Gaulle, Orly, Toulouse-Blagnac, Bordeaux-Mérignac, Lyon-Saint-Exupéry, Nice et Strasbourg-Entzheim sont présentés dans le rapport du CSHPF (section des milieux de vie) « Qualité de l'air et aéroports » (CSHPF, 2007). Ces études montrent que les concentrations maximales en benzène observées sur deux semaines s'échelonnent de 1,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$ à Toulouse à 4 $\mu\text{g.m}^{-3}$ à Strasbourg. Des valeurs plus élevées ont été mesurées à Nice, 4,4 et 6,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$, lors des deux campagnes hivernales sur les sites de mesure situés à proximité de la circulation automobile.

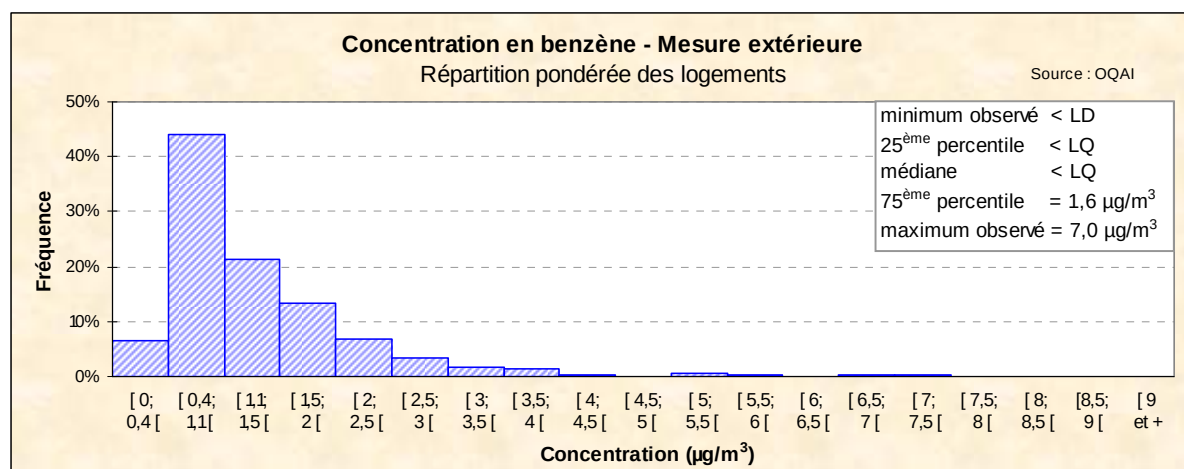
Enfin, concernant les mesures de benzène réalisées en zone habitée à proximité de sites industriels émetteurs, l'AASQA Airnormand a publié récemment une campagne de mesure de benzène à proximité de la zone industrielle de Port-Jérôme, en Seine-Maritime. La campagne a été réalisée sur 6 périodes de mesures bi-hebdomadaires du 19 janvier au 13 avril 2007. La moyenne des teneurs relevées est de 2,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane à 1,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$, min-max : 0,9 -18,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$). Le site le plus exposé en zone habitée enregistrait des moyennes de concentrations en benzène supérieures à celles des trois stations de mesures permanentes d'Airnormand (Airnormand, 2007). Cette même étude rapporte les concentrations maximales observées en moyenne sur deux semaines pour différentes études françaises où des mesures ont été réalisées en zone habitées à proximité de sites industriels émetteurs en périodes hivernales (Tableau II).

Tableau II : Concentrations maximales observées sur deux semaines pour différentes zones habitées à proximité de sites industriels (Tiré de : Airnormand 2007)

Secteur concerné	Concentrations en benzène en $\mu\text{g.m}^{-3}$
Secteur habité autour de la zone pétrochimique de Donges (nov-déc 2005)	1,7
Secteur habité autour de la zone pétrochimique de Feyzin (jan-mars 2006)	7,4
Secteur habité autour de la zone pétrochimique du Havre (jan-mars 2006)	5,1 – 5,7
Secteur habité autour de la zone pétrochimique de Berre L'étang (jan-mars 2002)	10,9
Secteur habité autour de la zone pétrochimique de Martigues (jan-mars 2002)	4,1
Secteur habité autour de la raffinerie Esso et du terminal pétrolier de Fos sur Mer (jan-fév 2005)	1,2

D'après le bilan annuel de la qualité de l'air réalisé en 2005 par le ministère de l'écologie et du développement durable¹¹, entre 1999 et 2005, les concentrations annuelles en benzène en fond urbain sont restées relativement stables, tandis qu'elles ont diminué en proximité de zones industrielles et pour les stations « trafic ».

D'après l'OQAI (Figure 3), la médiane des concentrations mesurées en extérieur lors de la campagne nationale « Logements » de 2003 à 2005 (capteurs passifs) est inférieure à la limite de quantification ; le **percentile 75 est égal à $1,6 \mu\text{g.m}^{-3}$** (IC 95 % = [1,4 ; 1,7]).



Limite de détection (LD) = $0,4 \mu\text{g.m}^{-3}$; Limite de quantification (LQ) = $1,1 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Figure 3 : Concentrations extérieures en benzène mesurées lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI

3.4.3 Ratio des concentrations intérieur / extérieur

Le Tableau III présente les ratios entre les concentrations de benzène intérieures et extérieures pour les logements français métropolitains, mesurées lors de la campagne nationale de l'OQAI entre 2003 et 2005. D'une manière générale, les niveaux mesurés à

¹¹ <http://www.ecologie.gouv.fr>

l'intérieur dépendent en partie de la contamination à l'extérieur, qui peut localement être importante.

Ces données confirment cependant que l'air intérieur contribue de manière importante à l'exposition respiratoire de la population générale, compte tenu des niveaux mais surtout des temps associés à l'exposition en air intérieur.

Tableau III : Ratio intérieur/extérieur des concentrations en benzène, données OQAI.

Nombre de logements pris en compte pour le calcul du ratio	Effectif national représenté	% de logements pour lesquels $C_{int} < LQ^*$ $C_{ext} < LQ$	% de logements pour lesquels $C_{int} < LQ$ $C_{ext} \geq LQ$	% de logements pour lesquels $C_{int} \geq LQ$ $C_{ext} < LQ$	Répartition pondérée des logements (%) pour lesquels $C_{int} > LQ$ et $C_{ext} \geq LQ$ en fonction de la valeur du ratio C_{int} / C_{ext}			
					] 0 ; 1 [	[1 ; 5 [	[5 ; 50 [	> 50
504	21 418 890	14,5	1,5	35,3	6,2	40,7	1,8	0,0

*LQ = 1,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$

3.5 Contribution relative des différents milieux aériens dans l'exposition globale par voie respiratoire

Une étude réalisée de janvier 2000 à juin 2001 auprès d'une centaine d'adultes franciliens travaillant dans le secteur tertiaire d'une direction de la Mairie de Paris a permis d'évaluer les parts contributives des différents environnements intérieurs à l'exposition par inhalation au benzène (LHVP, 2001). Chez cette population, l'exposition au benzène est attribuable à 50 % au domicile, à 32 % au lieu de travail et à 18 % aux déplacements domicile-travail ; ces lieux représentent un total de 96 % de l'exposition au benzène par inhalation.

Le rapport de la Commission européenne HEXPOC, reprenant les travaux européens du projet EXPOLIS (étude européenne multicentrique sur l'exposition aux polluants atmosphériques urbains), fournit les parts contributives suivantes pour l'exposition par inhalation de la population générale : air intérieur, maison, lieu de travail et autres, transports exclus, 80 % ; air intérieur dans les transports, 10 % et air extérieur, 10 % (European Commission, 2005a).

4 Synthèse des données toxicologiques

Les études menées chez l'homme sont nombreuses et bien détaillées. Ainsi, pour la plupart des chapitres présentés ci-dessous, seules les données humaines ont été décrites et considérées, à l'exception des trois sections suivantes : 'Mécanisme d'action', 'Toxicité pour la reproduction' et 'Génotoxicité', pour lesquelles les données animales ont été également indiquées.

4.1 Toxicocinétique

En population générale, la voie d'exposition majeure pour le benzène est l'**inhalation**. Le benzène est rapidement absorbé après une exposition par inhalation. Chez l'homme, deux études indiquent que 50 % de la quantité de benzène inhalée sont absorbés (Nomiya et al. 1974a ; Pekari *et al.* 1992). Dans une autre étude menée chez 23 sujets, exposés par inhalation à 47 et 110 ppm de benzène pendant 3 à 4 heures, le taux d'absorption, mesuré dans les 5 premières minutes après l'exposition, est compris entre 70 et 80 %. Après une heure d'exposition, le taux d'absorption diminue : il est compris entre 20 et 60 % (Srbova *et al.* 1950). Les études réalisées chez les fumeurs appuient le fait que l'absorption du benzène est importante. Par exemple, une étude a montré que la concentration en benzène dans le sang des fumeurs (14 fumeurs) était significativement plus importante (médiane 493 ng.L⁻¹) que celle présente dans le sang des individus non fumeurs (13 non fumeurs - médiane 190 ng.L⁻¹) (Hajimiragha *et al.* 1989).

Le benzène est ensuite distribué dans l'ensemble du corps et s'accumule préférentiellement dans les tissus riches en lipides. En effet, du fait de sa grande lipophilie, les concentrations tissulaires de benzène seront plus élevées dans les graisses ou dans la moelle osseuse. Chez l'homme, le benzène passe la barrière hémato-encéphalique et peut être retrouvé dans le cerveau (Winek and Collom 1971). Il passe également la barrière placentaire et est présent dans le sang du cordon à des quantités égales ou supérieures à celles présentes dans le sang maternel (Dowty *et al.* 1976). Le benzène ainsi que ses métabolites forment des adduits covalents avec les protéines du sang (Bechtold *et al.* 1992b ; Rappaport *et al.* 2002a, 2002b ; Travis et Bowers, 1989). La distribution relativement dispersée du benzène et de ses métabolites dans les autres tissus et organes indique cependant que cette formation d'adduits n'affecte pas la distribution.

Le métabolisme du benzène a été beaucoup étudié, mais les étapes conduisant à la toxicité du benzène ne sont pas encore complètement comprises. Les données concernant le métabolisme chez l'homme proviennent dans un premier temps d'études par inhalation. Qualitativement, le métabolisme et l'élimination du benzène apparaissent comme étant similaires chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. Le benzène est métabolisé essentiellement dans le foie, mais aussi dans d'autres tissus où il s'est fixé, notamment la moelle osseuse. Un schéma du métabolisme du benzène, extrait du profil toxicologique du benzène publié par l'ATSDR en 2007 est présenté ci-après (figure 4).

La première étape consiste en une oxydation du benzène en époxybenzène et en oxépine de benzène (formation en équilibre). Cette étape est catalysée par le CYP450 2E1 (Lindstrom *et al.* 1997). Plusieurs voies sont ensuite impliquées dans le métabolisme de l'époxybenzène : la voie prédominante est un réarrangement non enzymatique conduisant à la formation de phénol (Jerina *et al.* 1968). Le phénol est ensuite oxydé, en présence de

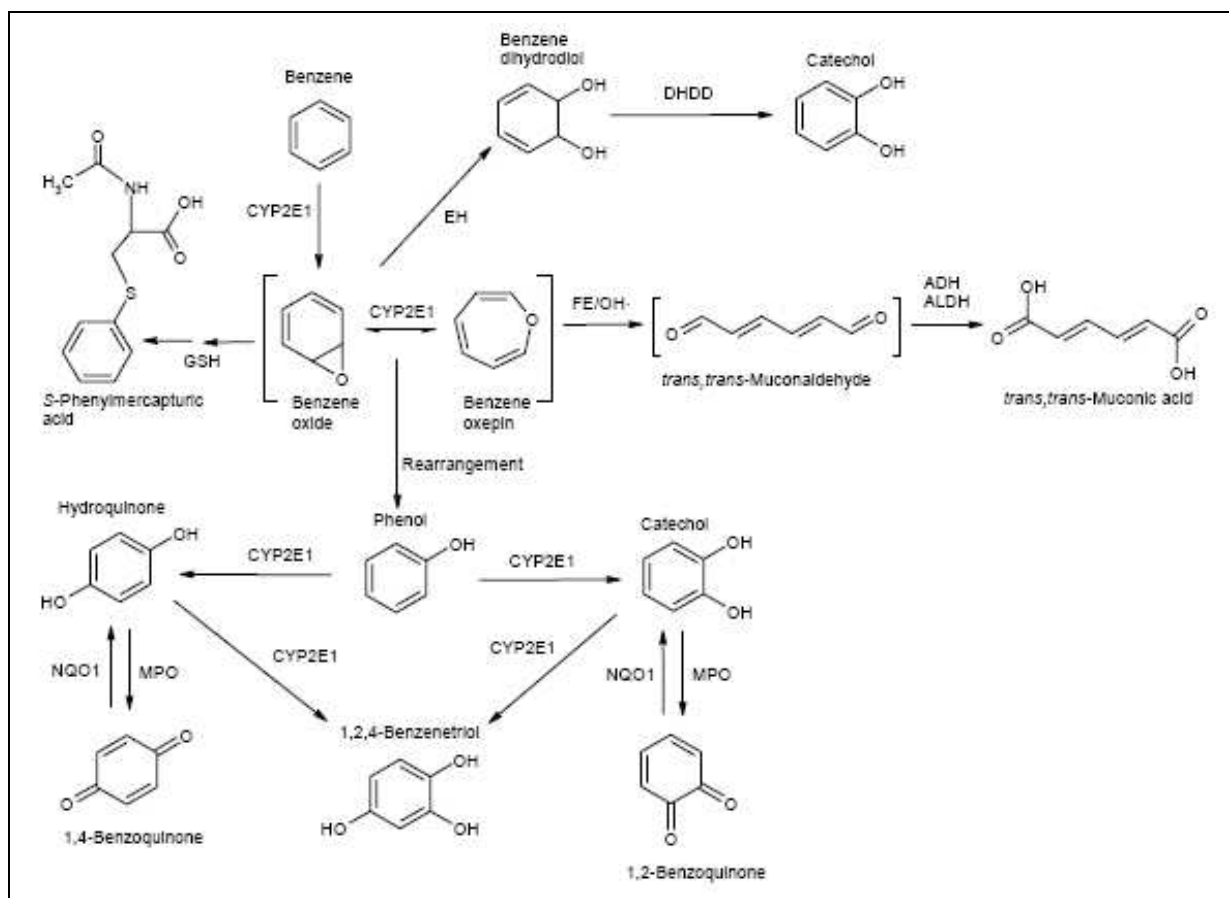
CYP450 2E1, en catéchol et en hydroquinone qui sont respectivement oxydés en 1,2 et 1,4-benzoquinone *via* la myéloperoxydase (MPO) (Nebert *et al.* 2002). Le catéchol et l'hydroquinone peuvent être métabolisés *via* le CYP450 2E1 en 1,2,3-benzènetriol.

L'époxybenzène peut également former *via* l'époxyde hydrolase du dihydrodiol de benzène qui peut conduire à la formation de catéchol grâce à la dihydrodiol déshydrogénase (Nebert *et al.* 2002 ; Snyder *et al.* 1993a, 1999b). D'autres voies métaboliques de l'époxybenzène incluent : (1) une réaction avec le glutathion afin de former l'acide S-phénylmercapturique (Nebert *et al.* 2002 ; Sabourin *et al.* 1988 ; Van Sittert *et al.* 1993) et (2) la formation d'acide trans, trans-muconique *via* le réactif intermédiaire trans, trans-muconaldéhyde (Nebert *et al.* 2002 ; Ross 2000).

Les voies métaboliques responsables de la formation de métabolites présumés toxiques (benzoquinone et hexa-2,4-diènedial) correspondraient à un processus saturable à des doses relativement faibles (Hendersen *et al.* 1989, 1990 ; Medinsky *et al.* 1989).

Chaque métabolite phénolique du benzène (phénol, catéchol, hydroquinone et 1,2,4-benzènetriol) peut se glucuro ou se sulfo-conjuguer. Le phénol et l'hydroquinone ainsi conjugués sont les métabolites majeurs du benzène qui se retrouvent dans les urines après une exposition à des doses élevées de benzène (Sabourin *et al.* 1998a ; Wells et Nerland 1991).

Le métabolisme du benzène dans la moelle osseuse est complet et indépendant du métabolisme dans le foie (les concentrations de phénol dans la moelle sont plus élevées que le catéchol et l'hydroquinone). La concentration des métabolites dans la moelle osseuse excède celle du sang.



ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : aldéhyde déshydrogénase ; CYP 2^E1 : cytochrome P450 2E1 ; DHDD : dihydrodiol déshydrogénase ; EH : époxyde hydrolase ; GSH : glutathion ; MPO :

myélopéroxydase ; NQ01 : NAD(P)H:quinone oxydoréductase.

Figure 4 : Métabolisme du benzène, Issu de ATSDR, 2007 ; adapté de Nebert et al. 2002, Ross 2000.

Les données disponibles chez l'homme à la suite d'une exposition par inhalation au benzène ont montré que la principale voie d'élimination du benzène non métabolisé est l'exhalation. Le benzène absorbé est également excrété *via* le métabolisme du phénol et de l'acide muconique. Ainsi, les dérivés conjugués (sulfates et glucuronides) sont excrétés dans les urines (Kok et Ong, 1994 et Lagorio *et al.* 1994). Ces dérivés peuvent être utilisés comme biomarqueurs de l'exposition au benzène.

4.2 Mécanisme d'action

De nombreuses études ont analysé le mécanisme d'action du benzène conduisant aux effets hématotoxiques et aux leucémies. Les effets du benzène sur la reproduction, le développement et sur le système nerveux n'ont pas été suffisamment étudiés en détail pour que le mécanisme d'action soit élucidé.

Il est généralement reconnu que les métabolites réactifs formés au niveau du foie sont transportés vers la moelle osseuse qui est une cible majeure de toxicité. Un métabolisme similaire à celui du foie a lieu au niveau de la moelle osseuse. Les métabolites phénoliques (phénol, hydroquinone, catéchol, 1,2,4-benzènetriol, 1,2- et 1,4-benzoquinone) apparaissent comme jouant un rôle majeur dans la toxicité du benzène. Ces derniers peuvent être métabolisés par les peroxydases telles que la MPO, en radicaux semi-quinones et quinones hautement réactifs, capables de stimuler la production d'espèces radicales oxygénées. Cette étape conduit à des altérations de la tubuline, des histones, de la topoisomérase II, et d'autres protéines associées à l'ADN ainsi qu'à des altérations de l'ADN telles que des recombinaisons mitotiques, des effets clastogènes, des translocations de chromosomes et des aneuploïdies (Smith *et al.* 1996a, 1996b).

Le métabolisme du benzène implique la production de métabolites réactifs qui agissent directement sur les macromolécules cellulaires (protéines et ADN). Aucun métabolite unique n'est impliqué et les effets observés du benzène sont certainement dus à plusieurs métabolites tels que l'époxybenzène, le catéchol, l'hydroquinone, le 1,4-benzoquinone et le trans-trans-muconaldéhyde. Des adduits à l'époxybenzène ont été retrouvés dans le sang et dans la moelle osseuse de souris exposées au benzène (McDonald *et al.* 1994). De l'époxybenzène ainsi que des adduits ont été détectés dans le sang des travailleurs exposés au benzène (Rappaport *et al.* 2002a, 2002b ; Yeowell-O'Connell *et al.* 1998).

Tous les métabolites non conjugués du benzène, à l'exception du phénol et du 1,2,4-benzènetriol sont connus pour induire une diminution de l'érythropoïèse (Snyder et Hedli, 1996). Chez la souris, le mélange de phénol et d'hydroquinone induit une augmentation de la perte de la cellularité de la moelle osseuse et une augmentation de l'altération de l'ADN (Lévy et Bodell, 1992 ; Marrazzini *et al.* 1994). Les mélanges phénol – hydroquinone ou phénol – catéchol sont plus toxiques pour le système hématopoïétique que les métabolites seuls (Guy *et al.* 1991). Le catéchol stimule l'activation de l'hydroquinone *via* la peroxydase et induit un effet génotoxique sur les lymphocytes qui est amplifié par rapport à l'hydroquinone seule.

Au regard de ces données, l'action du benzène est induite par les espèces réactives qui peuvent se lier de manière covalente aux macromolécules cellulaires : protéines, ARN et ADN.

4.3 Effets sanitaires

4.3.1 Effets non cancérogènes

4.3.1.1 Effets aigus

Chez l'homme, dès le début du XX^{ème} siècle, des études ont rapporté **des cas de décès** après une exposition par inhalation massive au benzène (Hamilton, 1922 ; Cronin, 1924). La mort apparaît soudainement ou quelques heures après l'exposition. Les concentrations de benzène auxquelles ont été exposées les victimes ne sont souvent pas connues. Cependant, il a été estimé qu'une exposition **à 20 000 ppm** ($64\,980\text{ mg.m}^{-3}$) de benzène pendant **5 à 10 minutes était généralement fatale** et associée à une ischémie vasculaire cérébrale (Flury *et al.* 1928 ; Gerarde, 1960). Le décès constaté après une exposition au benzène est souvent attribué à une asphyxie, à un arrêt respiratoire ou à une dépression du système nerveux central. Dans les études pour lesquelles des autopsies ont pu être réalisées, une cyanose, une hémolyse ainsi qu'une ischémie ou une hémorragie des organes ont été observées (Hamilton, 1922 ; Avis et Hutton, 1993 ; Winek *et al.* 1967). Une laryngite, une bronchite, une gastrite congestive ainsi qu'une hémorragie massive des poumons ont été observées après une autopsie chez un homme de 18 ans exposé volontairement par inhalation au benzène (Winek et Collum, 1971). Enfin, dans trois cas d'accidents mortels, les lésions observées sont des brûlures de second degré de la face, du tronc et des membres avec hémorragies et œdème pulmonaire (Avis et Hutton, 1993).

