

## Benzène

Famille \_\_\_\_\_ Hydrocarbures aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) \_\_\_\_\_ 49

Fiche(s) Metropol \_\_\_\_\_ -

Numéro CAS principal \_\_\_\_\_ 71-43-2

## Dosages disponibles pour cette substance

- Acide S-phénylmercapturique urinaire
- Benzène urinaire
- Benzène sanguin
- Acide trans, trans muconique urinaire

## Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

### Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du RAC (ECHA) signalant le risque de passage percutané.

Le benzène pénètre dans l'organisme principalement par voie respiratoire (environ 50 %). Il est également absorbé par voie cutanée (0,07 et 0,13 % après application directe sur l'avant-bras et la paume), l'absorption cutanée pouvant être importante en cas de contact prolongé, voir prépondérante dans certaines situations de travail. Environ 30 à 60 % du benzène inhalé passent dans la circulation systémique, tandis que 10 à 50 % sont éliminés dans l'air expiré.

Environ 80 % du benzène absorbé sont métabolisés, au niveau hépatique via Cytochrome P450 2E1, en époxybenzène, un des métabolites probablement responsables de la myélotoxicité du benzène. L'époxybenzène produit divers métabolites éliminés dans les urines : phénol (environ 30 à 80 %), hydroquinone (10 %) et catéchol (1,6 %). L'époxybenzène peut aussi être conjugué avec le glutathion, conduisant à l'acide S-phénylmercapturique (SPMA) ; la troisième voie métabolique produit de l'acide trans, trans-muconique (t,t-MA) par hydrolyse avec ouverture du cycle. Les demi-vies d'élimination sanguine du benzène sont de 15 minutes, 1 heure puis de 15 à 20 heures avec une tendance à l'accumulation. Certaines substances stimulent le métabolisme du benzène (phénobarbital, stéroïdes, trichloroéthylène, éthanol, benzène lui-même).

Ces deux derniers métabolites (pour 2 à 4 % environ pour le t,t-MA et pour moins de 1 % pour le SPMA), ainsi que du benzène sous forme inchangée (< 0,1 %) sont éliminés dans les urines.

Le t,t-MA est rapidement éliminé (demi-vie de 5-6 heures environ, élimination totale en 48 heures) et pic d'élimination 4 à 6 heures après le début de l'exposition. La demi-vie du SPMA est de 9-13 heures environ, chez certains travailleurs une seconde demi-vie de 45 heures est observée.

L'élimination respiratoire du benzène inchangé est triphasique : d'abord très rapide, dans les 2 heures suivant l'arrêt de l'exposition puis un peu plus lente pendant quelques heures (demi-vie de 3 heures), enfin une dernière phase très lente (demi-vie de 25 heures).

### Indicateurs biologiques d'exposition

**Le dosage de l'acide S-phénylmercapturique (SPMA) dans les urines** en fin d'exposition ou fin de poste (marqueur de détoxification du benzène) est intéressant pour des expositions faibles (0,02 à 0,3 ppm), car il est très sensible et plus spécifique que celui du t,t-MA. Une bonne corrélation existe entre les concentrations atmosphériques de benzène, celles de benzène sanguin et urinaire et celles de SPMA urinaire en fin de poste de travail, mais également entre les concentrations urinaires de SPMA et de t,t-MA en fin de poste de travail. Une possible accumulation au cours de la semaine de travail, aux faibles niveaux d'exposition, est suggérée par certains auteurs.

La valeur limite biologique (BLV) du RAC (ECHA) est établie sur la base d'une relation avec la valeur limite d'exposition professionnelle (OEL) recommandée de 0,05 ppm (0,16 mg/m<sup>3</sup>) pour le benzène ; le BEI de l'ACGIH est basé sur la TLV-TWA de 0,5 ppm (la VLEP-8h réglementaire et contraignante pour le benzène est de 1 ppm (3,25 mg/m<sup>3</sup>)).

Pour la Commission allemande lors d'expositions à 0,03 - 0,3 et 1 ppm de benzène, les concentrations urinaires de SPMA en fin de poste sont respectivement de 1,5 (pour les non-fumeurs) - 12 et 45 µg/g. de créatinine (tabagisme non précisé) en fin d'exposition ou fin de poste (valeur EKA). Dans une étude anglaise chez des tunneliers professionnellement exposés au benzène, 90 % des taux de SPMA urinaire en fin de poste sont inférieurs à 8 µmol/mol de créatinine (soit 17 µg/g. de créatinine).