Dans les formes légères d'intoxication, **une excitation puis des troubles de la parole, des céphalées, des vertiges, des insomnies, des nausées, des paresthésies dans les mains et les pieds et de la fatigue sont rapportés** (Lauwerys, 1999). Ces symptômes sont généralement observés pour des concentrations comprises entre 300 et 3 000 ppm (975 et $9\,750\text{ mg.m}^{-3}$) (Cronin, 1924 ; Flury, 1928 ; Midzenski *et al.* 1992).

Plus précisément, l'inhalation de 50 à 100 ppm (162 à 325 mg.m^{-3}) de benzène pendant 30 minutes entraîne une fatigue et des maux de tête ; 250 à 500 ppm (812 à $1\,625\text{ mg.m}^{-3}$) sont responsables de vertiges, céphalées, sensations de malaise et nausées (Hathaway *et al.* 1991). Lors d'expositions professionnelles (15 travailleurs de sexe masculin) à des vapeurs de benzène (supérieures à 60 ppm soit à 195 mg.m^{-3}) pendant 3 semaines, des irritations de la muqueuse et de la peau ainsi que des dyspnées ont été mises en évidence (Midzenski *et al.* 1992). Les irritations de la peau sont dues à un contact direct entre les vapeurs de benzène et la peau. Cette même étude a également mis en évidence la présence de leucopénie, d'anémie et de thrombocytopénie chez les travailleurs exposés plus de deux jours à des concentrations supérieures à 60 ppm (195 mg.m^{-3}) de benzène.

A titre indicatif, les chiffres suivants sont donnés par l'INRS (2004) pour les symptômes neurologiques induits par une exposition aiguë au benzène : pas d'effet à 25 ppm (81 mg.m^{-3}), céphalée et asthénie de 50 à 100 ppm (162 à 325 mg.m^{-3}), symptômes plus accentués à 500 ppm, ($1\,625\text{ mg.m}^{-3}$) tolérance seulement pendant 30 à 60 minutes à 3 000 ppm ($9\,720\text{ mg.m}^{-3}$), mort en 5 à 15 minutes à 20 000 ppm ($64\,980\text{ mg.m}^{-3}$).

4.3.1.2 Effets subchroniques et chroniques

De nombreuses études épidémiologiques menées chez des travailleurs exposés à différentes concentrations de benzène pendant une durée d'exposition subchronique ou chronique ont mis en évidence un certain nombre **d'effets hématologiques**. Dans la plupart de ces études, des incertitudes résident sur les expositions historiques des travailleurs, sur la co-exposition et sur l'absence de groupe témoin adéquat. Cependant, suffisamment de données sont disponibles pour montrer **que la cible du benzène chez l'homme est le système hématopoïétique**.

L'atteinte de la moelle osseuse est un des premiers signes de la toxicité chronique du benzène. La plupart des effets sanguins (anémie aplasique, pancytopenie, thrombocytopénie, granulopénie, lymphopénie et leucémie) ont été associés à des expositions par inhalation.

L'anémie aplasique est l'un des effets les plus sévères induit par l'inhalation de benzène, elle se produit lorsque la fonction de la moelle osseuse est altérée et que les cellules souches ne parviennent jamais à maturité. L'anémie aplasique peut évoluer vers un syndrome myéloprolifératif puis vers une leucémie (Aksoy, 1980). Ces éléments sont détaillés dans le chapitre 2.3.3 « Effets cancérogènes ». Les altérations des cytokines contribuent au développement de l'anémie aplasique et du syndrome myéloprolifératif. La présence d'anomalies chromosomiques serait associée à la survenue d'un syndrome myéloprolifératif, au passage d'une anémie aplasique vers le syndrome myéloprolifératif et au développement d'une leucémie (voir chapitre 2.3.3 « Effets cancérogènes »).

Dans les études de Qu *et al.* (2002, 2003), une diminution significative du nombre d'hématies, de leucocytes et de neutrophiles a été observée chez 130 travailleurs exposés au benzène (exposition chronique entre 0,08 et 54,5 ppm soit entre 0,26 et 177 mg.m⁻³). Le groupe témoin était constitué de 51 travailleurs non exposés au benzène. Les études de Lan *et al.* (2004a, 2004b) ont été réalisées chez 250 travailleurs chinois exposés au benzène et chez 140 travailleurs chinois non exposés au benzène. Les travailleurs exposés au benzène l'ont été pendant une durée moyenne de 6,1 ans ($\pm$ 2,9 ans). Trois groupes de travailleurs ont été déterminés selon leur exposition au benzène : < 1 ppm, de 1 à < 10 ppm et $\geq$ 10 ppm (< 3,25 mg.m⁻³, de 3,25 à 32,5 mg.m⁻³ et $\geq$ 32,5 mg.m⁻³). La population témoin prise en compte travaillait dans une usine dans laquelle les concentrations en benzène étaient toutes inférieures à la limite de détection (0,04 ppm soit 0,13 mg.m⁻³). Pour une moyenne d'exposition de un mois au benzène, le nombre de leucocytes et de plaquettes a diminué significativement chez les travailleurs exposés par rapport aux travailleurs considérés comme non exposés, et ceci à partir de la plus faible concentration de benzène (< 1 ppm). A cette concentration, la diminution du nombre de cellules sanguines est comprise entre 8 et 15 %. Pour la plus forte concentration ($\geq$ 10 ppm), cette diminution est comprise entre 15 et 36 %. La concentration d'hémoglobine diminue également, mais uniquement pour le groupe exposé à la plus forte concentration de benzène ($\geq$ 10 ppm). Les auteurs de ces études ont comparé les effets hématologiques observés chez un groupe de travailleurs ayant été exposé à des concentrations de benzène inférieures à 1 ppm pendant une année (année précédente) à ceux développés chez un groupe de travailleurs exposés pendant toute la durée de leur vie à des concentrations cumulées de benzène inférieures ou égales à 40 ppm.an (130 mg.m⁻³.an). Une diminution des mêmes types cellulaires a été constatée dans les deux groupes de travailleurs, mais le pourcentage de diminution de ces types cellulaires était différent.

De nombreuses études épidémiologiques comme celles de Lan *et al.* (2004a, 2004b) ont mis en évidence des effets hématologiques pour des faibles concentrations de benzène, inférieures à 1 ppm (3,25 mg.m⁻³). D'autres types d'études ont été réalisés par Collins *et al.* (1991, 1997) et Tsai *et al.* (1983, 2004). L'approche de ces études consiste à comparer la prévalence de valeurs hématologiques cliniques anormales chez les travailleurs exposés au benzène et chez les travailleurs non exposés au benzène. Collins *et al.* (1991) n'ont trouvé aucune corrélation significative entre l'exposition au benzène et la prévalence de valeurs hématologiques anormales parmi 200 travailleurs exposés à des concentrations de benzène comprises entre 0,01 et 1,4 ppm (0,03 et 4,55 mg.m⁻³). De même, Tsai *et al.* (2004) n'ont mis en évidence aucun effet hématologique parmi 1 200 employés travaillant dans la pétrochimie pour lesquels la moyenne d'exposition au benzène pondérée sur 8 heures était de 0,6 ppm (1,95 mg.m⁻³) entre les années 1977 et 1988 et de 0,14 ppm (0,45 mg.m⁻³) entre les années 1988 et 2002.

Plusieurs autres études ont analysés les effets hématologiques après une exposition au benzène, mais pour des concentrations bien supérieures à 1 ppm ($3,25 \text{ mg.m}^{-3}$). Ainsi, dans l'étude de Aksoy *et al.* (1971), 217 travailleurs de sexe masculin ayant été exposés entre 4 mois et 17 ans à du benzène ont été examinés. La concentration de benzène en milieu de travail était comprise entre 15 et 30 ppm ($48,8$ et $97,5 \text{ mg.m}^{-3}$) en l'absence d'utilisation de benzène et pouvait atteindre 210 ppm (683 mg.m^{-3}) pendant l'utilisation du benzène. Parmi ces travailleurs, 51 ont développé une leucopénie, une thrombocytopénie, une éosinophilie et une pancytopenie. Une cohorte supplémentaire a été identifiée, incluant 32 personnes travaillant dans une industrie de chaussures qui ont utilisé du benzène pendant une période allant de 4 mois à 15 ans. La concentration en benzène était comprise entre 15 et 30 ppm (49 et 98 mg.m^{-3}) en dehors des heures de travail et entre 210 et 640 ppm (683 et 2080 mg.m^{-3}) pendant l'utilisation du benzène. Ces travailleurs présentaient une pancytopenie (Aksoy *et al.* 1972) avec une altération de la moelle osseuse. Dans une autre étude, conduite 2 à 17 ans après la dernière exposition au benzène, 44 patients ont présenté une pancytopenie après une exposition à des concentrations comprises entre 150 et 650 ppm ($487,5$ et $2112,5 \text{ mg.m}^{-3}$) pendant 4 mois à 15 ans. Parmi ces patients, 23 présentaient une rémission totale, 14 sont décédés à la suite de complications de la pancytopenie, un est décédé en raison d'une métaplasie myéloïde et 6 à la suite d'une leucémie (type de leucémies non précisée) (Aksoy et Erdem, 1978). Une autre étude menée en Turquie en milieu professionnel a montré que les travailleurs exposés à du benzène dont la concentration est comprise entre 15 et 210 ppm ($48,8$ et $682,5 \text{ mg.m}^{-3}$) développaient des leucopénies (Aksoy *et al.* 1987). D'autres études ont mis en évidence des signes de pré-leucémie se traduisant par une perte de leucocytes et d'autres éléments sanguins ainsi que par une augmentation de la taille de la rate (Aksoy *et al.*, 1972, 1974). Une étude chinoise (Xia *et al.* 1995) réalisée chez des travailleurs exposés à du benzène (entre $0,69$ et 140 ppm ($2,25$ et 455 mg.m^{-3}) - moyenne 6 ppm soit $1,8 \text{ mg.m}^{-3}$) pour une période moyenne comprise entre 5 et 6 ans a également révélé la présence de leucopénie chez ces travailleurs. L'exposition chronique au benzène (environ 31 ppm soit $100,7 \text{ mg/m}^3$) peut également entraîner une diminution de l'activité de la leucocyte alcaline phosphatase (LAP) (Yin *et al.* 1982). Cette diminution est un indicateur de développement de myélofibrose et est associée à une réduction du nombre d'hématie et à un changement d'activité de la moelle osseuse. L'étude de Li *et al.* (1994) menée pendant la période 1972 à 1987 a examiné 74 828 travailleurs exposés au benzène dans 672 usines et 35 805 travailleurs non exposés au benzène dans 109 usines, les usines étudiées étant localisées dans 12 villes chinoises. Une légère augmentation du risque relatif de développer un trouble lymphoprolifératif chez les travailleurs des deux sexes a été constatée parmi les travailleurs venant d'industries chimiques, d'industries de caoutchoucs et de peintures. Rothman *et al.* (1996a,b) ont comparé 44 sujets mâles et femelles fortement exposés (31 ppm (101 mg/m^3) en moyenne pour 8 heures de travail) et 44 sujets témoins appariés. Le nombre de globules blancs, de lymphocytes, de plaquettes, de globules rouges et l'hématocrite sont abaissés chez les exposés. Dans le sous-groupe de 11 salariés avec une valeur moyenne d'exposition de $7,6$ ppm (25 mg/m^3) sans exposition supérieure à 31 ppm (101 mg/m^3), seul le nombre absolu de lymphocytes était significativement abaissé. En revanche, Kipen *et al.* (1988) après avoir conduit une étude longitudinale rétrospective sur une cohorte de 459 ouvriers du caoutchouc, ont observé une corrélation négative entre les concentrations en benzène et le nombre de cellules sanguines de la lignée blanche. Toutefois, ces données ont été ré-analysées par Cody *et al.* (1993) qui ont montré une diminution significative du nombre de globules blancs et rouges dans un groupe de 161 salariés par comparaison aux données avant exposition pour la période allant de 1946 à 1949.

L'exposition au benzène affecte également le système immunitaire humoral. Dans un premier temps, il a été montré que le benzène altérait ce système en induisant des changements dans la concentration sanguine d'anticorps. Des peintres exposés à du benzène ($3-7$ ppm soit $0,9$ à $22,75 \text{ mg.m}^{-3}$), à du toluène et aux xylènes pendant 1 à 21 ans

au travers de leur activité professionnelle présentaient une augmentation des anticorps IgM et une diminution des anticorps IgG et IgA (Lange *et al.* 1973b). La réduction des IgG et IgA résulte de la diminution des cellules produisant des immunoglobulines. Une réaction entre des leucocytes et des agglutinines a été observée chez 10 travailleurs parmi les 35 étudiés. Ce résultat suggère le développement de dyscrasie allergique chez certaines personnes exposées au benzène. Toutefois, comme les travailleurs ont été exposés à un mélange de substances, le rôle spécifique du benzène est incertain.

D'autres types d'effets tels que des effets musculosquelettiques, des effets neurologiques et des effets oculaires ont été observés chez l'homme après une exposition par inhalation au benzène. Un cas de myélofibrose, associée à des douleurs musculaires, une fatigue et une perte de poids, a été diagnostiqué chez un homme de 46 ans ayant travaillé entre 1962 et 1979 dans une station service (Tondel *et al.* 1995). L'étude de Ruis *et al.* (1994) a rapporté des effets musculosquelettiques chez des employés travaillant dans une usine d'acier au Brésil, à Sao Paulo. Ces employés présentaient également une neutropénie due à une exposition subchronique ou chronique au benzène.

Des études relativement anciennes ont montré que l'exposition chronique à de fortes concentrations de benzène pouvait induire des **anomalies neurologiques**. Parmi 8 patients ayant été exposés à des solutions contenant entre 9 et 88 % de benzène au travers de leur activité professionnelle, 6 présentaient une anémie aplasique et 2 une pré-leucémie. Parmi les 6 patients ayant une anémie aplasique, 4 ont développé une neuropathie périphérique avec atrophie musculaire des membres. La concentration en benzène dans l'atmosphère de travail était inférieure ou égale à 210 ppm (682,5 mg.m⁻³) (Baslo et Asksoy, 1982). Kahn et Muzyka (1973) ont étudié les effets liés à une exposition chronique au benzène et au toluène chez 121 travailleurs exposés pendant 2 à 9 ans. La concentration de benzène dans le milieu de travail entre 1962 et 1965 était comprise entre 6 et 15,6 ppm (20 à 50 mg.m⁻³) alors que la concentration en vapeur de toluène n'excédait pas 5 mg/m³. 74 de ces travailleurs se sont plaints de maux de tête fréquents (souvent à la fin de la journée de travail), de fatigue, de troubles du sommeil et de perte de mémoire. Les limites de cette étude résident dans le fait que les travailleurs ont été exposés au benzène et au toluène et que les concentrations précises d'exposition au benzène ainsi que les durées d'exposition sont inconnues.

Dans l'étude de Yin *et al.* (1987b), 300 travailleurs exposés pendant plus de un an à, pour les hommes, 33 ppm (10,15 mg.m⁻³) et pour les femmes, 59 ppm (191,8 mg.m⁻³) de benzène se plaignaient **d'irritations oculaires**.

Conclusion : Les études humaines concernant les effets du benzène par inhalation après une exposition chronique sont nombreuses et généralement très bien documentées. Chez l'homme, la cible du benzène est le système hématopoïétique et l'atteinte de la moelle osseuse est un des premiers signes de la toxicité chronique du benzène. Les symptômes généralement observés chez l'homme sont : des pancytopénies, des thrombocytopénies, des granulopénies, des lymphopénies et des anémies aplasiques. L'anémie aplasique est un des effets hématologiques les plus sévères induit par inhalation de benzène et peut évoluer vers un syndrome myéloprolifératif puis vers une leucémie. En plus des effets hématologiques, le benzène par inhalation peut également induire des effets musculosquelettiques, neurologiques et oculaires.

En ce qui concerne les relations doses-effets, le Tableau IV regroupe l'ensemble des « NOAEL », « LOAEL », et valeurs assimilées et identifiées pour les effets liés aux expositions de l'homme au benzène, considérées comme subchroniques ou chroniques.

Tableau IV: Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions chroniques de l'homme au benzène (études professionnelles) et pour les effets non cancérogènes.

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Conc. (ppm et mg/m ³)	NOAEL (ppm)	LOAEL (ppm)
<i>Expositions professionnelles</i>						
Cody <i>et al.</i> , 1993	1 an (moy)	Diminution du nombre des globules blancs dans les 4 premiers mois et du nombre de lymphocytes	264	75 ppm (244 mg/m ³) 35 – 137 ppm (114 – 445 mg/m ³) 15 – 20 ppm (49 - 65 mg/m ³)	-	40 ppm
Yin <i>et al.</i> , 1987c	3, 5 mois à 19 ans	Augmentation de l'anémie aplasique	28 460 salariés exposés 28 257 salariés témoins	50 - 500 mg/m ³ (15,5 - 155 ppm) 10 - 11 000 mg/m ³ (3,1 – 3410 ppm)	-	29 ppm
Aksoy <i>et al.</i> , 1972	4 mois à 1 an	Pancytopenie associée ou non à une aplasie médullaire	32 malades	150 - 640 ppm (487-2 079 mg/m ³)	-	210 ppm
Aksoy et Erdem, 1978	4 mois à 15 ans (moy)	Pancytopenie	44 patients	150 - 650 ppm (487-2 113 mg/m ³)	-	150 ppm
Collins <i>et al.</i> , 1997 (1991)	14 ans	Volume globulaire moyen Nombre de globules blancs Nombre d'hématies Hémoglobine Nombre de plaquettes	200 salariés exposés 268 témoins	0,01 ppm –1,4 ppm (0,032 – 4,48 mg/m ³)	0,55 ppm Ce NOAEL a été calculé pour des valeurs hématologiques anormales. Mais les variations ne sont pas statistiquement différentes	-
Kipen <i>et al.</i> , 1988 et 1989	1 à 25 ans	Anémie et leucopénie	264	75 ppm (244 mg/m ³) 35 – 137 ppm (114 – 445 mg/m ³) 15 – 20 ppm (49 - 65 mg/m ³)	20 ppm	75 ppm

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Conc. (ppm et mg/m ³)	NOAEL (ppm)	LOAEL (ppm)
Lan <i>et al.</i> , 2004a	6,1 an en moyenne	Réduction du nombre de globules blancs et de plaquettes (7 à 18 % inférieur au témoin)	240	Trois catégories : < 1 ppm (n = 109) (moyenne = 0,57 ppm +/- 0,24) Entre 1 et < 10 ppm (n = 110) (moyenne = 2,85 ppm +/- 2,11) ≥ 10 ppm (n = 31) (moyenne = 28,75 ppm +/- 20,75)	-	0,57ppm
Qu <i>et al.</i> , 2002, 2003	4,5 à 9,7 ans (durée moyenne)	Réduction du nombre de neutrophiles, d'hématies, environ 12 % inférieur au témoin	130 travailleurs	3 groupes d'exposition : ≤ 1 ppm ; entre 1 et 10 ppm et > 10 ppm	-	2,26 ppm
Rothman <i>et al.</i> , 1996a, 1996b	6,3 ans (moyenne)	Réduction absolue du nombre de lymphocytes, environ 16 % inférieur au témoin	22 travailleurs	3,2 - 1 066 mg/m ³ (1 - 328 ppm) 2 groupes d'exposition : ≤ 31 ppm et > 31 ppm	-	7,6 ppm
Tsai <i>et al.</i> , 1983	1 à 21 ans	Nombre de leucocytes, lymphocytes, hématies, plaquettes, hémoglobine, hématocrite	454 travailleurs de sexe masculin exposés au benzène. L'examen des paramètres hématologiques a été réalisé chez 303 travailleurs.	3 groupes d'exposition : ≤ 1 ppm ; entre 1 et 10 ppm et > 10 ppm ; médiane d'exposition = 0,53 ppm (1,67 mg/m ³)	0,53 ppm pour l'ensemble des paramètres hématologiques	-
Xia <i>et al.</i> , 1995	5 à 6 ans	Leucopénie	-	0,69 – 140 ppm (2,3 – 455 mg/m ³)		0,69 (less serious) (leucopénie)

4.3.2 Effets reprotoxiques

Effets sur la reproduction : Les études menées en milieu professionnel suggèrent que le benzène induit une diminution de la fertilité féminine (Mukhametova et Vozovaya, 1972 ; Vara et Kinnunen, 1946). Cependant, il est difficile de conclure en raison des incertitudes concernant l'évaluation des expositions et des limites concernant les données collectées. Dans l'étude de Vara et Kinnunen (1946), 30 femmes présentant des symptômes liés à une intoxication au benzène ont été examinées. Les concentrations de benzène présent dans l'air n'ont pas été spécifiées, mais les auteurs précisent que ces concentrations étaient bien supérieures à 1 ppm ($3,25 \text{ mg.m}^{-3}$). Douze de ces femmes présentaient des troubles du cycle menstruel. Des informations sur la fertilité ont été fournies pour 10 d'entre elles. Deux de ces femmes ont subi un avortement spontané et n'ont eu aucun enfant pendant la durée de leur activité professionnelle, même si elles ne prenaient pas de moyen de contraception. Toutefois, les auteurs n'ont pas étudié le lien entre l'absence de naissance et la fertilité. Un examen gynécologique chez 5 de ces femmes a montré que les perturbations du cycle menstruel étaient dues à une atrophie des ovaires. Une autre étude (Michon, 1965) a également mis en évidence des perturbations du cycle menstruel chez des femmes exposées professionnellement à des hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylènes). Les niveaux d'exposition au benzène et au toluène étaient inférieurs à 0,25 ppm ($0,8 \text{ mg.m}^{-3}$). 500 femmes de 20 à 40 ans ont été comparées à un groupe témoin de 100 femmes. 21 % des femmes exposées ont présenté des cycles menstruels irréguliers comparés à 12 % des femmes dans le groupe témoin. Des menstruations courtes (jusqu'à 2 jours), longues (6 à 9 jours) et prolongées (plus de 9 jours) ont été constatées chez 26 % des femmes exposées, comparé à 13 % chez les témoins. Toutefois, cette étude présente de nombreuses limites : les femmes ont été exposées à un mélange de trois substances, les concentrations en benzène ne sont pas bien définies, et les durées d'exposition et l'activité professionnelles des témoins n'ont pas été renseignées.