Chez des employés d'une raffinerie de pétrole en Italie, la concentration médiane de SPMA urinaire en fin de poste est de 2 µg/g. de créatinine (< 0,1 - 80), la concentration médiane de benzène atmosphérique étant de 18,5 µg/m<sup>3</sup> (< 1,5 - 529).

**Le dosage du benzène dans les urines** immédiatement en fin d'exposition ou fin de poste est un bon indicateur, spécifique de l'exposition au benzène et très sensible (intéressant même pour des expositions très faibles de l'ordre de 0,002 - 0,15 ppm). Une bonne corrélation existe avec les concentrations atmosphériques, même pour de faibles expositions (< 0,1 ppm). Il est soumis à des variations individuelles supérieures à celles du SPMA. Une possible accumulation au cours de la semaine de travail, aux faibles niveaux d'exposition, est suggérée par certains auteurs.

La valeur limite biologique (BLV) du RAC (ECHA) est établie sur la base d'une relation avec la valeur limite d'exposition professionnelle (OEL) recommandée de 0,05 ppm (0,16 mg/m<sup>3</sup>) pour le benzène.

Pour la Commission allemande, lors d'expositions à 0,03 - 0,3 et 1 ppm de benzène, les concentrations urinaires de benzène sont respectivement de 0,5 (pour les non-fumeurs) - 2,75 et 7,5 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (tabagisme non précisé) (valeurs EKA).

Chez des employés d'une raffinerie de pétrole en Italie, la concentration médiane de benzène urinaire en fin de poste est de 0,26 µg/L (< 0,05 - 4,79), la concentration médiane de benzène atmosphérique étant de 18,5 µg/m<sup>3</sup> (< 1,5 - 529).

**Le dosage de l'acide trans, trans-muconique (t,t-MA) dans les urines** en fin de poste de travail, dans l'heure qui suit la fin de l'exposition est un bon indicateur biologique d'exposition pour des concentrations atmosphériques supérieures à 0,1 ppm de benzène. Par contre, pour des expositions inférieures à 0,1 ppm ce marqueur n'est pas adapté (car à ce niveau d'exposition c'est surtout l'acide sorbique d'origine alimentaire qui intervient). Il est soumis à de grandes variations individuelles. Enfin, ce paramètre peut indifféremment être exprimé en µg/L ou en µg/g. de créatinine.

Pour la Commission allemande lors d'expositions à 0,3 et 1 ppm de benzène, les concentrations urinaires d'acide trans, trans-muconique sont respectivement de l'ordre de 300 et 750 µg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (valeur EKA).

Le BEI de l'ACGIH est établi sur la base d'une relation avec la TLV-TWA de 0,5 ppm.

**Le dosage du benzène sur sang total** immédiatement après l'exposition (dans l'heure qui suit) est utile pour apprécier l'intensité de l'exposition au benzène. C'est un indicateur sensible et spécifique, bien corrélé à l'intensité de l'exposition, même pour des expositions très faibles (en l'absence de tabagisme associé). La valeur EKA de la Commission allemande a été supprimée en 2014.

Dans la population non professionnellement exposée des taux de benzène sanguin inférieurs à 500 ng/L chez les fumeurs et inférieurs à 250 ng/L chez les non-fumeurs sont le plus souvent retrouvés ; le 95<sup>ème</sup> percentile des valeurs de benzène sanguin est à 340 ng/L (inférieur à la limite de quantification des laboratoires référencés dans Biotox).

**Le dosage des phénols urinaires totaux** (libres et conjugués), immédiatement après la fin du poste de travail (pic d'élimination en fin de poste), ne doit plus être utilisé pour la surveillance des expositions professionnelles au benzène, puisqu'il n'a d'intérêt que pour des expositions importantes (> 10 ppm). De grandes variations individuelles existent car différents facteurs augmentent le taux des phénols urinaires : certains médicaments comme les phénolsalicylates, des topiques cutanés à base de phénol, des désinfectants, l'alcool, l'alimentation.

**Le dosage du benzène dans l'air expiré** avant le début du poste suivant peut être utilisé comme test de confirmation de l'exposition et reflète l'exposition du jour précédent. Il est spécifique et bien corrélé aux concentrations sanguines et atmosphériques de benzène. Les résultats du dosage du benzène dans l'air expiré sont difficiles à interpréter : ils sont influencés par le débit ventilatoire du sujet, la durée de conservation des échantillons et le tabagisme (pour de faibles expositions).