Les effets du benzène sur la reproduction masculine ont été étudiés chez les hommes travaillant dans deux industries chimiques en France (Stucker *et al.* 1994). 1739 grossesses, parmi lesquelles des avortements spontanés ont eu lieu, ont été analysées. L'exposition paternelle au benzène pour chaque grossesse a été décrite pendant les 3 mois qui ont suivi le début de la conception. L'exposition professionnelle historique a été également décrite. L'exposition au benzène a été divisée en 2 groupes : exposition faible $< 5 \text{ ppm}$ ($16,25 \text{ mg.m}^{-3}$) et exposition modérée $\geq 5 \text{ ppm}$. Parmi les 1 739 grossesses analysées, un avortement spontané a été constaté pour 171 grossesses (taux = 9,8 %). Sur l'ensemble des grossesses, pour 270 d'entre elles, l'homme a été exposé juste avant la conception et pour 145 grossesses, l'homme a été exposé pendant les 3 mois qui ont suivi la conception. La fréquence d'avortements spontanés n'apparaît pas significativement plus importante pour les hommes exposés avant la conception, ni pour les hommes exposés pendant les 3 mois immédiatement après la conception, comparé aux hommes non exposés.

Effet sur le développement : les données disponibles chez l'homme ne permettent pas de conclure car les individus sont souvent co-exposés et le niveau d'exposition au benzène n'a pas été quantifié. Pour cette raison, les données chez l'animal sont également décrites.

Chez l'Homme, le benzène traverse la barrière placentaire et est présent dans le cordon ombilical à une concentration supérieure ou égale à celle se trouvant dans le sang maternel. Dans une étude où des travailleurs ont été exposés à du benzène, Forni *et al.* (1971) ont étudié le cas d'une femme enceinte exposée au benzène dans le cadre de son travail pendant toute sa grossesse. Cette femme présentait une pancytopenie et une augmentation des aberrations chromosomiques. A la naissance, l'enfant était sain et aucune aberration chromosomique n'a été mise en évidence. L'année suivante, cette femme mit au monde une fille qui était également en bonne santé. Dans l'étude de Fumes-cravioto *et al.* (1977), une

augmentation de la fréquence des cassures de chromatides et d'isochromatides ainsi que des échanges de chromatides sœurs a été observée sur les lymphocytes de 14 enfants dont les mères ont été exposées professionnellement à du benzène ainsi qu'à d'autres solvants organiques pendant la grossesse. Il n'a pas été mentionné si les mères présentaient des signes de toxicité pendant leur grossesse. Deux études plus récentes ont investigué la corrélation entre l'exposition au benzène et d'autres facteurs de risques professionnels (par exemple le stress) et les effets sur le développement. Chen *et al.* (2000) a étudié 792 femmes enceintes dans l'industrie pétrochimique entre 1996 et 1998. Ils ont montré une interaction entre l'exposition au benzène et le stress au travail sur la réduction du poids de naissance. Wang *et al.* (2000) ont étudié les modifications de l'association entre une exposition au benzène et une faible durée de gestation en fonction de deux gènes de susceptibilités (CYP1A1 et GSTT1) chez 542 femmes (dont 240 exposées) entre 1995 et 1997. Les auteurs ont conclu à une interaction gènes-environnement mettant en évidence le rôle des susceptibilités génétiques dans l'évaluation de la reprotoxicité.

Chez l'animal, de nombreuses études pour lesquelles les animaux ont été exposés pendant la gestation à du benzène ont été menées (Coate *et al.* 1984 ; Grenn *et al.* 1978 ; Kuna et Kapp, 1981 ; Murray *et al.* 1979 ; Ungvary et Tatrai, 1985). Aucune de ces études ne démontre que le benzène est tératogène, même à des concentrations induisant une toxicité maternelle et fœtale. La fœtotoxicité a été mise en évidence par une diminution du poids du corps du fœtus et par une augmentation de malformations squelettiques telle que la présence de côtes surnuméraires. L'étude de Coate *et al.* (1984) menée chez 250 rats femelles en gestation exposés à 1, 10, 40 et 100 ppm (3,24 – 32,4 – 129,6 – 324 mg.m⁻³) de benzène 6 heures par jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation a montré une diminution significative du poids des fœtus à partir de 100 ppm (325 mg.m⁻³) de benzène comparé au groupe témoin ($p < 0,05$). Aucune fœtotoxicité, aucun effet toxique maternel ni aucun effet tératogène n'a été observé pour les rates exposées à 40 ppm (129,6 mg.m⁻³) de benzène ou à des concentrations plus basses.

Conclusion : Les effets sur le développement ont été peu étudiés chez l'homme mais les études les plus récentes tendent à montrer que des expositions au benzène, en présence d'autres facteurs de risque professionnels, pourraient être associées à des petits poids de naissance. Ces informations peuvent être rapprochées de l'analyse des études animales, qui indique que le benzène n'était pas tératogène, les seuls signes de fœtotoxicité étant la diminution du poids du fœtus chez le rat (une étude).

4.3.3 Effets cancérogènes

4.3.3.1 Génotoxicité

L'effet génotoxique possible du benzène a été beaucoup étudié. De nombreuses études ont montré que le benzène et ses métabolites primaires entraînaient, **chez l'homme**, après une exposition chronique, des aberrations chromosomiques (hypo et hyperdiploïdie, délétion et cassure) (Andreoli *et al.* 1997 ; Bogadi-Sare *et al.* 1997 ; Ding *et al.* 1983 ; Forni *et al.* 1971 ; Hedli *et al.* 1991 ; Karacic *et al.* 1995 ; Kasuba *et al.* 2000 ; Poop *et al.* 1992 ; Rothman *et al.* 1995 ; Sardas *et al.* 1994 ; Smith *et al.* 1998 ; Sul *et al.* 2002 ; Tompa *et al.* 1994 ; Zhang *et al.* 1998b, 1999). Ces aberrations chromosomiques ont été observées chez des travailleurs exposés à de fortes concentrations de benzène, suffisamment importantes pour induire une dyscrasie. Elles sont fréquemment localisées au niveau des lymphocytes du sang périphérique et de la moelle osseuse. Les principales limites de ces études résident dans le manque de données précises sur la mesure des expositions, la possible co-exposition à d'autres substances et l'absence d'un groupe témoin approprié. L'analyse des lymphocytes périphériques chez les travailleurs exposés à des vapeurs de benzène (moyenne de 30 ppm) révèle une augmentation significative de la monosomie pour les chromosomes 5, 7 et 8 ainsi qu'une augmentation de la tri ou de la tétrasomie pour les chromosomes 1, 5, 7 et

8 (Zang *et al.* 1998b, 1999). Une augmentation significative des hyperploïdies pour les chromosomes 8 et 21 ainsi qu'une augmentation des translocations entre les chromosomes 8 et 21 ont été observées chez des travailleurs exposés au benzène (concentration moyenne de 31 ppm soit 100,75 mg.m⁻³) (Smith *et al.* 1998). Major *et al.* (2000) ont mis en évidence que le benzène était capable de provoquer des mutations chez les travailleurs exposés pendant plus de 10 ans à des pics annuels compris entre 1,5 et 43 ppm (4,9 et 139,75 mg.m⁻³) de 1990 à 2000. Les études de Liu *et al.* (1996) et de Nilson *et al.* (1996) suggèrent que les métabolites du benzène activent les espèces radicales oxygénées, ce qui peut conduire à une altération de l'ADN et à la formation de bases hydroxylées telle que la 8-hydroxy-2-déoxyguanosine).

Les données *in vivo* **chez l'animal** fournissent des preuves convaincantes concernant l'action génotoxique du benzène et confortent les résultats obtenus chez l'homme.

Les données *in vitro* disponibles suggèrent que le benzène est à lui seul génotoxique. Deux études rapportent que le benzène induit des cassures de l'ADN sur les cellules d'ovaires de hamsters chinois et ceci en l'absence d'activateur métabolique (Douglas *et al.* 1985 ; Lakhaniski et Hendrickx, 1985). Dans l'étude de Aubrecht *et al.* (1995), le benzène induit des recombinaisons intrachromosomiques sur des cellules lymphoblastoïdes humaines en culture. Cependant, même si le benzène a des capacités génotoxiques, les métabolites principaux du benzène semblent être responsables de l'effet génotoxique observé dans les systèmes où le métabolisme a lieu.

En conclusion, les différentes études disponibles (chez l'homme, chez l'animal et les études *in vitro*) ont mis en évidence que le benzène et ses métabolites entraînaient des aberrations chromosomiques (translocation, monosomies, trisomies) ainsi que des mutations. Le mécanisme d'action cancérigène du benzène est lié à ses effets génotoxiques.

4.3.3.2 Cancérogenèse

Classification

Union européenne

Catégorie 1 : substance que l'on sait être cancérigène pour l'homme (JOCE, 2004).

CIRC – IARC

Groupe 1 : agent cancérigène pour l'homme (1987).

US EPA (IRIS)

Catégorie A : substance cancérigène pour l'homme (1998).

Les études épidémiologiques ont clairement mis en évidence une relation causale entre l'exposition au benzène, ou à des solvants contenant du benzène, en milieu professionnel, et l'apparition de **leucémies aiguës non lymphocytaires**, particulièrement la **leucémie aiguë myéloïde** (US EPA, 1985 ; Hayes *et al.* 1997 ; IARC, 1982 ; US EPA (IRIS), 2005 ; Rinsky *et al.* 1987, 2002). D'autres études ont suggéré une association entre l'exposition au benzène et l'apparition de **myélomes multiples** (Rinsky *et al.* 1987). Enfin, les résultats des études sur **les lymphomes non Hodgkiniens** apparaissent moins clairs (Collins *et al.* 2003 ; Ireland *et al.* 1997 ; Risky *et al.* 2002).

Rinsky *et al.* (1987) ont étudié, jusqu'en 1981, une cohorte de 1 165 travailleurs de sexe masculin employés entre 1940 et 1965 dans l'industrie de fabrication du Pliofilm¹². Les données témoins sont les données de mortalité chez les individus américains blancs de mêmes âges que ceux étudiés dans la cohorte. Une augmentation de la mortalité due aux leucémies a été observée (9 cas observés au lieu de 2,7 attendus, soit un SMR (Standard Mortality Ratio) de 3,37 (IC à 95 % = 1,54 - 6,41) ainsi qu'une augmentation de la mortalité liée à des myélomes multiples (4 cas observés et 1 cas attendu, SMR = 4,09 - IC à 95 % = 1,10 - 10,47). La même évaluation, 15 ans plus tard a mis en évidence une diminution des SMR aussi bien pour les leucémies (SMR = 2,56 - IC à 95 % = 1,43 - 4,22) que pour les myélomes multiples (SMR = 2,12 - IC à 95 % = 0,69 - 4,96) (Rinsky *et al.* 2002). Une augmentation significative des leucémies, dont les leucémies myéloïdes, mais pas les myélomes multiples, a été observée avec l'augmentation de l'exposition cumulative au benzène (200 ppm.an¹³ soit 650 mg.m⁻³.an) (Rinsky *et al.* 1987, 2002 ; Wong, 1995). Une analyse de 4 417 travailleurs n'a pas mis clairement en évidence d'augmentation de risque de leucémies, de leucémies aiguës non lymphocytaires, de myélomes multiples ni d'autres types de cancers lympho-hématopoïétiques, avec une exposition cumulative au benzène faible, c'est-à-dire comprise entre 1 et 72 ppm.an (3,25 et 234 mg.m⁻³.an). **Le nombre de pic d'exposition de plus de 100 ppm (325 mg.m⁻³) de benzène sur 40 jours ou plus apparaît donc comme un meilleur indicateur du risque de leucémies et de myélomes multiples que l'exposition à long terme au benzène (Collins *et al.* 2003 ; Ireland *et al.* 1997).**

Une étude issue de la collaboration entre l'Institut National contre le Cancer (NCI) et l'Académie chinoise de Médecine Préventive (CAPM) a analysé différents types de pathologies hématopoïétiques, malignes ou non (développement de la maladie et taux de mortalité lié à ces maladies), dans une cohorte de 74 828 travailleurs exposés au benzène. 35 805 travailleurs non exposés au benzène ont été retenus dans le groupe témoin. L'ensemble des salariés pris en compte dans l'étude provenait de 672 usines localisées dans 12 villes de Chine (Hayes *et al.* 1996, 1997, 2001 ; Lin *et al.* 1996a, 1996b). Les travailleurs ont été employés de 1972 à 1987 pendant une durée moyenne de 12 ans. Une augmentation significative du risque relatif (RR) des néoplasmes hématologiques a été observée (RR = 2,6 - IC à 95 % = 1,4 - 4,7) ainsi que de l'ensemble des leucémies (RR = 2,5 - IC à 95 % = 1,2 - 5,1), des leucémies aiguës non lymphocytaires (RR = 3,0 - IC à 95 % = 1,0 - 8,9) et de la combinaison de leucémies aiguës non lymphocytaires et de syndromes myélodysplasiques précurseurs (RR = 4,1 - IC à 95 % = 1,4 - 11,6) (Hayes *et al.* 1997). L'analyse de ces risques en fonction des concentrations atmosphériques en benzène (< 10 ppm, entre 10 et 24 ppm et ≥ 25 ppm) ou de l'exposition de benzène cumulée par année (< 40 ppm.an, entre 40 et 99 ppm.an et ≥ 100 ppm.an) indique que le risque pour l'ensemble des néoplasmes hématologiques est augmenté de façon significative à des concentrations de benzène inférieures à 10 ppm (32,5 mg.m⁻³) et à des concentrations cumulées de benzène inférieures à 40 ppm.an (130 mg.m⁻³.an). Le risque de leucémies, de leucémies aiguës non lymphocytaires, et de la combinaison de leucémies aiguës non lymphocytaires et de syndromes myélodysplasiques précurseurs est significatif pour une concentration de benzène comprise entre 10 et 24 ppm (32,5 et 78 mg.m⁻³) et pour des expositions cumulées comprises entre 40 et 99 ppm.an (130 et 321,75 mg.m⁻³.an). **L'analyse de ces résultats en fonction de la durée d'exposition (< 5 ans, entre 5 et 9 ans et ≥ 10 ans) a montré que le risque, quelle que soit la maladie étudiée, n'augmente**

¹² Le Pliofilm est un nom de marque déposée. Il s'agit d'un plastique, dérivé du caoutchouc, imperméable à l'eau, et utilisé pour emballer ou conserver équipements ou aliments par exemple.

¹³ Exposition au benzène cumulée sur un an.

pas avec la durée d'exposition. L'analyse en fonction des différentes usines et secteurs a montré que les risques sont similaires quelle que soit l'activité de l'usine, ce qui laisse penser que les risques calculés sont bien attribués au benzène et non aux autres polluants pouvant se trouver dans les usines. Une étude réalisée chez des travailleurs employés dans une industrie de fabrication de chaussures en Italie a montré les mêmes résultats que l'étude chinoise (Costantini *et al.* 2003 ; Paci *et al.* 1989). La cohorte a été suivie de 1950 à 1999 et comprend 891 hommes et 796 femmes qui ont été exposés à du benzène dont la concentration est comprise entre 0 et 92 ppm (0 et 299 mg.m⁻³). La moyenne cumulée de l'exposition est de 71,8 ppm.an (233 mg.m⁻³.an) pour les hommes et de 43,4 ppm.an (141 mg.m⁻³.an) pour les femmes. La durée d'exposition n'a pas été rapportée. Une augmentation significative du risque de leucémies a été observée chez les deux sexes pour la concentration la plus importante de benzène parmi les quatre catégories de concentrations. Cette augmentation apparaît plus importante chez les hommes. Pour les expositions cumulées divisées en trois catégories suivantes : < 40 ppm.an, entre 40 et 99 ppm.an et > 200 ppm.an (< 233 mg.m⁻³.an, entre 233 et 321,75 mg.m⁻³.an et 650 mg.m⁻³.an), les valeurs des SMR pour l'homme sont respectivement de 1,4 (IC à 95 % 0,2 - 5), 3,7 (IC à 95 % 0,1 - 20,6), 3,0 (IC à 95 % 0,4 - 10,9) et 7,0 (IC à 95 % 1,9 - 18,0). Le type de leucémies n'a pas été indiqué dans l'étude.

Une méta-analyse a été conduite sur 19 cohortes de travailleurs dans le secteur de la pétrochimie aux Etats-Unis et au Royaume-Uni (Raabe et Wong, 1996). La cohorte comportait 208 741 travailleurs. L'exposition moyenne au benzène et l'exposition moyenne cumulée au benzène, pour les postes les plus exposés, étaient respectivement de 1 ppm et de 45 ppm.an (3,25 mg.m⁻³ et 233 mg.m⁻³.an). Aucune augmentation de la mortalité due aux leucémies aiguës myéloïdes, aux leucémies myéloïdes chroniques, aux leucémies aiguës lymphocytaires et aux leucémies lymphocytaires chroniques n'a été observée dans cette étude.

Aucune association claire n'a été rapportée entre l'exposition au benzène et la mortalité liée aux lymphomes non Hodgkiniens (Collins *et al.* 2003 ; Ireland *et al.* 1997 ; Risky *et al.* 2002). Une possible association entre l'exposition au benzène et le développement de lymphomes non Hodgkiniens a été suggérée par l'analyse des résultats de l'étude de cohorte chinoise (NCI / CAPM) décrite plus haut (Hayes *et al.* 1997). Le risque relatif de mortalité liée aux lymphomes non Hodgkiniens dans l'ensemble de la cohorte est de 3 (IC à 95 % 0,9 - 10,5). Cette augmentation n'est pas statistiquement significative. Toutefois, le risque de lymphomes non Hodgkiniens augmente de façon significative à la plus forte concentration de benzène et pour la durée d'exposition la plus importante. Pour une exposition moyenne au benzène < 10 ppm, entre 10 et 24 ppm et ≥ 25 ppm, les risques relatifs pour les lymphomes non Hodgkiniens sont respectivement de 2,7 (IC à 95 % 0,7 - 10,6), 1,7 (IC à 95 % 0,3 - 10,2) et 4,7 (IC à 95 % 1,2 - 18,1) (P = 0,04). Pour les expositions cumulées de benzène < 40 ppm.an, entre 40 et 99 ppm.an et ≥ 100 ppm.an, les risques relatifs pour les lymphomes non Hodgkiniens sont respectivement de 3,3 (IC à 95 % 0,8 - 13,1), 1,1 (IC à 95 % 0,1 - 11,1) et de 3,5 (IC à 95 % 0,9 - 13,2) (p = 0,02). De plus, le risque de développer un lymphome non Hodgkinien augmente de façon significative avec l'augmentation de la durée d'exposition au benzène. Les risques relatifs sont respectivement de 0,7 (IC à 95 % 0,1-7,2), 3,3 (IC à 95 % 0,7-14,7) et de 4,2 (IC à 95 % 1,1-15,9) pour les travailleurs exposés pendant moins de 5 ans, exposés entre 5 et 9 ans et exposés pendant plus de 10 ans (p = 0,01). Les autres études de cohorte ne mettent pas en évidence de relation positive entre l'exposition au benzène et l'augmentation de la mortalité causée par les lymphomes non Hodgkiniens (Rinsky *et al.* 2002 ; Collins *et al.* 2003 ; Bloemen *et al.* 2004).

L'étude de Rinsky *et al.* (1987) décrite précédemment a mis en évidence une augmentation de la mortalité liée au développement **de myélomes multiples** chez des travailleurs blancs de sexe masculin (1 165) suivis pendant un an. Toutefois, ce résultat n'a pas été montré

dans les autres études de cohorte (Bloemen *et al.* 2004 ; Paci *et al.* 1989 ; Wong et Raabe, 2000 ; Yin *et al.* 1996a, 1996b). De plus, des études cas - témoin menées chez des populations séjournant à l'hôpital indiquent que l'exposition au benzène n'est vraisemblablement pas liée à l'augmentation du risque de développer des myélomes multiples (Bezabeh *et al.* 1996 ; Heineman *et al.* 1992 ; Linet *et al.* 1987 ; Schntter *et al.* 1996b ; Sonoda *et al.* 2001 ; Wong et Raabe, 1997).

Le tableau V regroupe les études sur les effets cancérogènes liés aux expositions de l'homme au benzène, ainsi que les relations causales significatives entre le cancer et l'exposition au benzène (expositions subchroniques ou chroniques).

Tableau V : Synthèse des SMR et des RR identifiés dans la littérature pour des expositions chroniques de l'homme au benzène (études professionnelles et environnementales) pour les effets cancérogènes.

Référence	Durée de l'exposition	Nombre et type d'individus exposés	Effet pris en compte et mesure	Conc. (ppm) (1 ppm = 3,25 µg/m ³)	Association statistiquement significative entre les effets mesurés et l'exposition
Askoy <i>et al.</i> , 1974, 1987 Etude rétrospective de salariés exposés au cours de la production de chaussures, de sacs à main et de produits dérivés de 1950 à 1965	1 an à 28 ans Moyenne d'exposition = 9,7 ans	28 500 salariés d'industrie de la chaussure en Turquie Témoins : population générale	Mortalité par anémie aplasique et leucémie aiguë	150 à 210 ppm pendant 1 an à 28 ans Pic : 210 à 640 ppm	Association positive à toutes les concentrations
Infante, 1978 et Infante, 1977 Cohorte 'Pliofilm'	1 à 10 ans	748 salariés Témoin : population générale	Mortalité par leucémies myéloïde monocytaire	Entre les limites légales (de 100 ppm à 10 ppm)	Association positive à toutes les concentrations
Rinsky <i>et al.</i> , 1981 et 1987 Cohorte de 'Pliofilm'	1 à 14 ans	11 165 salariés Témoin : population générale	Mortalité par leucémies	Total 1-39 ppm.an 40-199 ppm.an 200-399 ppm.an > 400 ppm.an	Association positive Pas d'association Association positive Association positive Association positive
			Mortalité par tumeurs lymphatiques et hématopoïétiques	Total	Pas d'association
			Mortalité par myélomes multiples	Total < 40 ppm/an > 40 ppm/an	Association positive Association positive Association positive
Paci <i>et al.</i> , 1989 Etude rétrospective des salariés à Florence, employés de 1939 à 1984.			Mortalité par anémies aplasiques	Niveaux d'exposition non rapportés, exposition de + de 29 ans	Association positive
			Mortalité par leucémies		Association positive
Yin <i>et al.</i> , 1997, 1989	Supérieur à 1 an	28 460 salariés 28 257 témoins (salariés non	Mortalité par leucémies érythrocytaires chroniques	De 2 à 345 ppm (échantillons)	Association positive à toutes les concentrations

Référence	Durée de l'exposition	Nombre et type d'individus exposés	Effet pris en compte et mesure	Conc. (ppm) (1 ppm = 3,25 µg/m ³)	Association statistiquement significative entre les effets mesurés et l'exposition
Etude rétrospective de salariés exposés dans 233 usines de peinture, de chaussures de gommes, de cuirs en Chine.		exposés dans 83 usines)	Mortalité par cancers des poumons	De 2 à 345 ppm (échantillons)	Association positive à toutes les concentrations
Hayes <i>et al.</i> , 1997 Suite de l'étude rétrospective des salariés exposés au benzène dans des usines de 12 villes en Chine.	Durée moyenne d'exposition = 12 ans	74 828 salariés 25 805 témoins	Développement de tous cancers hématologiques	< 40 ppm.an 40-99 ppm.an ≥ 100 ppm.an	Association positive Association positive Association positive
			Développement de leucémies	< 40 ppm.an 40-99 ppm.an ≥ 100 ppm.an	Pas d'association Association positive Association positive
			Développement de lymphomes non Hodgkinien	< 40 ppm.an 40-99 ppm.an ≥ 100 ppm.an	Pas d'association Pas d'association Pas d'association
			Développement de leucémies aiguës non lymphocytaires	< 40 ppm.an 40-99 ppm.an ≥ 100 ppm.an	Pas d'association Association positive Association positive
			Combinaison de syndromes myéloblastiques et de leucémies aiguës non lymphocytaires (développement)	< 40 ppm.an 40-99 ppm.an ≥ 100 ppm.an	Pas d'association Association positive Association positive
Ireland <i>et al.</i> , 1997 Etude de salariés d'usines chimiques aux Etats Unis ayant un faible degré d'exposition au benzène		4 127 salariés Témoins : population générale	Mortalité par leucémies	0,5 ppm.an 3,5 ppm.an 12 ppm.an	Pas d'association Pas d'association Association positive

4.4 Populations sensibles

Plusieurs types de populations peuvent être considérés comme sensibles au benzène. Les paramètres pouvant modifier la sensibilité de la population vis-à-vis du benzène sont le patrimoine génétique, l'âge, la santé et le statut nutritionnel.

La variabilité de la susceptibilité humaine face au benzène est principalement due au polymorphisme génétique associé au métabolisme. La flavoenzyme NAD(P)H : quinone oxydoréductase (NQ01) catalyse la réduction de la 1,2-benzoquinone et de la 1,4-benzoquinone respectivement en catéchol et en hydroquinone (Nebert *et al.* 2002). Cette réaction permet de protéger les cellules de l'altération oxydante chez l'homme. L'allèle sauvage NQ1*1 code pour l'enzyme normal NQ01 alors que l'allèle NQ1*2 code pour une enzyme NQ02 mutée présentant une activité négligeable. Environ 5 % de la population caucasienne et de la population afro-américaine, 15 % de la population améro-méxicaine et 20 % de la population asiatique sont homozygotes pour l'allèle NQ01*2 (Kelsey *et al.* 1997 ; Smith et Zhang, 1998). Rothman *et al.* (1997) ont démontré que les travailleurs dont l'activité enzymatique de la NQ01 était négligeable présentaient un risque plus élevé d'intoxication au benzène. Il en est de même pour ceux exprimant une activité rapide du cytochrome CYP450 2E1. Les travailleurs ayant à la fois une activité enzymatique de la NQ01 négligeable et une activité rapide du CYP450 2E1 présentent un risque 7 fois plus grand d'intoxication au benzène que les travailleurs ne présentant pas ce double polymorphisme.

Certaines personnes consommant des médicaments qui induisent une réduction de la fonction de la moelle osseuse peuvent être plus sensibles à une exposition au benzène.

L'éthanol peut augmenter la sévérité de l'anémie, de la lymphopénie et de la réduction cellulaire de la moelle osseuse induite par le benzène et peut produire une augmentation transitoire des érythroblastes présents dans le sang périphérique ainsi que des morphologies cellulaires atypiques (Baarson *et al.* 1982). L'effet synergique sur le système hématopoïétique entre le benzène et l'éthanol concerne particulièrement les personnes exposées au benzène et consommant de l'alcool (Nakajima *et al.* 1985).

Des différences de susceptibilité face au benzène en fonction du sexe ont été mises en évidence chez les animaux. Par exemple, Kenyon *et al.* (1998) ont mis en évidence une augmentation du métabolisme du benzène associé à un effet génotoxique chez les souris mâles après avoir exposé des souris mâles et femelles à 100 et à 600 ppm (325 et 1 950 mg.m⁻³) de vapeur de benzène. Brown *et al.* (1998) ont utilisé un modèle PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) pour évaluer les différences de susceptibilité liées au sexe de l'individu. Les résultats suggèrent que la femme présente un coefficient de partage sang/air pour le benzène plus élevé que celui de l'homme ainsi qu'une vitesse de métabolisme plus importante. Pour un même scénario d'exposition, la femme métaboliserait 23 à 26 % plus de benzène que l'homme. Toutefois, la différence de susceptibilité face au benzène en fonction du sexe n'a pas été mise en évidence par les études menées chez les travailleurs.

Les jeunes enfants devraient présenter une susceptibilité plus grande par rapport aux adultes face à l'inhalation de benzène car la fréquence respiratoire ainsi que le pourcentage d'absorption est plus important chez les jeunes enfants que chez les adultes. Cependant, les études disponibles chez l'homme et chez l'animal n'ont pas montré de susceptibilité en fonction de l'âge.

4.5 Seuil olfactif

Le seuil olfactif pour le benzène a été identifié à 4,9 mg.m⁻³ (1,52 ppm) dans l'air (ATSDR, 2007).

5 Recueil des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence

En accord avec la méthode établie par le groupe pour définir des valeurs guides « air intérieur », il est recherché d'une part, les VG proposées par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou supranational, et d'autre part, les VTR disponibles dans les bases de données toxicologiques.

5.1 Valeurs guides

Les valeurs guides de qualité d'air que les experts du groupe de travail ont recensées pour le benzène sont présentées dans les Tableaux VI et VII. Après une première analyse, ces valeurs guides sont réparties en deux groupes :

- Les valeurs guides construites au sein d'organismes supranationaux tels que l'OMS (OMS 2000) et la Commission Européenne (European Commission 2005b). Ces valeurs guides sont incontournables dans le cadre de la proposition de valeurs guides au niveau national. A celles-ci sont ajoutées des valeurs guides construites à l'échelle nationale et susceptibles d'utiliser des données complémentaires publiées postérieurement à l'expertise des organismes supranationaux.

Ces valeurs guides ont toutes en commun de disposer d'un document synthétique de référence expliquant les motivations qui ont conduit à leur fixation. Sur cette base, une description détaillée de leur méthode d'élaboration est proposée dans ce document (sous-chapitre 3.1.1). L'analyse critique de ces valeurs guides est ensuite proposée dans le chapitre 4 pour déterminer celle(s) pouvant servir de base à la proposition de la VGAI française.

- Les valeurs guides proposées par d'autres instances et pays qui ont été analysées de façon plus succincte. Seul un résumé des informations disponibles pour ces valeurs est intégré dans le sous-chapitre 5.1.2.

5.1.1 Valeurs guides établies par des instances supranationales ou lors d'expertises nationales récentes

Le groupe de travail européen **INDEX ne propose pas de valeur guide** pour le benzène dans les environnements intérieurs (European Commission, 2005b). Le benzène étant en effet cancérigène, le principe « ALARA » prévaut.

Seule l'OMS propose des valeurs guides susceptibles de pouvoir être exploitées pour la construction d'une VGAI. Considérant que le benzène est cancérigène chez l'homme et que l'excès de risque unitaire de $6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ est valide, les niveaux de concentration suivants sont proposés :

- pour un excès de risque vie entière de 10^{-4} : $17 \mu\text{g.m}^{-3}$;
- pour un excès de risque vie entière de 10^{-5} : $1,7 \mu\text{g.m}^{-3}$;
- pour un excès de risque vie entière de 10^{-6} : $0,17 \mu\text{g.m}^{-3}$.

L'excès de risque unitaire de $6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ proposé par l'OMS a été retenu par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France dans son avis relatif au projet de directive concernant la pollution de l'air ambiant par le benzène (1997).

Dans son rapport indiquant le mode de construction de l'ERU_i proposé, l'OMS précise que les études réalisées chez les travailleurs de la fabrication du Pliofilm sont nombreuses et de bonne qualité pour une évaluation de risque car les expositions sont bien précisées et l'incidence de la mortalité pour les différentes maladies est recherchée. Trois matrices d'exposition différentes ont été utilisées pour décrire la cohorte « Pliofilm » : celle décrite par Crump et Allen (1984), celle décrite par Rinsky *et al.* (1987) et celle décrite par Paustenbach *et al.* (1992). L'exposition estimée par Crump et Allen (1984) est supérieure pour les premières années de l'étude (durant les années 1940). Paustenbach *et al.* (1992) ont considéré les expositions de courtes durées, les expositions à des concentrations élevées de benzène, le bruit de fond et l'absorption cutanée, ce qui conduit à des concentrations d'expositions 3 à 5 fois plus élevées que celles calculées par Rinsky *et al.* (1987). L'estimation de Paustenbach *et al.* (1992), comparée à celle de Crump et Allen, conduit à des concentrations d'exposition plus élevées pour certains types d'activités professionnelles et plus faibles pour d'autres.

Crump (1994) a calculé des ERU_i pour le benzène à partir des données de la cohorte « Pliofilm ». Le modèle multiplicatif s'ajuste mieux aux données de la cohorte que le modèle additif et le modèle cumulatif. Selon Crump (1994), la relation dose-réponse est essentiellement linéaire quand la matrice d'exposition de Crump et Allen (1984) est utilisée alors qu'elle apparaît non linéaire en utilisant la matrice de Paustenbach *et al.* (1992). Dans ce cas, le meilleur modèle serait un modèle quadratique.

A partir des données des études de Rinsky *et al.* (1981, 1987) et à l'aide de 2 types de modèles multiplicatifs et de l'utilisation du cumul des concentrations d'expositions, Crump (1994) a calculé un ERU_i pour le benzène de $7,5 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ avec la matrice d'exposition de Crump et Allen (1984). Cette valeur est identique quel que soit le type de modèle utilisé (linéaire ou non). Un ERU_i compris entre $4,4 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ (modèle linéaire) et $4,7 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ (modèle non linéaire) a été calculé en retenant la matrice d'exposition de Paustenbach *et al.* (1992). En fonction des matrices d'exposition et des modèles utilisés (linéaires ou non), un ERU_i pour le benzène compris entre $4,4 \cdot 10^{-6}$ et $7,5 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ a donc été calculé. L'ERU_i recommandé par l'OMS correspond à la moyenne géométrique de l'ensemble des valeurs, soit un risque de $6 \cdot 10^{-6}$ pour une concentration dans l'air de $1 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ de benzène.

Tableau VI : Valeurs Guides du benzène pour des expositions par inhalation

Organisme	VTR/ étude source	Effets critiques	Milieu concerné	Méthode d'élaboration	VG/ durée d'exposition associée
Exposition chronique					
OMS « European air quality guidelines » (2000)	VTR sans seuil = $6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ Données sur les cas de leucémies : Rinsky <i>et al.</i> , 1981, 1987 Données sur la matrice d'exposition : Crump et Allen, 1984 et Paustenbach <i>et al.</i> , 1992	Leucémies	Air	Modèle mathématique prenant en compte la multiplication des risques et l'accumulation des expositions au benzène	$6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 70 ans Soit une concentration de $17 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un excès de risque vie entière de 10^{-4} , de $1,7 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un excès de risque vie entière de 10^{-5} et de $0,17 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un excès de risque vie entière de 10^{-6}

5.1.2 Autres valeurs guides

L'inventaire des valeurs guides proposées par d'autres pays apparaît intéressant, car informatif, même si celles-ci ne sont pas directement utilisées pour l'élaboration de la VGAI française.

Pour le benzène, globalement, très peu de pays ont proposé une valeur guide « Air intérieur », considérant soit que le benzène est cancérogène, donc qu'il n'y a pas lieu de fixer une valeur seuil et que les concentrations dans les environnements intérieurs doivent être les plus

faibles possibles (États-Unis ; US-EPA, 1995), soit qu'une VGAI « COV totaux » englobe implicitement le benzène (Japon, Allemagne, Finlande par exemple¹⁴). Le GT a néanmoins recensé les informations suivantes :

- Une valeur guide **long terme** de **5 $\mu\text{g.m}^{-3}$** a été proposée en **Angleterre en 2004** par le *Committee on the Medical Effects of Air Pollutants* (COMEAP, 2004). Le COMEAP n'a pas souhaité fixer des niveaux de concentration en regard de seuils de risque acceptable, à l'instar de l'OMS, dans la mesure où aucune valeur repère de risque acceptable n'existe au Royaume-Uni. Le COMEAP a exploité les travaux d'un autre comité anglais, l'*Expert Panel on Air Quality Standards* (EPAQS) qui a considéré, en 1994, à partir d'une synthèse des études épidémiologiques conduites auprès de travailleurs exposés au benzène, qu'une exposition durant toute la durée d'une carrière professionnelle à un niveau de concentration inférieure à 1 620 $\mu\text{g.m}^{-3}$ ne conduisait pas à une augmentation significative du risque de leucémie¹⁵. Deux facteurs de sécurité ont ensuite été appliqués : un facteur 10 pour tenir compte d'une extrapolation de la durée de la vie professionnelle à la durée de la vie entière, puis un facteur 10 pour intégrer la variabilité inter-individuelle. Le COMEAP considère ainsi que 16,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ est une valeur guide valide pour l'air intérieur. Néanmoins, à des fins de cohérence avec la directive européenne qui fixe une concentration limite dans l'air ambiant de 5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour le benzène, le COMEAP retient également cette dernière valeur en guise de VGAI.
- **L'État du Connecticut**, dans le cadre des évaluations de risques sanitaires liés à la pollution des environnements intérieurs due à la volatilisation de polluants présents dans les sols contaminés ou les nappes d'eaux souterraines polluées sous-jacents aux habitations, a élaboré en **2003** des valeurs guides pour l'air intérieur des habitations (Connecticut, 2003). Pour le benzène, la VGAI est fixée à **3,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour 30 ans d'exposition, 350 jours par an**. Cette valeur correspond au bruit de fond ; la VGAI proposée sur la base de critères exclusivement sanitaires serait égale à 0,07 $\mu\text{g.m}^{-3}$, ce qui n'est pas atteignable au regard du bruit de fond actuel. Cette valeur de 0,07 $\mu\text{g.m}^{-3}$ est obtenue sur la base d'un excès de risque unitaire de $8,3.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (US-EPA, IRIS), d'un niveau de risque acceptable de 10^{-6} , d'une exposition de 350 jours par an pendant 30 ans, de l'application d'un facteur de sécurité de 2 pour tenir compte de l'exposition accrue des enfants *au prorata* de leur poids et de leur débit respiratoire et d'un facteur de sécurité de 2 pour intégrer la susceptibilité des enfants vis-à-vis des substances cancérigènes.
- Le **Texas propose depuis 2002 une valeur guide de 50 ppb (160 $\mu\text{g.m}^{-3}$)**, protégeant des effets d'irritation (TDH, 2002). Elle est proposée pour les bâtiments publics. La durée d'exposition n'est pas renseignée, tout comme le détail de l'élaboration qui n'est pas fourni dans les documents accessibles sur Internet.
- À **Hong-Kong**, dans le cadre d'un dispositif de « labellisation » des bâtiments publics, des VGAI existent depuis **2003** (Hong-Kong, 2003). Deux classes de locaux répondant aux objectifs de qualité sanitaire visés (« bonne qualité » et « excellente qualité ») sont établies. Pour le benzène, une VGAI de **16,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour 8 heures d'exposition** est fixée (catégorie « bonne qualité » uniquement). Les auteurs se réfèrent à des travaux de l'OMS de 1995 pour l'élaboration des valeurs guides de qualité d'air.
- **En Chine, en 2001**, le Code pour le contrôle de la pollution intérieure dans les bâtiments (à l'initiative du Ministère de la construction ; référencé GB 50325-2001 et entré en vigueur au 1^{er} janvier 2002) a défini des VGAI dans de nombreuses catégories de bâtiments répartis

¹⁴ Sans que pour autant les effets cancérigènes aient été considérés. C'est le cas de l'Allemagne qui, à ce jour, n'a proposé des VGAI que pour les substances non cancérigènes.

¹⁵ A noter que l'EPAQS a reconnu en parallèle que, le benzène étant un cancérigène génotoxique, aucun niveau de concentration correspondant à un risque nul ne pouvait être proposé.

en 2 groupes : les habitations, hôpitaux, maisons de retraite, lieux de garde d'enfants, écoles (Groupe I) et les bureaux, magasins, hôtels, lieux de loisirs, musées, boutiques, transports publics, restaurants (Groupe II) (THADE, 2003). Pour ces 2 groupes de locaux, la valeur limite en benzène est fixée à **90 $\mu\text{g.m}^{-3}$** . Au 1^{er} janvier **2002** est également entrée en vigueur la « Norme hygiénique pour la qualité de l'air intérieur » promulguée par le Ministère de la santé. La VGAI du benzène est identique et fixée à **90 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne horaire)**. Dans les 2 cas, la démarche suivie pour établir la VGAI n'est pas fournie dans les documents consultés par le groupe de travail.

- La **Pologne** a fixé des concentrations intérieures admissibles pour environ 30 composés chimiques (OMS, 1999). Pour le benzène, les VGAI sont égales à **10 $\mu\text{g.m}^{-3}$** dans les bâtiments où l'on peut être présent toute la journée et **20 $\mu\text{g.m}^{-3}$** dans les locaux où l'on reste de 8 à 10 heures par jour. Les éléments ayant conduit à la fixation de ces valeurs n'ont pas été obtenus.