## Interférences - Interprétation

Les concentrations de benzène sanguin sont interprétables même pour des expositions très faibles. Il faut rechercher un tabagisme éventuel même si les concentrations de benzène sanguin chez les fumeurs sont inférieures à celles retrouvées lors d'une exposition professionnelle faible (inférieures ou égales à 0,5 ppm).

Lorsque l'exposition au benzène est < 0,5 ppm, le tabagisme est un facteur de confusion principalement pour le benzène urinaire (des concentrations de benzène urinaire allant jusque 3 µg/L et supérieures à celles notées lors d'expositions professionnelles peuvent être retrouvées chez les gros fumeurs), le SPMA urinaire et pour une moindre part pour le t,t-MA urinaire. Les concentrations de benzène et de SPMA urinaires sont directement corrélées au nombre de cigarettes fumées et au délai écoulé depuis la dernière cigarette. Il est recommandé de ne pas fumer dans les 2 heures précédant le prélèvement.

Il faut également se méfier des contaminations lors du dosage du benzène urinaire et sanguin.

Le sorbitol (largement utilisé dans l'industrie alimentaire) et l'acide sorbique (additif alimentaire, conservateur de produits cosmétiques et pharmaceutiques), métabolisés en t,t-MA, peuvent interférer avec ce dosage en augmentant les taux de t,t-MA urinaire ; l'absorption moyenne quotidienne d'acide sorbique (25 mg) entraîne la formation de 0,04 mg/jour de t,t-MA, soit un peu moins que la quantité excrétée par un fumeur (< 0,3 mg/L).

La consommation régulière d'alcool et l'exposition répétée au trichloréthylène et au benzène induisent le métabolisme du benzène ; une consommation aiguë d'alcool pendant le poste de travail et l'exposition simultanée à d'autres solvants comme le toluène peuvent entraîner une diminution du métabolisme et une baisse de l'excrétion urinaire des métabolites.

## Bibliographie spécifique

- Annex 1 Background document in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) evaluation of limit values for benzene in the workplace. 9 march 2018. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.685>).
- Arnold SM, Angerer J, Boogaard PJ, Hughes MF et al. - The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. *Crit Rev Toxicol*. 2013 ; 43 (2) : 119-53.
- Benzene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3<sup>rd</sup> edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 202-18, 638 p.
- Benzene. Update 2001. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Campo L, Rossella F, Mercadante R, Fustinoni S - Exposure to BTEX and Ethers in Petrol Station Attendants and Proposal of Biological Exposure

Equivalents for Urinary Benzene and MTBE. *Ann Occup Hyg.* 2016 ; 60 (3) : 318-33.

- Carrieri M, Spataro G, Tranfo G, Sapienza D et al. - Biological monitoring of low level exposure to benzene in an oil refinery: Effect of modulating factors. *Toxicol Lett.* 2018 ; 298 : 70-75.
- Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for benzene. Adopted 9 March 2018. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.685>).
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12<sup>th</sup> Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Ducos P, Gaudin R, Bel J, Maire C et al. - Trans,trans-muconic acid, a reliable biological indicator for the detection of individual benzene exposure down to the ppm level. *Int Arch Occup Environ Health.* 1992 ; 64 (5) : 309-13.
- Egeghy PP, Nylander-French L, Gwin KK, Hertz-Picciotto I et al. - Self-collected breath sampling for monitoring low-level benzene exposures among automobile mechanics. *Ann Occup Hyg.* 2002 ; 46 (5) : 489-500.
- Fustinoni S, Buratti M, Campo L, Colombi A et al. - Urinary t,t-muconic acid, S-phenylmercapturic acid and benzene as biomarkers of low benzene exposure. *Chem Biol Interact.* 2005 ; 153-154 : 253-56.
- Fustinoni S, Campo L, Satta G, Campagna M et al. - Environmental and lifestyle factors affect benzene uptake biomonitoring of residents near a petrochemical plant. *Environ Int.* 2012 ; 39 (1) : 2-7.
- Gaudin R, Ducos P, Francin JM, Marsan P et al. - Exposition au benzène chez les mécaniciens. Evaluation atmosphérique et surveillance biologique. Note documentaire ND 2174. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc.* 2002 ; 188 : 27-36. Doc INRS **ND 2174**<sup>1</sup>.
- Ghittori S, Imbriani M, Maestri L, Capodaglio E et al. - Determination of S-phenylmercapturic acid in urine as an indicator of exposure to benzene. *Toxicol Lett.* 1999 ; 108 (2-3) : 329-34.
- Hoët P, De Smedt E, Ferrari M, Imbriani M et al. - Evaluation of urinary biomarkers of exposure to benzene: correlation with blood benzene and influence of confounding factors. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009 ; 82 (8) : 985-95.
- Lauwerys RR, Hoët P - Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3<sup>rd</sup> edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 638 p.
- Lovreglio P, Barbieri A, Carrieri M, Sabatini L et al. - Validity of new biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low concentrations of benzene and toluene. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010 ; 83 (3) : 341-56.
- Lovreglio P, De Palma G, Barbieri A, Andreoli R et al. - Biological monitoring of exposure to low concentrations of benzene in workers at a metallurgical coke production plant: new insights into S-phenylmercapturic acid and urinary benzene. *Biomarkers.* 2018 ; 23 (1) : 70-77.
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 ([www.cdc.gov/exposurereport/](http://www.cdc.gov/exposurereport/)).
- Pople JE, Ball RL, Padgett MJ, Aston JP - Construction of a database of benzene biological monitoring. *Toxicol Lett.* 2002 ; 134 (1-3) : 301-04.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