Tableau VII : Autres Valeurs Guides du benzène pour des expositions par inhalation (valeurs dont l'élaboration n'a pu être documentée et/ou impliquant des critères autres que sanitaires)

Organismes	VTR/ NOAEL/ LOAEL* étude source	Effets critiques	Milieu concerné	UF	VG et durée d'exposition associée
Exposition chronique					
Royaume-Uni, COMEAP 2004	NOAEL = 1 620 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Leucémie	Air intérieur	10 × 10	16,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$, mais 5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ finalement retenue (vie entière)
Connecticut, 2003	ERU = 8,3.10 ⁻⁶ ($\mu\text{g.m}^{-3}$) ⁻¹ (US-EPA, IRIS)	Leucémie	Air intérieur Habitations	2 × 2	0,07 $\mu\text{g.m}^{-3}$, mais 3,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ finalement retenue (30 ans)
The Government of the Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong 2003)	?	?	Air intérieur Bâtiments publics	?	16,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (8 heures) (catégorie des bâtiments de qualité « bonne classe »)
Chine, 2002	?	?	Air intérieur Tout type de locaux	?	90 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne horaire)
Pologne	?	?	Air intérieur Tout type de locaux	?	10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (présence 24h/24) 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (présence 8 à 10 heures par jour)
Durée d'exposition associée non renseignée/disponible					
Texas, 2002	?	Irritations	Air intérieur Bâtiments publics	?	160 $\mu\text{g.m}^{-3}$

5.2 Valeurs toxicologiques de référence

Les VTR respiratoires du benzène sont construites pour des effets non cancérogènes après des expositions aiguës, intermédiaires et chroniques et pour des effets cancérogènes après des expositions chroniques. Elles sont rassemblées dans le Tableau IX.

5.2.1 VTR pour des expositions aiguës

L'OEHHA propose un RELa (*acute Reference Exposure Level*) de $1,3 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,4 ppm) (1999), pour une exposition de 6 heures au benzène, à partir de données de l'étude de Coate *et al.* (1984) menée chez des rats femelles en gestation exposés à 1, 10, 40 et 100 ppm ($3,25 - 32,5 - 129,6 - 325 \text{ mg.m}^{-3}$) de benzène 6 heures par jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation. L'effet critique retenu par l'OEHHA pour l'élaboration du REL est la diminution du poids des fœtus. Cette diminution est significative chez les rates exposées à 100 ppm (325 mg.m^{-3}) de benzène comparé aux rates du groupe témoin ($p < 0,05$). Aucune foetotoxicité, aucun effet toxique maternel et aucun effet tératogène n'ont été observés pour les rates exposées à 40 ppm ($129,6 \text{ mg.m}^{-3}$) de benzène ou à des concentrations plus basses. L'OEHHA considère la valeur de 40 ppm comme étant un NOAEL pour la diminution du poids fœtal chez le rat. Un facteur d'incertitude total de 100 a été appliqué à ce NOAEL. Un facteur 10 pour tenir compte de la variabilité inter-espèces et un facteur 10 pour la variabilité intra-espèces ont été appliqués.

L'ATSDR propose un MRLa (*acute Minimal Risk Level*) de 0,009 ppm soit de 29 µg.m^{-3} (2007) pour les effets non cancérogènes induits par le benzène. Cette VTR a été établie à partir de l'étude expérimentale de Rozen *et al.* (1984) dans laquelle des souris mâles C57BL/6J (7 à 8 souris par lot) ont été exposées 6 heures par jour pendant 6 jours consécutifs à 0 - 10,2 - 31 - 100 et 301 ppm de benzène (soit 0 - 33 - 101 - 325 et 978 mg.m^{-3}). Une diminution significative du nombre d'érythrocyte est observée chez les souris exposées à 100 et 301 ppm (325 et 978 mg.m^{-3}). A la concentration de 10,2 ppm, (33 mg.m^{-3}) une diminution significative des colonies de lymphocytes B capables d'induire des lipopolysaccharides a été constatée sans diminution significative du nombre total de lymphocytes B. Une diminution des blastes de la rate induisant de la phytohéماغglutinine a été notée à la concentration de 31 ppm (101 mg.m^{-3}), sans altération significative du nombre total de lymphocytes T. Enfin, le nombre de lymphocytes périphériques est diminué quelle que soit la concentration d'exposition au benzène testée.

L'ATSDR a retenu un LOAEL de 10,2 ppm (33 mg.m^{-3}) pour une diminution du nombre de lymphocytes périphériques et des colonies de lymphocytes B capables d'induire des lipopolysaccharides. Un LOAEL ajusté, $\text{LOAEL}_{\text{ADJ}}$, de 2,55 ppm ($8,3 \text{ mg.m}^{-3}$) a ensuite été calculé pour une exposition continue. Le calcul est le suivant : $\text{LOAEL}_{\text{ADJ}} = \text{LOAEL} \times 6\text{h}/24\text{h}$.

L'ATSDR a ensuite calculé un $\text{LOAEL}_{\text{HEC}}$ (Human Equivalent Concentration) en suivant la méthode développée par l'US EPA (1994). Selon l'US EPA, si le coefficient de partage sang/air est supérieur chez l'animal, une valeur de 1 par défaut est retenue pour le ratio des coefficients de partage sang/air entre l'animal et l'homme. D'après Wiester (2002), les coefficients de partages sang/air pour l'homme et la souris sont respectivement de 8,12 et de 17,44. Une valeur de 1 pour le ratio des coefficients de partage est donc conseillée. Ce qui conduit à un $\text{LOAEL}_{\text{HEC}}$ de 2,55 ppm ($8,3 \text{ mg.m}^{-3}$).

Un facteur d'incertitude total de 300 a été appliqué au $\text{LOAEL}_{\text{HEC}}$. Un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL, un facteur 3 pour tenir compte de la variabilité inter-espèces et un facteur 10 pour la variabilité intra-espèces.

5.2.2 VTR pour des expositions intermédiaires

L'ATSDR propose un MRL (Minimum Risk Level) de 0,006 ppm (19 µg.m^{-3}) pour une exposition subchronique au benzène (2007). Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Rosenthal et Snyder (1987) dans laquelle des souris C57Bl/6 mâles ont été exposées par inhalation à trois concentrations de benzène (10, 30 et 100 ppm, soit 32,5, 97,2 et 325 mg.m^{-3}), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 20 jours. Le nombre de lymphocytes présents dans la rate ainsi que leur capacité fonctionnelle ont été évalués après les 20 jours d'exposition. La capacité fonctionnelle des lymphocytes provenant de la rate des souris a été étudiée à partir de 2 tests *in vitro*, le test de MLC (Mixed-Lymphocyte Culture) qui permet de mesurer l'alloréactivité des lymphocytes, c'est-à-dire leur capacité à développer une réponse immunitaire contre des antigènes étrangers et le test de relargage du ^{51}Cr qui permet d'évaluer la fonction de lyse des

lymphocytes. Pendant l'expérience, les concentrations moyennes de benzène mesurées par jour sont respectivement de 11,1 (+/- 1,5 ppm) ; 29,5 (+/- 4,4 ppm) ; 99,7 (+/- 7 ppm) pour les 3 groupes de doses. Aucun changement n'a été constaté dans la proportion relative des lymphocytes présents dans la rate (pourcentage de cellules T, rapport cellules T « helper » / cellules T « suppressor »). Une altération de l'alloréactivité *in vitro* des lymphocytes a été mise en évidence chez les souris exposées à 10 et à 100 ppm (32,5 et 325 mg.m⁻³) de benzène (retard de 2 à 4 jours de la réponse contre les antigènes étrangers). Les résultats pour la concentration de 30 ppm (97,2 mg.m⁻³) n'ont pas été mentionnés par les auteurs. A 100 ppm (325 mg.m⁻³) de benzène, la fonction de lyse *in vitro* des lymphocytes a également été altérée. Cette étude a donc mis en évidence que le benzène a un effet immunosuppresseur sur l'alloréactivité et sur la cytotoxicité *in vitro* des lymphocytes provenant de la rate.

Le MRL recommandé par l'ATSDR a été établi à partir d'un LOAEL de 10 ppm (32,5 mg.m⁻³) identifié pour le retard dans l'alloréactivité *in vitro* des lymphocytes provenant de la rate des souris exposées. Un LOAEL ajusté (LOAEL_{ADJ}) de 1,8 ppm (5,8 mg.m⁻³) et un LOAEL_{HEC} (Human Equivalent Concentration) également de 1,8 ppm (5,8 mg.m⁻³) ont ensuite été calculés comme indiqué ci-dessous :

$$\text{LOAEL}_{\text{ADJ}} = \text{LOAEL} \times 6 \text{ h} / 24 \text{ h} \times 5 \text{ j} / 7 \text{ j} = 1,8 \text{ ppm (5,8 mg.m}^{-3}\text{)}$$

LOAEL_{HEC} : pour ce calcul, l'ATSDR a suivi la méthode développée par l'US EPA (1994) et présentée dans le paragraphe précédent.

Un facteur d'incertitude total de 300 a été appliqué à ce LOAEL_{HEC} : un facteur 3 pour tenir compte des différences de toxicodynamie entre l'animal et l'homme, les différences de toxicocinétiques étant prises en compte par l'ajustement allométrique (calcul d'un LOAEL_{HEC}), un facteur 10 pour les variations intra-espèces et un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOAEL.

5.2.3 VTR pour des expositions chroniques

Les VTR pour des expositions chroniques sont présentées dans les Tableau IX et X.

5.2.3.1 VTR à seuil

L'OEHHHA propose un RELc (*chronic Reference Exposure Level*) de 60 µg.m⁻³ (1999) pour des effets hématologiques. Cette valeur a été construite après exploitation des données épidémiologiques humaines en milieu professionnel de l'étude de Tsai *et al.* (1983). Selon l'OEHHHA en 1999, cette étude est la plus appropriée pour le calcul d'un REL chronique. Les auteurs ont examiné les paramètres hématologiques chez 303 travailleurs de sexe masculin exposés au benzène pendant des durées comprises entre 1 et 21 ans de 1952 à 1978 (Usines de raffineries). Entre 1959 et 1979, 14 000 échantillons sanguins ont été analysés et 900 tests chimiques sanguins ont été pratiqués. L'exposition au benzène a été évaluée en utilisant des moniteurs individuels et 1 394 échantillons ont été analysés. 84 % de ces échantillons contenaient moins de 1 ppm (3,25 mg.m⁻³) de benzène, soit une concentration médiane de 0,53 ppm (1,7 mg.m⁻³) dans le milieu de travail. La moyenne de la durée d'exposition au benzène dans cette étude est de 7,4 ans.

La mortalité due à toutes les causes et aux maladies du système circulatoire est statistiquement inférieure à celle attendue en prenant en compte comme population témoin les individus de sexe masculin, du même âge et vivant aux Etats-Unis. Les auteurs ont donc conclu que l'ensemble des travailleurs de cette cohorte était en bonne santé. Le nombre de globules blancs, le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, le nombre d'hématies et de plaquettes sont également normaux.

Ainsi, un NOAEL de 0,53 ppm (1,7 mg.m⁻³) a été identifié par l'OEHHHA pour le calcul du REL. Un NOAEL_{ADJ} de 0,19 ppm (0,6 mg.m⁻³) a ensuite été calculé en tenant compte de la fréquence d'exposition du travailleur (8 heures par jour, 5 jours par semaine) et du volume respiré (10 m³ sur 8 heures de travail au lieu de 20 m³ pendant 24 h). Le calcul suivant a donc été réalisé :

$$\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} = \text{NOAEL} \times 10 \text{ m}^3 / 20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ j} / 7 \text{ j} = 0,19 \text{ ppm (0,6 mg.m}^{-3}\text{)}$$

Un facteur d'incertitude total de 10 a été ensuite appliqué afin de tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine.

L'US EPA (IRIS) propose une RfC (Reference Concentration) de 30 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (2003). Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur 44 travailleurs (dont 21 femmes) de Shanghai exposés au benzène par inhalation (Rothman *et al.* 1996b). L'exposition au benzène a été mesurée par des badges individuels, portés durant 5 jours et également en analysant les métabolites urinaires du benzène. L'exposition "historique" au benzène a été évaluée *via* le parcours professionnel des individus. La durée d'exposition moyenne au benzène était de 6,3 ans. L'exposition moyenne au benzène sur 8 heures était de 31 ppm (100,75 mg.m^{-3}). Les travailleurs ont été répartis en deux groupes : un groupe exposé à moins de 31 ppm (22 personnes, exposition moyenne : 13,6 ppm, soit 44,2 mg.m^{-3}) et un groupe exposé à plus de 31 ppm (22 personnes, exposition moyenne : 91,9 ppm, soit 298,6 mg.m^{-3}). Six paramètres sanguins ont été évalués : nombre d'hématies, de leucocytes, de lymphocytes, de plaquettes, hématocrite et volume globulaire moyen (VGM). Tous ces paramètres ont été diminués, sauf le VGM qui a été augmenté, chez les travailleurs fortement exposés. Dans le groupe faiblement exposé, seul le nombre de lymphocytes a été significativement diminué.

Une modélisation (modèle linéaire et estimation des paramètres par la méthode du maximum de vraisemblance) du nombre de lymphocytes a conduit au calcul d'une benchmark concentration $\text{BMC}_{1\text{sd}}$ de 13,7 ppm (44,5 mg.m^{-3}) et à une $\text{BMCL}_{1\text{sd}}$ (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la $\text{BMC}_{1\text{sd}}$) de 7,2 ppm (23 mg.m^{-3}). La BMC et la BMCL ont été calculées à partir d'une réponse correspondant à un changement dans les paramètres hématologiques d'une déviation standard par rapport à la moyenne chez les témoins. La $\text{BMC}_{1\text{sd}}$ calculée correspond à un excès de risque approximatif de 10 %. Cette valeur a été ensuite ajustée à une exposition continue, ce qui amène à calculer une $\text{BMCL}_{1\text{sd ADJ}}$ de 8,2 mg.m^{-3} .

$\text{BMCL}_{1\text{sd ADJ}} = \text{BMCL}_{1\text{sd}} \times 10 \text{ m}^3 / 20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ jour} / 7 \text{ jours} = 8,2 \text{ mg.m}^{-3}$. 10 m^3 correspondent au volume d'air respiré en 8 h de travail et 20 m^3 , le volume d'air respiré en 24 heures.

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude total de 300 a été appliqué à la BMCL_{ADJ} . Un facteur 3 pour l'utilisation d'une BMCL au lieu d'un NOAEL, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur 3 pour l'extrapolation d'une durée sub-chronique d'exposition (< 7 ans) à une durée chronique et un facteur 3 pour le manque de données sur les effets du benzène sur la reproduction et le développement (arrondi à 300).

L'ATSDR propose un MRLc (chronic Minimal Risk Level) de 0,003 ppm soit de 9,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (2007) pour les effets non cancérogènes induits par le benzène. Cette valeur a été construite à partir d'une $\text{BMC}_{0,25\text{sd}}$ calculée pour une diminution du nombre de lymphocytes B observée chez des travailleurs exposés au benzène (Lan *et al.* 2004).

L'étude de Lan *et al.* 2004 a examiné 250 travailleurs exposés au benzène dans 2 usines de chaussures à Tianjin en Chine. La population témoin est composée de 150 travailleurs de même âge et de même sexe employés dans des usines de vêtements n'utilisant pas de benzène. Le benzène présent dans l'air du milieu de travail a été mesuré par méthode individuelle, ainsi que la concentration de benzène présente dans les urines de chaque individu. Pour la population témoin, aucune présence de benzène n'a été mesurée dans le milieu de travail et chez eux (limite de détection 0,04 ppm – 0,13 mg.m^{-3}) (mesure à 3 périodes différentes). Parmi les salariés exposés au benzène, trois catégories d'exposition en fonction de la concentration en benzène ont été estimées : concentrations inférieures à 1 ppm (3,25 mg.m^{-3}) (109 travailleurs), concentrations

comprises entre 1 et 10 ppm (3,25 et 325 mg.m⁻³) (110 travailleurs) et concentrations supérieures ou égales à 10 ppm (325 mg.m⁻³) (31 travailleurs). Le nombre de cellules sanguines a été étudié et compté mécaniquement. Une évaluation des facteurs confondants a montré que l'âge, le sexe, la consommation de cigarette et d'alcool, le développement d'une infection récente et l'index de masse corporelle étaient associés à au moins un effet hématologique.

Le nombre de globules blancs et de plaquettes a diminué de façon significative pour le groupe de travailleurs exposés à la plus faible concentration de benzène (< 1 ppm), diminution comprise entre 8 et 15 % par rapport aux témoins. Les analyses statistiques pour les autres catégories de concentrations n'ont pas été rapportées dans l'étude. En revanche, une diminution du nombre de globules blancs et des plaquettes entre 18 et 36 % comparé à la population témoin a été observée aux concentrations les plus élevées (≥ 10 ppm).

Les résultats obtenus par Lan *et al.* (2004a) ont été repris par l'ATSDR et sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Diminution du nombre de cellules sanguines chez les travailleurs exposés au benzène dans 2 usines à Tianjin (Chine) (de Lan *et al.*, 2004).

Types cellulaires	Moyenne d'exposition en ppm (nombre de sujet)			
	< 0,04 (150)	0,57 +/- 0,24 (109)	2,85 +/- 2,11 (110)	28,73 +/- 20,74 (31)
Globules blancs	6 480 +/-1,710	5 540 +/-1,220	5 660 +/-1,500	4 770 +/-892
Granulocytes	4 110 +/-1,410	3 360 +/-948	3 480 +/-1,170	2 790 +/- 750
Monocytes	241 +/-92	217 +/-97	224 +/-93	179 +/-74
Lymphocytes	2 130 +/-577	1 960 +/-541	1 960 +/-533	1 800 +/-362
CD4+ - cellules T	742 +/- 262	635 +/-187	623 +/- 177	576 +/-188
Ratio CD4+/CD8+	1,46 +/-0,58	1,26 +/-0,41	1,22 +/-0,45	1,09 +/-0,35
Cellules B	218 +/-94	186 +/-95	170 +/-75	140 +/-101
Plaquettes	230 +/-59,7	214 +/-48,8	200 +/-53,4	172 +/-44,8

La diminution du nombre de lymphocytes B a été sélectionnée par l'ATSDR comme effet critique pour l'élaboration du MRL car la magnitude de cette diminution est la plus grande, comparée à la diminution des autres types de cellules sanguines. Une BMCL_{0,25sd} (limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC) de 0,10 ppm (0,3 mg.m⁻³) a ainsi été calculée à partir des données sur le nombre de lymphocytes B. Cette BMCL_{0,25sd} a été calculée à partir d'une réponse correspondant à une diminution du nombre de lymphocytes B de 0,25 déviation standard par rapport à la moyenne chez les témoins. Le modèle de Hill, qui s'ajustait le mieux aux données expérimentales, a été pris en compte pour le calcul de cette BMC (logiciel US EPA dose software - version 1.3.2).

La BMCL_{0,25sd ADJ} a ensuite été calculée de la manière suivante :

$$BMCL_{0,25sd ADJ} = BMCL_{0,25sd} \times 8h / 24 h \times 6j / 7j = 0,03 \text{ ppm (0,097 mg.m}^{-3}\text{)}.$$

Un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué à la BMCL_{0,25sdADJ}, facteur qui correspond à la prise en compte de la variabilité au sein de la population humaine (variabilité intra-espèces).

5.2.3.2 VTR sans seuil pour les effets cancérogènes induits par le benzène

L'US EPA (IRIS) a établi un ERU_i compris entre $2,2$ et $7,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition par inhalation (2000). Cette valeur a été établie à partir d'études épidémiologiques portant sur la survenue de leucémies et la mortalité par leucémies lors d'expositions professionnelles (cohorte « Pliofilm ») par inhalation à des vapeurs de benzène (Rinsky *et al.* 1981, 1987). Ces études ont été considérées comme les meilleures par l'US EPA, car les expositions précises au benzène et les taux de mortalité par leucémies sont indiqués.

L'US EPA précise que le mécanisme d'action du benzène et de ces métabolites induisant les effets cancérogènes est encore incertain. Il semblerait que plusieurs types de mécanismes soient responsables de la toxicité du benzène et particulièrement du développement des leucémies. Les connaissances actuelles ne permettent pas de déterminer la forme de la courbe dose-réponse du benzène pour les concentrations environnementales. Le choix d'un type de modèle mathématique pour estimer le risque cancérogène chez l'homme aux faibles concentrations apparaît donc difficile. Cependant, d'après l'US EPA, les données de Hayes *et al.* (1997) suggèrent que la courbe dose-réponse peut être supralinéaire en dessous de la concentration de 25 ppm (étant donné que les anomalies génétiques apparaissent, chez l'homme, pour des faibles concentrations et que la formation de métabolites toxiques atteint un plateau au-delà de 25 ppm ($81,25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$)). Par conséquent, selon l'US EPA, l'utilisation d'un modèle linéaire comme approche par défaut est appropriée pour le calcul de l' ERU_i du benzène.

Lorsqu'un modèle linéaire est utilisé, l'excès de risque unitaire calculé pour le benzène à partir des données de Rinsky *et al.* (1981, 1987) est compris entre $2,2$ et $7,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$. Pour ce calcul, l'US EPA s'est basé sur l'estimation de l'exposition des travailleurs de Crump et Allen (1984) et de Paustenbach *et al.* (1993).

Le RIVM propose un CR_{inhal} de $2 \cdot 10^{-2} \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ pour une exposition par inhalation (Baars *et al.* 2001). Cette concentration dans l'air est associée à un excès de risque cancérogène de $1 \cdot 10^{-4}$ pour une exposition continue durant toute la vie.

Dans son rapport, le RIVM cite des VTR élaborées par différents organismes pour le risque cancérogène du benzène (OMS, 1995 ; Union européenne, 1999 ; US EPA, 1998). D'après le RIVM, l'Union européenne a estimé en 1999 que l'excès de risque de leucémies vie entière de 10^{-6} est associé à une fourchette de concentration de benzène comprise entre $0,2$ et $20 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour une moyenne d'exposition d'un an. Le RIVM propose un CR_{inhal} de $20 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de leucémies de 10^{-4} . Mais aucune explication sur la démarche de construction de cette VTR n'est indiquée dans le rapport. Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

Santé Canada propose une $CT_{0,05}$ de $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ pour une exposition par inhalation (1991)

Cette valeur correspond à la concentration de benzène induisant une augmentation de 5 % de l'incidence des cancers. Elle a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur la cohorte « Pliofilm » (1 165 travailleurs) exposée au benzène, ce dernier étant le seul solvant hématotoxique présent sur le lieu de travail (Rinsky *et al.* 1987). Comparé aux taux nationaux, une augmentation significative des décès dus à tous les types de tumeurs lymphatiques et hématopoïétiques (rapport observé/attendu = 15/6,6) ainsi que des décès dus aux leucémies (rapport observé/attendu = 9/2,66) a été observée.

Pour le calcul de la $CT_{0,05}$, Santé Canada s'est basé sur l'estimation de l'exposition des travailleurs de Crump et Allen (1984). À l'aide d'un modèle mathématique (type du modèle non précisé), la valeur calculée de la $CT_{0,05}$ a été déterminée à $14,7 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$.

L'OEHHA propose un ERU_i de $2,9 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ (2005).

Dans le document intitulé 'Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors' du mois de mai 2005, l'OEHHA recommande un ERU_i de $2,9.10^{-5} (\mu g.m^{-3})^{-1}$. Mais aucune explication claire sur la démarche de construction de cette VTR n'est indiquée par l'OEHHA dans ce rapport. Cette valeur correspond à celle du potentiel cancérigène du benzène proposé en 1988 par le CDHS (*California Department of Health Service*), soit un potentiel de $0,1 (mg.kg.j)^{-1}$ (correspond à un risque unitaire de $2,9.10^{-5} (\mu g.m^{-3})^{-1}$).

Dans un autre document de 2003, l'OEHHA recommande des VTR pour les effets cancérigènes du benzène. Un ERU_i de $0,054 (mg.kg.j)^{-1}$ et un « *no significant risk level* » (NSRL) de $13 \mu g/j$ qui correspond à la dose journalière induisant un risque de cancer vie entière de 10^{-5} ont été proposés. La valeur de $0,054 (mg.kg.j)^{-1}$ correspond à la moyenne géométrique des potentiels cancérigènes obtenus à partir de la cohorte « Pliofilm » (Rinsky *et al.* 1987) et de la cohorte chinoise (Hayes *et al.* 1997) (explication dans le document 2003 de l'OEHHA). En revanche, elle ne correspond pas à l' ERU_i de $2,9.10^{-5} (\mu g.m^{-3})^{-1}$ proposé en 2005.

Tableau IX : Valeurs toxicologiques de référence du benzène pour des expositions par inhalation pour des effets non cancérogènes (VTR à seuil)

Organisme	Méthode de construction	Effet critique et études sources	Dose critique (BMD/ NOAEL/ LOAEL)	UF	Valeur VTR
Exposition aiguë					
OEHHA (1999)	NOAEL/ UF	Diminution du poids du fœtus des rats (Coate <i>et al.</i> , 1984)	NOAEL 40 ppm (129, 6 mg/m ³). Exposition des rates 6h/j du 6 ^{ème} au 15 ^{ème} jour de gestation à 3,24 – 32,4 – 129,6 et 324 mg/m ³	100 (10 intra-espèce et 10 inter-espèces)	REL = 1,3 mg/m³ (0,4 ppm) (6h)
ATSDR (2007)	LOAEL/UF	Diminution du nombre de lymphocytes périphérique et de colonies de lymphocytes B induisant des liposaccharides	LOAEL 10,2 ppm (33 mg/m ³) Exposition des souris 6h/j, pendant 6 j LOAEL _{ADJ} 2,55 ppm (8,3 mg/m ³) et LOAEL _{HEC} 2,55 ppm (8,3 mg/m ³)	300 (10 l'utilisation d'un LOAEL, 3 inter-espèces car un ajustement allométrique, 10 intra-espèces)	MRL = 29 µg/m³ (0,009 ppm) (1-14 jours)
Exposition intermédiaire					
ATSDR (2007)	LOAEL/ UF	Retard dans la réaction lymphocytaire splénique face à des antigènes étrangers chez la souris (Rosenthal et Snyder, 1987)	LOAEL 10 ppm (32,4 mg/m ³) Exposition des souris 6h/j, 5 j par semaine pd 20 j LOAEL _{ADJ} 1,8 ppm (5,8 mg/m ³) et LOAEL _{HEC} 8 ppm (5,8 mg/m ³)	300 (3 inter-espèce car un ajustement allométrique, 10 intra-espèces et 10 l'utilisation d'un LOAEL)	MRL = 19 µg/m³ (0,006 ppm) (15-365 jours)
Exposition chronique					
OEHHA (1999)	NOAEL/ UF	Effets hématologiques chez l'homme (Tsai <i>et al.</i> , 1983)	NOAEL 0,53 ppm (1,67 mg/m ³) NOAEL _{ADJ} 0,19 ppm (0,6 mg/m ³) Exposition entre 1 et 21 ans	10 (intra-espèce)	REL = 60 µg/m³
US EPA (2003)	BMC/BMCL	Diminution du nombre de lymphocytes chez l'homme (Rothman <i>et al.</i> , 1996b)	BMC 13,7 ppm (43,7 mg/m ³) BMCL 7,2 ppm (23 mg/m ³) Exposition moyenne 6,3 ans	300 (10 intra-espèces, 3 car exposition moyenne inférieures à 7 ans, 3 manque de données sur la reprotoxicité et 3 utilisation d'une BMC)	RfC = 3.10⁻² (mg/m³) (30 µg/m³)
ATSDR (2007)	BMC _{0,25sd} /BMCL _{0,25sd}	Diminution du nombre de lymphocytes B chez l'homme (Lan <i>et al.</i> , 2004a)	BMCL _{0,25sd} 0,10 ppm (0,3 mg/m ³) , BMCL _{0,25sdADJ} 0,03 ppm (0,097 mg/m ³) Exposition moyenne 6,1 ans	10 (intra-espèce)	MRL = 9,7 µg/m³

Tableau X : Valeurs toxicologiques de référence du benzène pour des expositions par inhalation pour des effets cancérogènes (VTR sans seuil)

Organisme	Effet critique et études sources	Méthode de construction	Valeur VTR
US EPA (1998)	Mortalité par leucémies (Rinsky <i>et al.</i> , 1981, 1987)	Utilisation d'un modèle mathématique linéaire	ERU_i entre $2,2$ et $7,8.10^{-6}$ $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$
RIVM (2001)	Non précisé	Aucune explication dans la construction de cette valeur n'a été donnée	$Cr_{inhal} = 2.10^{-2} \text{ mg}/\text{m}^3$ Pour un risque de cancer de 10^{-4}
Santé Canada (1991)	Décès dus à tous les types de tumeurs lymphatiques et hématoïétiques et décès dus aux leucémies (Rinsky <i>et al.</i> , 1987)	Utilisation d'un modèle mathématique (type du modèle non indiqué)	$CT_{0,05} = 15 \text{ mg}/\text{m}^3$ Concentration induisant une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs
OEHHA (2005)	Peu clair	La valeur correspond à celle recommandée par le California Department of Health Service' (CDHS) en 1988 Aucune explication précise sur la méthode d'élaboration de cette valeur n'a été indiquée et d'autres valeurs différentes ont été proposées en 2003	$ERU_i = 2,9.10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

6 Choix de la valeur guide française

Sur la base des données collectées, synthétisées et analysées lors des étapes précédentes, le raisonnement permettant la proposition d'une VGAI tient en trois étapes :

- Le groupe de travail propose un avis sur chacune des valeurs de référence (VG (groupe 1) et VTR) recensées en discutant notamment la qualité de l'étude source, l'effet critique retenu, les facteurs d'incertitude appliqués, etc. Dans le cas où seuls les critères sanitaires sont retenus pour l'élaboration des repères analysés, le groupe de travail considère que les VG sont assimilables à des VTR.
- Cette étape permet d'identifier les valeurs existantes entrant dans la démarche de fixation des valeurs retenues pour une ou plusieurs VGAI ;
- A partir de ces avis, la proposition d'une valeur guide de qualité d'air est fonction des deux cas de figure suivants :
 - ▶ il existe une ou plusieurs VG construite(s) exclusivement sur des considérations sanitaires et/ou une ou plusieurs VTR ; leur qualité est identique au regard des critères préalablement définis. L'opportunité d'un choix sera déterminée au cas par cas en fonction de critères complémentaires (ex : date d'élaboration, données animales ou humaines, etc.) ;
 - ▶ il n'existe pas de VG construite exclusivement sur des considérations sanitaires et/ou de VTR ; ou bien aucune des VG et des VTR recensées ne répond aux critères de qualité préalablement définis ; dans ce cas, le groupe de travail ne propose pas de valeur guide française ; des travaux complémentaires d'expertise et de recherche sont nécessaires.

6.1 Avis sur les différentes VG et VTR du benzène

6.1.1 Considérations préalables

6.1.1.1 Effets critiques retenus

Deux grands types d'effets se distinguent après une exposition à long terme au benzène. D'une part les effets hématologiques non cancérogènes, comme les leucopénies, thrombocytopénies, granulopénies, pancytopénies, éosinophilies, aplasies médullaires et anémies aplasiques. D'autre part, les effets hématologiques cancérogènes, tels que le syndrome myéloprolifératif et les leucémies.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de considérer que la diminution des cellules sanguines est le seul précurseur des cancers observés. Le groupe de travail suggère donc de prendre en compte les deux types d'effets, non cancérogènes et cancérogènes, pour proposer des VGAI françaises.

6.1.1.2 Mécanisme d'action proposé pour le benzène

La voie respiratoire est la principale voie d'exposition au benzène pour la population générale. Du fait de sa grande lipophilie, les concentrations tissulaires de benzène seront plus élevées dans la moelle osseuse et dans les graisses. Le mécanisme d'action du benzène conduisant aux effets hématologiques et aux leucémies est partiellement élucidé. En revanche, ceux provoquant les effets du benzène sur la reproduction, le développement et le système nerveux ne sont pas élucidés en raison du manque d'études.

La toxicité du benzène implique plusieurs de ses métabolites : dans la moelle osseuse, les métabolites phénoliques du benzène (phénol, hydroquinone, catéchol, 1,2,4-benzènetriol, 1,2 et 1,4-benzoquinone) sont métabolisés par les peroxydases et la MPO en radicaux quinones et semi-quinones qui stimulent la production d'espèces radicales oxygénées. Cette étape conduit à des altérations de la tubuline, des histones, de la topoisomérase II et d'autres protéines associées à l'ADN. De plus, les espèces oxygénées peuvent se lier à des macromolécules cellulaires inhibant la synthèse de l'ARN des macrophages, bloquant l'hématopoïèse et supprimant la synthèse protéique intracellulaire. La liaison du benzène et de ses métabolites à l'ADN peut conduire à des aberrations chromosomiques (recombinaisons mitotiques, effets clastogènes, translocations de chromosomes, aneuploïdies et hyperploïdies) et à un effet mutagène s'exprimant par une leucémie.

L'anémie aplasique peut évoluer vers un syndrome myéloprolifératif puis vers une leucémie. La présence d'anomalies chromosomiques est associée à la survenue d'un syndrome myéloprolifératif, au passage d'une anémie aplasique vers le syndrome myéloprolifératif et au développement d'une leucémie.

En l'état actuel des connaissances et compte tenu des pratiques internationales de construction des VTR (Mullot *et al.* 2006), le groupe de travail suggère de considérer la présence d'un seuil pour les effets hématologiques non cancérogènes et l'absence de seuil pour les effets cancérogènes.

6.1.1.3 Durées d'exposition à prendre en compte pour la proposition de VGAI française

Les données sur les effets sanitaires indiquent que les expositions de l'Homme au benzène, quelles soient aiguës, intermédiaires, ou chroniques, produisent des effets. Le groupe de travail suggère donc de retenir les trois types de durées d'exposition pour la proposition de VGAI françaises.

6.1.2 Avis sur les valeurs de référence collectées

6.1.2.1 Expositions de courtes durées

Chez l'Homme, des maux de tête, une fatigue ainsi que des altérations du système hématologique ont été constatés à partir d'études menées en milieu professionnel après des expositions de courtes durées. Des maux de tête et une fatigue ont été ressentis après 30 minutes d'exposition au benzène pour des concentrations comprises entre 50 et 100 ppm (163 et 325 mg.m⁻³) (Hathaway *et al.* 1991). La présence de leucopénie, d'anémie et de thrombocytopénie a été notée chez les travailleurs exposés plus de deux jours à des concentrations supérieures à 60 ppm (195 mg.m⁻³) de benzène (Midzenski *et al.* 1992). **Ainsi, le groupe de travail suggère de proposer une VGAI française pour des durées d'exposition aiguës.**

Aucune valeur guide n'a été établie pour une exposition aiguë par inhalation au benzène.

Deux VTR ont été élaborées pour une exposition aiguë par inhalation au benzène, un RELa de 1,3 mg.m⁻³ (0,4 ppm) proposée par l'OEHHA en 1999 et un MRLa de 29 µg.m⁻³ (0,009 ppm) recommandé par l'ATSDR en 2007. La VTR de l'OEHHA a été établie à partir d'une étude expérimentale (Coate *et al.*, 1984) pour une diminution du poids fœtal. Cette valeur est valide pour une exposition de 6 heures. Dans l'étude de Coate *et al.* (1984) des rats femelles en gestation ont été exposés à 1, 10, 40 et 100 ppm (3,24 – 32,4 – 129,6 – 324 mg.m⁻³) de benzène 6 heures par jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation. L'effet critique retenu par l'OEHHA est la diminution du poids des fœtus. Cette diminution est significative chez les rates exposées à 100 ppm de benzène comparé aux rates du groupe témoin (2 groupes témoins ont été réalisés) ($p < 0,05$). Aucune fœtotoxicité, aucun effet toxique maternel ni aucun effet tératogène n'ont été observés pour les rates exposées à 40 ppm (129,6 mg.m⁻³) de benzène ou à des concentrations plus basses. L'OEHHA considère la valeur de 40 ppm comme étant un NOAEL pour la diminution du poids fœtal. Un facteur d'incertitude total de 100 a été appliqué à ce NOAEL. Un facteur 10 pour la

variabilité intra-espèces et un facteur 10 pour la variabilité intra-espèce. L'étude retenue par l'OEHHA est de bonne qualité scientifique. Toutefois, seules les moyennes du poids des fœtus ont été données pour chaque groupe d'exposition et pour les deux groupes témoins. De plus, le pourcentage de fœtus touchés par cette diminution de poids n'a pas été indiqué. La méthode d'élaboration de la VTR retenue par l'OEHHA est classique, elle est bien décrite et transparente. Les facteurs d'incertitude de 10 appliqués pour tenir compte de la variabilité intra et inter-espèces ont été pris par défaut. Toutefois, il faut noter que l'effet critique retenu par l'OEHHA pour élaborer sa VTR (diminution du poids fœtal) n'a pas été constaté chez l'Homme. En effet, les données humaines concernant les effets du benzène sur le développement sont non conclusives car peu nombreuses, incomplètes (absence de données d'exposition) et contradictoires.

L'ATSDR a établi sa VTR à partir de l'étude expérimentale de Rozen *et al.* (1984) dans laquelle des souris mâles C57BL/6J (7 à 8 souris par lot) ont été exposées 6 heures par jour pendant 6 jours consécutifs à 0 - 10,2 - 31 - 100 et 301 ppm de benzène (soit 0 - 33 - 101 - 325 et 978 mg.m⁻³). Un LOAEL de 10,2 ppm a été identifié par l'ATSDR pour une diminution du nombre de lymphocytes périphériques ainsi que pour une diminution du nombre de lymphocytes B induisant des lipopolysaccharides. Un LOAEL_{ADJ} et un LOAEL_{HEC} ont été ensuite calculés et des facteurs d'incertitude par défaut ont été appliqués. La démarche de construction suivie par l'ATSDR est classique et très bien décrite. De plus, contrairement à l'OEHHA, l'effet critique retenu par l'ATSDR (effet hématologique) est un effet qui a été constaté chez l'Homme après des expositions de courtes durées. A noter que la souris est un modèle animal particulièrement sensible aux effets du benzène.

6.1.2.2 Expositions intermédiaires

Aucune valeur guide n'a été établie pour une exposition intermédiaire par inhalation au benzène.

Une seule VTR a été établie pour une exposition intermédiaire par inhalation au benzène. Cette valeur est de 19 µg.m⁻³ (0,006 ppm) pour une exposition de 15 jours à un an et a été établie en 2007 par l'ATSDR. Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Rosenthal et Snyder (1987) dans laquelle des souris mâles ont été exposées par inhalation à 32,5, 97,2 et 325 mg.m⁻³ de benzène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 20 jours. L'ATSDR a proposé un LOAEL à 32,5 mg.m⁻³ pour un retard dans l'alloréactivité *in vitro* des lymphocytes provenant de la rate des souris exposées. Un LOAEL ajusté (LOAEL_{ADJ}) de 5,8 mg.m⁻³ et un LOAEL_{HEC} (Human Equivalent Concentration) également de 5,8 mg.m⁻³ ont ensuite été calculés en tenant compte des expositions de 6 heures par jour, 5 jours par semaine. Un facteur d'incertitude total de 300 a été appliqué à ce LOAEL_{HEC} : un facteur 3 pour tenir compte des différences de toxicodynamie entre l'animal et l'homme, les différences de toxicocinétiques étant prises en compte par l'ajustement allométrique (calcul d'un LOAEL_{HEC}), un facteur 10 pour les variations intra-espèces et un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOAEL.

Cette méthode d'élaboration de la VTR de l'ATSDR est correctement décrite et suffisamment transparente. **Le groupe de travail suggère de retenir cette VTR intermédiaire recommandée par l'ATSDR comme VGAI pour des durées d'exposition intermédiaires, de 2 semaines à une année.**

6.1.2.3 Expositions chroniques

6.1.2.3.1 Effets non cancérogènes

Aucune valeur guide n'a été proposée pour une exposition chronique au benzène et pour les effets non cancérogènes du benzène. Toutefois, trois VTR ont été élaborées pour les effets non cancérogènes du benzène après une exposition chronique :

- un « *Reference Exposure Level* » (REL) de 60 µg.m⁻³ proposé en 1999 par l'OEHHA ;
- une « *Reference Concentration* » (RfC) de 30 µg.m⁻³ établie par l'US EPA en 2003 ;
- un « *Minimal Risk Level* » (MRL) de 9,7 µg.m⁻³ élaboré par l'ATSDR en 2007.

Ces trois VTR ont été établies à partir de données humaines, issues d'études sources différentes (Tableau XI). L'OEHHA a retenu l'étude de Tsai *et al.*, 1983, l'US EPA celle de Rothman *et al.*, 1996b et l'ATSDR celle de Lan *et al.*, 2004. La méthode de construction suivie pour établir ces 3 VTR est également différente. L'OEHHA calcule sa VTR à partir d'un NOAEL et d'un NOAEL_{ADJ}, l'US EPA calcule une BMDL_{1sd} et l'ATSDR estime une BMCL_{0,25sd} et une BMCL_{0,25sdADJ}.