<sup>1</sup> <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ND/TI-ND-2174/nd2174.pdf>

## Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ([https://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)).

## Renseignements utiles pour le dosage de Acide S-phénylmercapturique urinaire

### Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Acide S-phénylmercapturique urinaire = 0,5 µg/g. de créatinine (95<sup>ème</sup> percentile dans la population générale) (valeur BGV, RAC ECHA, 2018).

Acide S-phénylmercapturique urinaire = 0,3 µg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (non-fumeurs) (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR 2018).

Acide S-phénylmercapturique urinaire = 0,5 µg/g. de créatinine (non-fumeurs) (FIOH, 2018).

### VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

### VBI européennes (BLV)

Acide S-phénylmercapturique urinaire = 2 µg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (RAC ECHA) (dernière modification 2018).

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Acide S-phénylmercapturique urinaire = 25 µg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2000).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 1999).
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 273 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse : 49.0 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 12.0 € à 47.4 €, prix moyen 36.48 €

### Renseignements utiles pour le dosage de Benzène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Benzène urinaire = 0,3 µg/L (95 <sup>ème</sup> percentile dans la population générale) (valeur BGV, RAC ECHA, 2018).  Benzène urinaire = 0,3 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (non-fumeurs) (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR 2016).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	Benzène urinaire = 0,7 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (RAC ECHA) (dernière modification 2018).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2016).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 78 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 17.55 € à 60.0 €, prix moyen 38.78 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 48.0 €

### Renseignements utiles pour le dosage de Benzène sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	Benzène sanguin = 28 µg/L immédiatement en fin de poste (dernière modification 2006).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent

<b>Moment dans la journée</b> _____	immédiatement fin de poste
<b>Facteur de conversion</b> _____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 78 $\mu\text{g/L}$
<b>Intervalle de coût</b> _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 17.55 € à 60.0 €, prix moyen 38.78 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 48.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 21.5 €

## Renseignements utiles pour le dosage de *Acide trans, trans muconique urinaire*

<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte</b> _____	Acide trans, trans muconique urinaire = 150 $\mu\text{g/g}$ . de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (non-fumeurs) (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR 2016).
<b>VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI européennes (BLV)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI américaines de l'ACGIH (BEI)</b> _____	Acide trans, trans muconique urinaire = 500 $\mu\text{g/g}$ . de créatinine en fin de poste (dernière modification 2000).
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b> _____	Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 1999).
<b>Moment dans la semaine</b> _____	indifférent
<b>Moment dans la journée</b> _____	fin de poste
<b>Facteur de conversion</b> _____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 142 $\mu\text{g/L}$
<b>Intervalle de coût</b> _____	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse : 39.0 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 12.0 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : 18.9 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 26.0 € à 40.0 €, prix moyen 34.73 €

## Renseignements utiles pour le dosage de *Phénols urinaires*

<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte</b> _____	Phénols urinaires < 20 mg/g. de créatinine (Lauwerys RR, 2001).
<b>VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI européennes (BLV)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI américaines de l'ACGIH (BEI)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI finlandaises du FIOH (BAL)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>Moment dans la semaine</b> _____	indifférent
<b>Moment dans la journée</b> _____	fin de poste
<b>Facteur de conversion</b> _____	1 mmol/L = 94 mg/L
<b>Intervalle de coût</b> _____	Méthode Chromatographie liquide à haute performance avec détection par fluorescence : 30.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (GC-FID) : 13.5 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - espace de tête (HS-GC-MS) : 60.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme - espace de tête

(HS-GC-FID) : 32.0 €

## Historique

---

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2019 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021