Tableau XI : Comparaison des trois VTR chroniques respiratoires de l'OEHHHA, l'US EPA et de l'ATSDR pour le benzène

	VTR de l'OEHHHA (1999)	VTR de l'US EPA (2003)	VTR de l'ATSDR (2007)
Référence des études sources	Tsai <i>et al.</i> , 1983	Rothman <i>et al.</i> , 1996b	Lan <i>et al.</i> , 2004a
Type d'étude	Etude en milieu professionnel	Etude transversale en milieu professionnel	Etude transversale en milieu professionnel
Nombre d'individus	454 l'ensemble de la cohorte et 303 pour l'étude des paramètres hématologiques	44	250
Type de population	Travailleurs masculins dans une raffinerie au Texas	Travailleurs dans 3 usines à Shanghai	Travailleurs dans 2 usines de chaussures dans la région de Tianjin en chine.
Population témoin	Américains (USA) et population interne à la raffinerie non exposée au benzène (823).	44 individus non exposés au benzène du même âge et du même sexe que la population exposée	140 individus travaillant dans 3 usines de vêtements dans la région de Tianjin. La population témoin est du même âge et du même sexe que la population exposée Concentration de benzène : < à la limite de détection (0,004 ppm). Benzène dans les urines : 0,382 µg/L +/-1,24
Niveaux d'exposition (ppm) (1 ppm = 3,25 mg/m³)	< 1 ppm (89 % des échantillons) Entre 1 et < 10 ppm (10 % des échantillons) ≥ 10 ppm (3/727) Concentration médiane = 0,53 ppm	Moyenne pondérée sur 8 h de travail = 31 ppm 2 groupes d'exposition : ≤ 31 ppm et > 31 ppm	Trois catégories : < 1 ppm (n= 109) (moyenne = 0,57 ppm +/- 0,24) Entre 1 et < 10 ppm (n= 110) (moyenne = 2,85 ppm +/- 2,11) ≥ 10 ppm (n= 31) (moyenne = 28,75 ppm +/- 20,75) La quantité de benzène dans les urines a été mesurée pour les 3 catégories d'exposition (µg/L) : 13,4 +/-18,3 ; 86 +/-130 et 847 +/-1250
Durée d'exposition	1 à 21 ans Moyenne = 8 ans (blancs) Moyenne = 4,5 ans (non blancs)	Moyenne d'exposition : 6,3 ans +/- 4,4 ; fourchette comprise entre 0,7 et 16 ans	Exposition moyenne de 6,1 ans +/- 2,9
Effets observés et type de mesure	Pas de modifications des paramètres hématologiques (nombre de leucocytes, lymphocytes, hématies, plaquettes, hémoglobine, hémocrite), ni des paramètres chimiques sanguins.	Diminution du nombre de globules blancs, du nombre absolu de lymphocytes, du nombre de plaquettes, d'hématie et diminution de la concentration d'hématocrite. Augmentation du VGM (volume globulaire moyen)	Diminution du nombre total de globules blancs, de granulocytes, de lymphocytes, de lymphocytes T4 (CD4+), de lymphocytes T8 (CD8+), du ratio CD4+/CD8+, du nombre de lymphocytes B, de cellules NK, de monocytes, de plaquettes et diminution de la concentration d'hémoglobine. Diminution de la formation de colonies à partir des cellules souches (CFU-GM / BFU-E / CFU-GEMM). Diminution plus importante que celles des cellules matures
Interprétation des résultats		L'évaluation de l'exposition au benzène a été faite pendant 1 à 2 semaines.	L'évaluation de l'exposition a été faite pendant une longue période : 16 mois.
Effet critique retenu	Effet hématologique	Diminution du nombre de lymphocytes chez l'homme	Diminution du nombre de lymphocytes B
Dose critique	NOAEL = 0,53 ppm (1,67 mg/m ³) NOAEL =ADJ = 0,19 ppm (0,6 mg/m ³)	BMC _{1sd} = 13,7 ppm (43,7 mg/m ³) BMCL _{1sd} = 7,2 ppm (23 mg/m ³)	BMCL _{0,25sd} 0,10 ppm (0,3 mg/m ³) BMCL _{0,25sdADJ} 0,03 ppm (0,097 mg/m ³)
Facteurs d'incertitude	10 (intra - espèce)	300 (10 intra-espèce, 3 car exposition moyenne inférieure à 7 ans, 3 pour manque de données sur la reprotoxicité et 3 pour l'utilisation d'une BMC)	10 (intra - espèce)

Comparaison des méthodes de construction et des concentrations critiques calculées

L'US EPA et l'ATSDR proposent des VTR issues de Benchmark doses, résultant d'une construction modélisée très pertinente, car utilisant l'ensemble de la relation dose-réponse mise en évidence. En revanche, l'OEHHA s'appuie sur un NOAEL. Le groupe de travail privilégie l'utilisation de la benchmark dose comme dose critique plutôt qu'un NOAEL.

Pour choisir entre la valeur de l'US EPA et celle de l'ATSDR, il apparaît nécessaire d'analyser les études qui ont permis la construction des VTR.

Comparaison des études sources

Les deux études, celle de Lan *et al.* (2004) et celle de Rothman *et al.* (1996) semblent de qualité égale. L'exposition au benzène a été mesurée individuellement au poste de travail et la quantité de benzène présent dans les urines après la journée de travail a été mesurée. Dans les deux études les différents biais tels que la consommation de tabac, d'alcool, le sexe, l'âge, l'index de masse corporelle et le développement récent d'infections ont été pris en compte. Des tests statistiques ont été utilisés pour évaluer la significativité des effets constatés. La présence d'autres solvants a été recherchée et prise en compte. Les travailleurs ont été exposés également à du toluène et à du xylène mais à des faibles concentrations. Dans l'étude de Lan *et al.* (2004) d'autres solvants ont été retrouvés qui diffèrent en fonction des usines sélectionnées, mais soit la concentration de ces solvants est très faible soit, ils n'induisent pas d'effet hématologique. Dans les deux études, la plupart des mêmes paramètres ont été analysés. Toutefois, dans l'étude de Rothman *et al.* (1996) le nombre d'hématies et le VGM ont été regardés et l'influence des métabolites du benzène sur l'ensemble des paramètres a été étudiée. Dans l'étude de Lan *et al.* (2004), la formation de colonies à partir de cellules souches a été examinée.

Les avantages que présente l'étude de Lan *et al.* (2004) sont les suivants : elle a été menée sur un nombre plus important d'individus, soit 240 sujets exposés contre 44 dans l'étude de Rothman *et al.* (1996). De plus, 3 groupes d'exposition ont été constitués (< 1 ppm ($n = 109$) (moyenne = 0,57 ppm $\pm$ 0,24), entre 1 et <10 ppm ($n = 110$) (moyenne = 2,85 ppm $\pm$ 2,11) et ≥ 10 ppm ($n = 31$) (moyenne = 28,75 ppm $\pm$ 20,75) au lieu de 2 dans l'étude de Rothman *et al.* (1996) (≤ 31 ppm et > 31 ppm). Enfin les concentrations d'exposition au benzène sont plus faibles dans l'étude de Lan *et al.* (2004). Ainsi, l'étude de Lan *et al.* (2004) apparaît plus adaptée pour évaluer la relation dose - réponse du benzène et pour proposer une VGAI française.

6.1.2.3.2 Effets cancérogènes

Pour les effets cancérogènes, une valeur guide sans seuil a été établie par l'OMS ainsi que 4 VTR sans seuil, par l'US EPA, le RIVM, Santé Canada et l'OEHHA.

La valeur guide proposée ainsi que les 4 VTR sont du même ordre de grandeur.

L'OMS (2000) s'appuie sur l'utilisation d'un ERU de $6 \cdot 10^{-6}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ pour proposer des valeurs guides :

- pour un excès de risque vie entière de 10^{-4} : 17 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$;
- pour un excès de risque vie entière de 10^{-5} : 1,7 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$;
- pour un excès de risque vie entière de 10^{-6} : 0,17 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$.

Le mode de construction de cette valeur est transparent, bien décrit et détaillé.

L'OMS a retenu comme études sources celles réalisées sur la cohorte « Pliofilm » (Rinsky *et al.* 1981 ; 1987) ainsi que les matrices d'exposition au benzène de Crump et Allen (1984) et de Paustenbach (1992 ; 1993). Deux types de modèles mathématiques intégrant la multiplication des

risques et l'accumulation des concentrations de benzène ont été utilisés pour calculer le risque, un modèle linéaire et un modèle non linéaire. Les risques obtenus pour une même matrice d'exposition et pour les deux types de modèles (linéaire et non linéaire) sont soit identiques pour la matrice de Crump et Allen, 1984 (risque de $7,5 \cdot 10^{-6}$ pour $1 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ de benzène) soit très proches pour la matrice de Paustenbach *et al.* (1992) (risque de $4,7 \cdot 10^{-6}$ pour $1 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ de benzène avec un modèle linéaire et risque de $4,4 \cdot 10^{-6}$ pour $1 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ de benzène avec un modèle non linéaire).

La valeur guide retenue par l'OMS correspond à la moyenne géométrique des différents risques calculés. Le fait de calculer le risque à l'aide des deux types de modèles (linéaire et non linéaire), comme l'a fait l'OMS, paraît pertinent car les connaissances actuelles ne permettent pas de déterminer exactement la forme de la courbe dose-réponse du benzène pour des faibles concentrations.

Concernant les VTR, la méthode de construction proposée par l'US EPA, bien décrite et détaillée, conduit à un ERU compris entre 2,2 et $7,8 \cdot 10^{-6}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹. Cette fourchette de VTR a été élaborée à partir des données de la cohorte « Pliofilm » (Rinsky *et al.* 1981 ; 1987) et les matrices d'exposition développées par Crump et Allen (1984) et par Paustenbach (1993) ont été utilisées. La méthode de construction diffère de celle utilisée par l'OMS par le type de modèle mathématique pris en compte. L'OMS fait le calcul de son ERU_i avec 2 types de modèles (linéaire et non linéaire) et retient la moyenne géométrique des valeurs obtenues alors que l'US EPA utilise uniquement un modèle linéaire après avoir précisé que le choix d'un type de modèle mathématique pour estimer le risque cancérigène chez l'homme aux faibles concentrations de benzène est difficile car les connaissances actuelles ne permettent pas de déterminer la forme de la courbe dose-réponse du benzène pour les concentrations environnementales. Cependant, selon l'US EPA, l'utilisation d'un modèle linéaire comme approche par défaut est appropriée pour le calcul de l'ERU_i du benzène car la courbe dose-réponse serait, d'après les données, supralinéaire en-dessous de 25 ppm.

Enfin, le type de modèle utilisé par Santé Canada pour le calcul de la concentration tolérable CT_{0,05} de $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ (ERU_i = $3,3 \cdot 10^{-6}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹) n'est pas indiqué. La méthode d'élaboration du « Cancer Risk » (CR) de $2 \cdot 10^{-2} \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ proposé par le RIVM n'est pas transparente. La démarche de construction de l'ERU_i de $2,9 \cdot 10^{-5}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)⁻¹ recommandé en 2005 par l'OEHA n'est pas précisée. De plus, en 2003 une valeur différente a été proposée par ce même organisme. Ceci rend le raisonnement suivi par l'OEHA peu transparent et peu compréhensible (voir chapitre 5.2.3).

6.2 Proposition de VGAI françaises

6.2.1 Expositions aiguës

L'analyse approfondie des VTR a montré que les deux VTR disponibles dans la littérature répondent aux critères de qualité scientifique retenus par le groupe de travail. En revanche, contrairement à l'ATSDR, l'effet critique retenu par l'OEHA (effet sur le développement chez la souris) pour la construction de sa VTR n'est pas suffisamment étayé dans les études disponibles chez l'Homme (une seule étude de 2000, montrant une interaction entre exposition au benzène et stress professionnel). **Ainsi, pour les effets non cancérigènes, le groupe de travail préfère retenir la VTR de $29 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ (0,009 ppm) proposée par l'ATSDR pour une exposition aiguë, comme VGAI court terme française. Cette dernière sera applicable d'une journée à 14 jours, durée de validité de la VTR de l'ATSDR.**

6.2.2 Expositions intermédiaires

L'analyse approfondie des VG et des VTR a montré que seule une VTR est disponible dans la littérature pour les expositions intermédiaires au benzène. Cette VTR répond aux critères de qualité scientifique retenus par le groupe de travail. **Ainsi, pour les effets non cancérigènes, la VTR de $19 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ proposée par l'ATSDR pour une exposition intermédiaire est retenue**

comme VGAI intermédiaire française. Cette dernière sera applicable de deux semaines à un an, durée de validité de la VTR de l'ATSDR.

6.2.3 Expositions chroniques

6.2.3.1 Effets non cancérogènes

L'analyse approfondie des VG et VTR montre qu'il existe deux VTR jugées de bonne qualité scientifique par le groupe de travail. Elles ont été élaborées par l'US EPA et l'ATSDR et ont été fixées respectivement à $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ et $9,7 \mu\text{g.m}^{-3}$. Le groupe de travail a analysé de manière plus détaillée les études qui ont permis la construction de telles VTR. Cette analyse conduit à retenir préférentiellement l'étude ayant servi à la construction de la VTR de l'ATSDR pour plusieurs raisons :

- le nombre d'individus est plus important (240 versus 44) ;
- le nombre de groupes d'exposition est plus important (3 versus 2) ;
- les concentrations d'exposition au benzène sont plus faibles.

Ainsi, compte tenu des éléments scientifiques disponibles et analysés, le groupe de travail propose de fixer la VGAI à $10 \mu\text{g.m}^{-3}$, correspondant à la valeur arrondie de la VTR de l'ATSDR. Cette valeur guide est applicable pour des durées d'exposition supérieures à un an.

6.2.3.2 Effets cancérogènes

L'analyse approfondie des VG et VTR montre qu'il existe deux valeurs jugées de bonne qualité scientifique par le groupe de travail. Elles ont été élaborées par l'OMS et l'US EPA et ont été fixées respectivement à $6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ et entre 2,2 et $7,8.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$. Néanmoins, le groupe de travail considère que le fait de calculer le risque à l'aide des deux types de modèles (linéaire et non linéaire), comme l'a fait l'OMS, paraît plus pertinent car les connaissances actuelles ne permettent pas de déterminer exactement la forme de la courbe dose-réponse du benzène pour des faibles concentrations. **La valeur guide est établie en s'appuyant sur la relation dose-réponse identifiée ($6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$).** Ainsi, la probabilité supplémentaire (par rapport à un individu non exposé) qu'un individu exposé à $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ de benzène pendant sa vie entière contracte une leucémie est de 6.10^{-6} . En d'autres termes, les concentrations associées à différents niveaux de risque sont les suivantes :

- - $0,17 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6} (correspondant à un risque négligeable selon l'US EPA)
- - $1,7 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} (correspondant à un risque acceptable pour fixer les valeurs guides de qualité d'eau selon l'OMS)

Néanmoins, compte tenu des éléments scientifiques disponibles et analysés, le groupe de travail recommande l'application du principe ALARA (« aussi faible que raisonnablement possible ») car le benzène est une substance cancérogène dont le mécanisme a été considéré comme sans seuil de dose.

7 Conclusions du groupe de travail

Proposition de Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur (VGAI)

Compte tenu des connaissances actuelles, le groupe de travail propose quatre valeurs guides : la première pour des expositions de courte durée, la seconde pour des expositions intermédiaires, et enfin, deux valeurs guides pour des expositions chroniques.

Les VGAI proposées sont respectivement de :

Pour les effets non cancérogènes :

VGAI court terme : $29 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une durée d'exposition d'une journée à 14 jours

VGAI intermédiaire : $19 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une durée d'exposition de plus de deux semaines à moins de un an

VGAI long terme : $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une durée d'exposition supérieure à un an

Pour les effets cancérogènes :

La valeur guide est établie en s'appuyant sur la relation dose-réponse identifiée ($6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$). Ainsi, la probabilité supplémentaire (par rapport à un individu non exposé) qu'un individu exposé à $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ de benzène pendant sa vie entière contracte une leucémie est de 6.10^{-6} . En d'autres termes, il est possible de déterminer les concentrations suivantes associées à des niveaux de risque en cas d'exposition « vie entière » :

$0,17 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6} (correspondant à un risque négligeable selon l'US EPA)

$1,7 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} (correspondant à un risque acceptable pour fixer les valeurs guides de qualité d'eau selon l'OMS)

De plus, le benzène étant une substance cancérogène génotoxique, le groupe de travail approuve l'application du principe ALARA (« aussi faible que raisonnablement possible »).

8 Mise en perspective

Afin d'apporter un complément d'information utile pour la mise en perspective des valeurs guides proposées, celles-ci sont comparées avec, d'une part, les niveaux d'exposition mesurés en France et, d'autre part, les relations doses-effets identifiées dans la littérature.

Comparaisons des VGAI avec les niveaux de concentrations dans les logements français relevés lors de la campagne nationale Logements de l'OQAI (OQAI 2006)

Les concentrations dans les logements mesurées dans le cadre de la campagne de l'OQAI sur 7 jours peuvent être comparées à la VGAI court-terme applicable pour une durée d'une journée à 14 jours : aucun logement de l'échantillon n'a une concentration intérieure en benzène supérieure à la VGAI court-terme retenue ($29 \mu\text{g.m}^{-3}$).

Notons que les concentrations mesurées dans le cadre de l'OQAI sur une semaine ne sont pas directement comparables aux autres VGAI proposées (15 jours à un an, supérieure à un an). Toutefois, en supposant que les sources sont relativement stables et en considérant que les logements ont été échantillonnés à différents moments de l'année et dans diverses situations, on peut mettre en regard ces données avec ces autres VGAI (Tableau XII).

- un seul logement de l'échantillon a une concentration intérieure en benzène ($22,8 \mu\text{g.m}^{-3}$) supérieure à la VGAI intermédiaire retenue ($19 \mu\text{g.m}^{-3}$) ;
- la concentration de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ (VGAI long-terme protégeant des effets non cancérogènes) de benzène est atteinte dans environ 2,7 % (IC 1,4 ; 5) des logements (échantillons redressé) ;
- la concentration de $1,7 \mu\text{g.m}^{-3}$ (correspondant à un risque vie entière de 10^{-5}) de benzène est atteinte dans environ 60 % (IC 56,6 ; 66,2) des logements (échantillon OQAI redressé) ;
- la concentration de $0,17 \mu\text{g.m}^{-3}$ (correspondant à un risque vie entière de 10^{-6}) de benzène est inférieure à la limite de détection ($0,4 \mu\text{g.m}^{-3}$) des techniques analytiques mises en œuvre dans le cadre de la campagne « Logements » de l'OQAI. 98,6 % (IC 97,1 ; 99,4) des logements ont une concentration en benzène supérieure à $0,4 \mu\text{g.m}^{-3}$ (limite de détection)

Enfin, les VGAI proposées peuvent être rapprochées de deux données réglementaires, qui sont cohérentes entre elles :

Pour protéger la population des effets cancérogènes liés à des expositions chroniques au benzène, le CSHPF (section des milieux de vie) a proposé en France en 1997 une valeur limite de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ et un objectif de qualité d'air de $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (en moyenne annuelle), fondés sur l'ERU de l'OMS et l'utilisation d'un excès de risque de 10^{-5} (excès de risque utilisé pour fixer les valeurs de qualité de l'eau) (voir annexe 1).

La Directive Européenne 2000/69/CE du 16 novembre 2000 (annexe 1) fixe une valeur limite pour la protection de la santé humaine à $5 \mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne sur une année civile) qu'il faudra atteindre en 2010. Ces concentrations ont été reprises dans la réglementation française pour la surveillance de la qualité de l'air (décret n°2002- 213 du 15 février 2002).

Tableau XII : % de logements (intérieur, garage) dépassant, à l'échelle nationale, les différentes valeurs guides proposées (Source : OQAI)

Valeur guide	Intérieur	Garage
0,4 µg/m ³ *	98,6 %	99,2 %
1,7 µg/m ³	61,5 %	76,5 %
10 µg/m ³	2,7 %	22,7 %
19 µg/m ³	0,3 %	5,6 %

Description des relations doses-effets

En s'appuyant sur les données toxicologiques décrites dans ce rapport au chapitre 2 ainsi que sur les schémas d'organisation des connaissances toxicologiques proposées par l'ATSDR (ATSDR, 2007), il est possible de décrire la relation dose-effet pour chacune des durées d'exposition à considérer puis de proposer une mise en perspective des données toxicologiques avec les concentrations mesurées au cours d'études françaises et notamment la campagne de l'OQAI.

Concernant les expositions aiguës

Les principales données disponibles sont quasiment toutes issues des expérimentations animales. Les observations en population humaine sont plutôt ponctuelles et ne permettent pas de déterminer de NOAEL ou de LOAEL.

Chez l'animal, on observe une homogénéité des LOAEL et des NOAEL quel que soit l'effet considéré – hématologique, immunologique, perte de poids, reprotoxique. Pour ces effets, les plus faibles LOAEL sont déterminés pour des concentrations au moins 1,5 fois supérieures aux NOAEL : 40 mg.m⁻³ versus 25-30 mg.m⁻³. Les LOAEL pour les autres effets (hépatique, cardiovasculaire et neurologique) sont environ 10 fois plus élevés. La sévérité de tous ces effets s'accroît pour des concentrations environ 100 fois plus élevées.

Les observations hématologiques et neurologiques ont été rapportées chez l'homme pour des expositions respectivement de l'ordre de 200 mg.m⁻³ et d'environ 160 à 300 mg.m⁻³. Les autres effets décrits lors d'expositions aiguës, tels que des symptômes neurologiques plus accentués voire la mort, surviennent pour des expositions de 3 à 30 fois supérieures (plus de 1 000 à plus de 10 000 mg.m⁻³).

La VGAI court terme retenue par le GT est fondée sur une étude animale qui a montré des effets hématologiques chez la souris pour des expositions de l'ordre de 30 mg.m⁻³. Les concentrations mesurées dans le cadre de l'OQAI ne dépassant pas la VGAI, il n'y a pas lieu de s'attendre à la manifestation d'un quelconque effet sanitaire aigu.

Concernant les expositions intermédiaires

Comme pour les expositions de courtes durées, les données toxicologiques qui ont permis de déterminer des NOAEL et LOAEL sont quasiment toutes issues d'expérimentations animales. Les données rapportées chez l'homme sont issues d'observations ponctuelles.

Chez l'animal, les NOAEL et LOAEL correspondant à des effets hématologiques ou immunologiques sont similaires : 30 à 40 mg.m⁻³. Il n'y a pas de NOAEL rapportés pour les effets neurologiques. Les LOAEL pour ces effets neurologiques peuvent cependant être jusqu'à 50 fois plus élevés que les précédents, en fonction des espèces. L'accroissement de la sévérité des symptômes s'observe pour des concentrations environ 100 fois supérieures aux NOAEL.

Les rares données humaines indiquent des LOAEL supérieurs d'un facteur 3 à 6 en comparaison des plus faibles déterminés chez l'animal, soit à partir de 90 mg.m⁻³. Ils sont établis pour les effets hématologiques et immunologiques. L'augmentation de la sévérité de ces symptômes est également décrite pour des concentrations 5 à 50 fois supérieures à celles rapportées chez

l'animal. La VGAI intermédiaire retenue par le GT est fondée sur une étude animale qui a montré des effets hématologiques chez la souris pour des expositions de l'ordre de 30 mg.m^{-3} .

Dans le cadre de la campagne de l'OQAI, un seul logement sur les 567 résidences principales investiguées a une concentration intérieure en benzène ($22,8 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$) supérieure à la VGAI intermédiaire retenue ($19 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$). Cependant, l'écart de concentration étant très faible, et compte tenu des valeurs des NOAEL et LOAEL identifiés, il n'y a pas lieu de s'attendre à l'apparition d'effets liés à cette exposition au benzène, autres que l'effet critique hématologique, ni à une sévérité accrue.

Concernant les expositions chroniques

Les données disponibles sont quasi-exclusivement issues d'études en population professionnelle. Ces nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence que le benzène pouvait provoquer des effets hématologiques (leucopénie, anémie...) pour des expositions chroniques de l'ordre de 3 mg.m^{-3} . Par ailleurs, les études ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative de leucémies dans les populations exposées de manière chronique au benzène à des concentrations inférieures à 30 mg.m^{-3} . Ainsi, les effets critiques liés à des expositions chroniques au benzène sont des effets hématologiques cancérogènes ou non. Des effets immunologiques ont été rapportés pour des teneurs identiques à celles déclenchant des effets hématologiques.

L'accroissement de la sévérité des effets non cancérogènes hématologiques dans le cadre d'une exposition chronique s'observe pour des teneurs 10 à 1 000 fois plus élevées selon les études. Aucune tendance n'est décrite à partir des données immunologiques.

Dans certaines études, les concentrations les plus faibles pour lesquelles des augmentations d'incidence des cancers ont été rapportées sont du même ordre de grandeur que celles déclenchant des effets non cancérogènes.

En conséquence, pour les effets non cancérogènes, la comparaison des données de l'OQAI avec la valeur guide choisie indique qu'il n'y a pas lieu de s'attendre à un accroissement de la sévérité des effets hématologiques dans la population exposée.

Par ailleurs, la VGAI de $10 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ proposée pour les effets non cancérogènes correspondrait, en appliquant l'ERU retenu pour les effets cancérogènes, à un excès de risque de **leucémies de 6.10^{-5}** si la population y était exposée pendant la vie entière.

9 Bibliographie

- **AFSSET (2007a)** Valeurs limites de concentration en polluants dans les parcs de stationnement couverts, Agence française de la sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Saisine n°2005/006
- **AFSSET (2007b)** Valeurs guides de qualité d'air intérieur : document cadre et éléments méthodologiques. AFSSET, en partenariat avec le CSTB. Août 2007. www.afsset.fr
- **Air Breizh (2005)** Etude de la qualité de l'air dans le métro rennais, Campagne estivale du 21 juillet au 19 août 2004, Campagne hivernale du 20 janvier au 17 février 2005, Version 3. <http://www.airbreizh.asso.fr>
- **Airag (2004)** Qualité de l'air sur l'aéroport de Bordeaux, du 23/11/04 au 06/01/05, rapport N°ET/TP/05/04. <http://www.airag.asso.fr/>
- **Airnormand (2007)** Rapport d'étude : mesure du benzène dans l'environnement de la zone industrielle de Port Jérôme. N° E 06_12_07. 27 juillet 2007. <http://www.airnormand.asso.fr/>
- **AIRPARIF (2007)** Mesures et caractérisation de l'air à l'intérieur de l'habitacle de voitures. Rapport relatif aux résultats des campagnes de mesure. Octobre 2007 - 15 pages. www.airparif.asso.fr
- **ASPA (2005)** Campagne de mesure dans les lieux publics sur l'agglomération mulhousienne, ASPA référence 05113001-ID. <http://www.atmo-alsace.net/>
- **ATMO-NPC (2006)** Campagnes de mesures de la qualité de l'air, Étude réalisée à l'intérieur et aux abords des gares de Lille du 15/11/2005 au 15/01/2006, ATMO Nord-Pas de Calais, rapport référencé N°03-2006-IC
- **Atmosf'Air Bourgogne (2003)** Qualité de l'air intérieur : mesures, analyses et recherches sur l'origine et la toxicité des polluants
- **ATSDR (2007)** Toxicological Profile for Benzene. August, 2007. 438 pages. <http://www.atsdr.cdc.gov/>
- **Chen D., Cho S., Chen C., Wang X., Damokosh A.I., Ryan L., Smith T.J., Christiani D.C., Xu X. (2000).** Exposure to benzene, occupational stress, and reduced birth weight. Occupational Environmental Medicine. 2000;57:661-667.

- **CITEPA (2006)** Inventaire des émissions de polluants atmosphériques en France – Séries sectorielles et analyses étendues, Rapport d'inventaire national SECTEN. Janvier 2006.
http://www.citepa.org/publications/secten_fevrier_2006.pdf
- **COMEAP (2004)** Report: Guidance on the Effects on Health of Indoor Air Pollutants, Committee on the Medical Effects of Air Pollutants.
<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/comeap/PDFS/guidanceindoorairqualitydec04.pdf>
- **Connecticut (2003)** Connecticut's Remediation Standard Regulations Volatilization Criteria, Proposed Revisions, Mars 2003
- **Domsic S., Squinazi F. (2001)** Connaissance de l'exposition de jeunes enfants à la pollution atmosphérique dans les crèches parisiennes. Convention DRASSIF-LHVP. Avenant n°10, Rapport d'étape. Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris. Mairie de Paris
- **Domsic S., Squinazi F. (2002)** Connaissance de l'exposition de jeunes enfants à la pollution atmosphérique dans les crèches parisiennes. Convention DRASSIF-LHVP. Avenant n°10, Complément au rapport. Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris. Mairie de Paris
- **Dusséaux M., Laurent A., Le Moullec Y. et al. (2001)** Evaluation de l'exposition personnelle au benzène d'une population francilienne représentative du secteur tertiaire. Programme Primequal. Paris: Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris ; Université Paris V. 2001 Août. Rapport n°99.62034
- **European Commission (2005a).** Joint Research Centre (JRC). HEXPOC : Human Exposure Characterisation of Chemical substances, quantification of exposure routes. Physical and Chemical Exposure Unit , 2005a. EU 21501 EN. 126 pages. I-21020 Ispra (VA), Italy.
- **European Commission (2005b).** Joint Research Centre (JRC). Final Report. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU : The INDEX project. Institute for Health and Consumer Protection, Physical and Chemical Exposure Unit. January, 2005b. 337 pages. I-21020 Ispra (VA), Italy.
- **Hong-Kong (2003)** Guidelines for Good Class IAQ set by the Government of the Hong-Kong Special Administrative Region. <http://www.iaq.gov.hk/cert/doc/CertGuide-eng.pdf>
- **IFEN (2002)** Le benzène sous surveillance, Institut Français de l'Environnement.
<http://www.ifen.fr>
- **INERIS (2006).** Fiche de données toxicologiques et environnementales. Benzène, Institut National de la Recherche Industrielle et des Risques. Version N°3-1 21/03/2006. 74 pages.
<http://www.ineris.fr/>.

- **Le Moullec Y., Dusséaux M., Thiault G. (2004)** Connaissance de l'exposition des citoyens à la pollution atmosphérique dans les établissements de loisir : gymnases. Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris, Mairie de Paris.
- **LHVP (2001)** Evaluation de l'exposition personnelle au benzène d'une population francilienne représentative du secteur tertiaire. Programme PRIMEQUAL, Convention N°99.62034. Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris, Mairie de Paris et Université Paris Descartes.
- **LSCQA (2005)** Surveillance du benzène et des COV, Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air. Novembre 2005, 126 pages
- **Mullot J.U., Bonvallot N., Solal C., Zmirou-Navier D. (2006)** Méthodes de construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances chimiques cancérogènes. Environnement, Risques et Santé; Vol 5(n°3) :181-189 .
- **Nebert D.W., Roe A.L., Vandale S.E., Bingham E., Oakley G.G. (2002)** NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) polymorphism, exposure to benzene, and predisposition to disease: a HuGE review. Genet Med; 4(2) :62-70.
- **OMS (2000)** (Organisation Mondiale de la Santé). WHO Air Quality Guidelines for Europe, second edition No.91 Benzene Page 87.
- **OMS (1999)** (Organisation Mondiale de la Santé). Strategic approaches to indoor air policy-making. WHO European Centre for Environment and Health Bilthoven. 105 p. <http://www.euro.who.int/document/e65523.pdf>
- **OQAI (2002)** Rapport exécutif : De la phase préparatoire aux premiers résultats de l'étude pilote, Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur, Mars 2002, <http://www.air-interieur.org>
- **OQAI (2006)** Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français, Rapport final référencé DDD/SB-2006-57, Observatoire de la qualité de l'air intérieur, Kirchner S., Arenes J-F., Cochet C. *et al.* ; Novembre 2006 – 165 pages
- **ORAMIP (2005)** Qualité de l'air dans le métro de Toulouse, Observatoire régional de l'Air en Midi-Pyrénées. <http://www.oramip.org>
- **QUALITAIR (2006)** Etude de la qualité de l'air sur l'aéroport « Nice Côte d'azur » -Bilan 2001-2004
- **Ross D. (2000)** The role of metabolism and specific metabolites in benzene-induced toxicity: evidence and issues. J Toxicol Environ Health A 61(5-6):357-372.
- **TDH (2002)** Texas Voluntary Indoor Air Quality Guidelines for Government Buildings, Texas Department of Health. http://www.tdh.state.tx.us/beh/iag/Gov_Bld_Gd.pdf

- **THADE (2003)** Policies and Actions concerning indoor air pollution in dwellings in Europe and Overseas, Carrer P, Rameckers E., Kotzias D., projet THADE Towards Healthy Air in Dwellings in Europe. <http://www.efa.org>
- **Union Française des Industries Pétrolières UFIP (2006)** Etude relative au benzène mesuré en périphérie des stations-service. <http://www.ufip.fr>
- **US-EPA (1995)** The Inside Story: A Guide to Indoor Air Quality, Office of Radiation and Indoor Air (6609J) EPA Document # 402-K-93-007, April 1995. US EPA and the U.S. Consumer Product Safety Commission
- **Wang X., Chen D., Niu T., Wang Z., Wang L., Ryan L., Smith T., Christiani D.C., Zuckerman B., XU X. (2000).** Genetic Susceptibility to Benzene and Shortened Gestation: Evidence of Gene-Environment Interaction. American Journal of Epidemiology. 2000;152(8):693-700
- **Winek CL, Collom WD (1971)** Benzene and toluene fatalities. J Occup Med. 13(5):259-61.
- **Winek CL, Collom WD, Wecht CH (1967)** Fatal benzene exposure by glue-sniffing. Lancet. 1(7491):683.

ANNEXES

Annexe 1 : Dispositions réglementaires applicables en France

1. Classification, étiquetage

Le benzène et les préparations en contenant plus de 0,12 % en poids ne doivent pas être mis à la disposition du public. En milieu professionnel, il est interdit d'employer des diluants et solvants contenant plus de 0,1 % en poids de benzène, sauf lorsqu'ils sont utilisés en vase clos (directive 87/677/CE). A noter que depuis le 1^{er} janvier 2000 (directive 98/70/CE), la teneur en benzène des carburants (EUROSUPER) est inférieure à 1 % en volume.

Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29^{ème} adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE

Indication(s) de danger : F, T

Phrases de risque : R 45 - 46 - 11 - 36/38 - 48/23/24/25 - 65

Phrases de sécurité : S 53 – 45

2. Valeurs de qualité de l'air

- Décret n°2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites

Objectif de qualité : 2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (en moyenne annuelle)

Valeur limite pour la protection de la santé humaine : 5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (en moyenne annuelle) à compter du 1^{er} janvier 2010

Avant cette date, la valeur limite applicable est la valeur de 2010 augmentée des marges de dépassement suivantes :

Année	2001 à 2005	2006	2007	2008	2009
Marge de dépassement ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	5	4	3	2	1

- Directive 2000/69/CE du 16 novembre 2000 concernant les valeurs limites pour le benzène et le monoxyde de carbone dans l'air ambiant (CE, 2000)

Valeur limite pour la protection de la santé humaine : 5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne sur une année civile) applicable au 1^{er} janvier 2010.

Marges de dépassement : 5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (100 %) le 13 décembre 2000, diminuant au 1^{er} janvier 2006 et ensuite tous les 12 mois de 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour atteindre 0 % au 1^{er} janvier 2010.

Annexe 2 : Méthode de mesure dans l'environnement

Normes existantes (qualité de l'air intérieur exclusivement)

- Norme NF ISO 16000-6 : Air intérieur - Partie 6 : Dosage des composés organiques volatils dans l'air intérieur des locaux et enceintes d'essai par échantillonnage actif sur le sorbant Tenax TA®, désorption thermique et chromatographie en phase gazeuse utilisant MS/FID ;
- NF EN ISO 16000-9 (X43-404-9) : Air intérieur – Partie 9 : Dosage de l'émission de composés organiques volatils de produits de construction et d'objets d'équipement – Méthode de la chambre d'essai d'émission ;
- NF EN ISO 16000-10 (X43-404-10) : Air intérieur – Partie 10 : Dosage de l'émission de composés organiques volatils de produits de construction et d'objets d'équipement – Méthode de la cellule d'essai d'émission ;
- NF EN ISO 16000-11(X43-404-11) : Air intérieur – Partie 11 : Dosage de l'émission de composés organiques volatils de produits de construction et d'objets d'équipement – Échantillonnage, conservation des échantillons et préparation d'échantillons pour essai.

Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
Analyse Afsset :	Rubrique de la DPI	
	Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	

ALARY René		1 ^{er} juin 2004
		20 juin 2005
		16 juin 2006
		06 novembre 2006
		06 février 2007
		27 mars 2008
	LD	
	Responsable du Département Air du Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) jusqu'en septembre 2007	
	IP-CC	
	Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la	

Analyse Afsset : Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
ANNESI-MAESANO	Isabella	25 juin 2003 08 novembre 2006 27 novembre 2007
SR-A Participation au Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
BLANCHARD	Olivier	1 ^{er} juillet 2003 30 novembre 2005 09 février 2006 19 juin 2006 21 mars 2007 05 février 2008
Aucun lien déclaré Analyse Afsset : /		
De BLAY de GAIX	Frédéric (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » jusqu'au 14 juin 2007)	28 décembre 2005
N'a pas participé aux travaux Analyse Afsset : /		
CABANES	Pierre-André	29 juin 2004 23 janvier 2006 09 février 2007 23 janvier 2008 27 mars 2008
LD Rédacteur en chef de la revue « Environnement, Risques et Santé » aux Éditions John Libbey (emploi complémentaire) Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
CAMPAGNA	Dave	28 juin 2004 21 novembre 2005 08 novembre 2006

		13 décembre 2006 03 décembre 2007 27 mars 2008
	LD Épidémiologiste à la RATP Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
DELMAS	Véronique SR-A Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	02 février 2003 22 juin 2006 22 mars 2007 05 février 2008
ELICHEGARAY	Christian Aucun lien déclaré Analyse Afsset : /	06 février 2003 19 juin 2006 21 mars 2007 05 février 2008
EZRATTY	Véronique (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007) Aucun lien déclaré Analyse Afsset : /	10 octobre 2007
FILLEUL	Laurent Démission le 7 novembre 2006 N'a pas participé aux travaux Analyse Afsset : /	17 juin 2003 21 décembre 2005 16 juin 2006
GARNIER	Robert Aucun lien déclaré Analyse Afsset : /	19 mai 2004 20 octobre 2005 12 octobre 2006 20 février 2008
GARREC	Jean-Pierre	04 février 2003

Démission le 2 novembre 2006 N'a pas participé aux travaux Analyse Afsset : /		
GLORENNEC	Philippe	04 juillet 2003 20 octobre 2005 08 novembre 2005 23 novembre 2006 03 décembre 2007 27 mars 2008 IP-SC Réalisation d'analyses d'air donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (LÉRES-EHESP : Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé de l'École des Hautes Études en Santé Publique-) Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.
JUST	Jocelyne	20 mai 2004 26 octobre 2005 Démission le 2 février 2007 N'a pas participé aux travaux Analyse Afsset : /
KIRCHNER	Séverine	17 juin 2003 27 mars 2008 LD Ingénieur au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) IP-SC Études (pour plusieurs ministères et l'ADEME) et recherches (pour l'Union européenne) sur la qualité de l'air intérieur donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CSTB) IP-RE Rapport « Survey methods for Environmental Health Assessments » pour l'OMS Participation aux groupes de travail de l'European Collaborative Action « Urban air, indoor environment and human exposure » Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.
LEFRANC	Agnès (membre du CES « Évaluation des risques liés aux	10 octobre 2007

milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)		05 février 2008
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset : /		
MATHIEU Laurence		10 janvier 2005 21 octobre 2005 16 juin 2006 03 juillet 2007
Démission le 28 novembre 2006		
N'a pas participé aux travaux		
Analyse Afsset : /		
MILLET Maurice		12 juin 2003 25 octobre 2005 06 novembre 2006 21 mars 2007 07 décembre 2007 27 mars 2008
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset : /		
MORCHEOINE Alain		17 juillet 2003 27 mars 2008
VB		
Membre du Conseil de Surveillance de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)		
Analyse Afsset : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.		
MOREL Yannick		17 juillet 2003 12 février 2007 27 mars 2008
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset : /		
MORIN Jean-Paul		29 juin 2004 18 octobre 2005 09 novembre 2005 13 juin 2006 26 février 2007

		27 novembre 2007 27 mars 2008
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset : /		
NEMERY de BELLEVAUX	Benoît (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » jusqu'au 14 juin 2007)	23 avril 2004 05 octobre 2006 17 janvier 2007
N'a pas participé aux travaux		
Analyse Afsset : /		
PARIS	Christophe	20 juin 2003 15 décembre 2005 09 janvier 2006 27 mars 2008
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset : /		
PEUCH	Vincent-Henri	22 avril 2004 24 octobre 2005 11 février 2007 29 novembre 2007
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset : /		
POINSOT	Charles	16 juin 2003 08 novembre 2005 18 juin 2006
Aucun lien déclaré		
Analyse Afsset : /		
PONS	Françoise Démission le 7 novembre 2006 N'a pas participé aux travaux	28 juin 2004
Analyse Afsset : /		
RAMEL	Martine LD Responsable du Programme Laboratoire Central de la Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA) de l'Institut National de l'Environnement industriel et des Risques (INERIS) SR-A	24 juin 2003 05 février 2008

	Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
SLAMA	Rémy (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)	10 octobre 2007
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
SQUINAZI	Fabien (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)	10 octobre 2007
	LD	
	Directeur du Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP)	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
VENDEL	Jacques (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)	1 ^{er} juillet 2005 10 octobre 2007
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU GT PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM Prénom Rubrique de la DPI Description de l'intérêt Analyse Afsset :		Date de déclaration des intérêts
ALARY René LD Responsable du Département Air du Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) jusqu'en septembre 2007 IP-CC Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	1^{er} juin 2004 20 juin 2005 16 juin 2006 06 novembre 2006 06 février 2007 27 mars 2008
CABANES Pierre-André (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens ») Intégré au groupe de travail en avril 2006 LD Rédacteur en chef de la revue « Environnement, risques et Santé » aux Editions John Libbey (emploi complémentaire) Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	29 juin 2004 23 janvier 2006 09 février 2007 23 janvier 2008 27 mars 2008
LE MOULLEC Yvon LD Ingénieur hygiéniste au Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP)		22 août 2005

SR-A		
Président du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)		
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
MULLOT	Jean-Ulrich	30 novembre 2005 05 février 2008
Analyse Afsset :	Aucun lien déclaré /	
PEEL	Anne-Élisabeth	16 juin 2005 19 décembre 2007
LD		
Ingénieur à la Direction Générale de l'Armement (DGA), chargée de l'évaluation du risque sanitaire en atmosphère confinée et du suivi de la qualité de l'atmosphère des sous-marins nucléaires		
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	

ORGANISME-EXPERT PARTICIPANT

L'InVS est représenté par M. Frédéric DOR et Mme Claire GOURIER-FRERY.

L'INERIS, représenté par Mme Blandine DOORNAERT, qui a démissionné en juillet 2007 et Mme Corinne MANDIN, a signé une attestation, le 13 mai 2008, garantissant l'absence de liens de nature à présenter un conflit d'intérêt avec le champ de la saisine.

Le CSTB, représenté par Mme Séverine KIRCHNER, a signé une attestation, le 27 mai 2008, garantissant l'absence de liens de nature à présenter un conflit d'intérêt avec le champ de la saisine.



agence française de **sécurité sanitaire**
de l'environnement et du travail

253, avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél. +33 1 56 29 19 30
afsset@afsset.fr

www.afsset.fr

ISBN 978-2-11-097827-1

