

BENZÈNE

Dernière mise à jour : 21/03/2006

RESPONSABLE DU PROGRAMME

A. PICHARD : annick.pichard@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - R. DUJARDIN - C. HULOT - G. LACROIX - J.P. LEFEVRE -
S. LEVEQUE - H. MAGAUD - C. VILLEY

DOCUMENTATION

C. GILLET

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Cette fiche a été examinée et discutée avec le Docteur Alain Baert, Benoît Hervé Bazin et le Professeur Jean-Marie Haguenoer.

BENZÈNE

SOMMAIRE

1. GÉNÉRALITÉS	5
1.1 Identification/caractérisation	5
1.2 Principes de production	5
1.3 Utilisations	6
1.4 Principales sources d'exposition	6
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	7
2.1 Paramètres physico-chimiques	7
2.2 Comportement	10
2.2.1 Dans l'eau	10
2.2.2 Dans les sols	10
2.2.3 Dans l'air	10
2.3 Persistance	10
2.3.1 Dégradation abiotique	10
2.3.2 Biodégradation	10
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	11
2.4.1 Organismes aquatiques	11
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	11
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	11
3.1 Devenir dans l'organisme	12
3.2 Toxicologie aiguë	13
3.3 Toxicologie chronique	15
3.3.1 Effets systémiques	15
3.3.2 Effets cancérigènes	23
3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	34

BENZÈNE

3.4 Valeurs toxicologiques de référence	35
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	36
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	40
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	42
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	42
4.1.1 Organismes aquatiques	42
4.1.2 Organismes terrestres	43
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	43
4.2.1 Organismes aquatiques	43
4.2.2 Organismes terrestres	44
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	44
5.1 Étiquetage - Milieu de travail	44
5.2 Nomenclature Installations classées (IC) - France	44
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	45
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	45
5.4.2 Qualité de l'air	45
5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	47
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	47
Propositions de l'INERIS	47
5.5.1 Compartiment aquatique	47
5.5.2 Compartiment sédimentaire	47
5.5.3 Compartiment terrestre	48
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	48
6.1 Familles de substances	48
6.2 Principes généraux	49
6.2.1 Échantillonnage	49
6.2.2 Extraction	49
6.2.3 Dosage	51
6.3 Principales méthodes	51

BENZÈNE

6.3.1	Présentation des méthodes	51
6.3.2	Tableau de synthèse	60
7.	BIBLIOGRAPHIE	60

BENZÈNE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
<p>BENZENE</p> <p>C₆H₆</p> 	71-43-2	200-753-7	Benzene	liquide

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

Impuretés

Impuretés < 0,1 %

- non-aromatiques 0,04 %,
- toluène 0,015 %,
- méthylcyclohexane et toluène 0,02 %.

1.2 Principes de production

Le benzène est produit principalement par l'industrie pétrochimique (plus de 98 % aux USA).

L'Europe en produit annuellement environ 7 millions de tonnes dont 0,9 million de tonnes en France (CE, 2001).

Le benzène est obtenu (selon ATSDR, 1997) :

- par reformage catalytique,
- à partir de l'essence de pyrolyse,
- par hydrodésalkylation du toluène.

BENZÈNE

Au cours du reformage catalytique, les cycloparaffines telles que le cyclohexane, le méthyl cyclohexane et le diméthyl cyclohexane sont converties en benzène par isomérisation, déshydrogénation et désalkylation.

L'essence de pyrolyse obtenue par craquage de paraffines légères ou d'hydrocarbures lourds contient des hydrocarbures aliphatiques non saturés et des aromatiques à partir desquels divers procédés de traitement (hydrogénation, désulfuration, hydroalkylation, distillation), permettent d'obtenir le benzène.

Dans le procédé d'hydrodésalkylation du toluène, des mélanges de toluène et de xylène réagissent avec de l'hydrogène à des températures supérieures à 730 °C et sont déméthylés pour produire du benzène et du méthane.

1.3 Utilisations

La vente et l'emploi du benzène sont réglementés.

Le benzène est principalement utilisé pour produire de l'éthylbenzène servant à la synthèse du styrène destiné à la fabrication de matières plastiques et d'élastomères.

Il est également utilisé pour produire :

- du cumène destiné à la fabrication du phénol servant à produire des résines phénoliques et du nylon,
- de l'acétone employée comme solvant ou utilisée dans l'industrie pharmaceutique,
- du cyclohexane destiné à la fabrication de résines,
- du nitrobenzène servant à fabriquer l'aniline,
- des alkylbenzènes,
- de l'anhydride maléique,
- des chlorobenzènes.

Comme sous-produit du pétrole, il entre naturellement dans la composition de l'essence automobile.

Son rôle est particulièrement important dans l'essence sans plomb à cause de ses caractéristiques "antidétonation".

1.4 Principales sources d'exposition

La présence de benzène dans l'environnement est naturelle (feux de forêts, activité volcanique) ou anthropique.

L'automobile est en grande partie responsable de la pollution atmosphérique par le benzène (gaz d'échappement, émanations lors du remplissage des réservoirs).

BENZÈNE

La fabrication du benzène et ses diverses utilisations, notamment la production d'éthylbenzène, de cumène et de cyclohexane, libèrent également du benzène dans l'atmosphère. Il en est de même, en quantités moindres, pour la fumée de tabac.

Les rejets d'eaux et les décharges industrielles, les lixiviats de décharges ou de sols contaminés, les fuites de stockages enterrés d'essence peuvent être à l'origine de la pollution de l'eau et du sol par le benzène. L'eau de mer peut également être contaminée par des fuites se produisant lors de transports maritimes.

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	$\cong 1 \mu\text{g}/\text{m}^3_{(1)(2)}$
Eau	
-de surface (rivières, estuaires, lacs)	$< 1 \mu\text{g}/\text{L}_{(2)}$
souterraine	$< 30 \text{ng}/\text{L}_{(2)(3)}$
de mer	$< 5 \text{ng}/\text{L}_{(1)(2)(3)}$
de pluie	$< 0,5 \mu\text{g}/\text{L}_{(3)}$
Sols	(4)
Sédiments	(4)

(1) HSDB (2000)

(2) IUCLID (1996)

(3) OMS IPCS (1993)

(4) Les données disponibles ne permettent pas une évaluation correcte de la concentration ubiquitaire.

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 3,25 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,31 ppm		
Seuil olfactif (ppm)			
- dans l'air	$\cong 5 \text{ppm}$		IUCLID (1996), Verschueren (1996)
- dans l'eau	0,17 mg/L		IUCLID (1996)
Masse molaire (g/mol)	78,11		ATSDR (1997), HSDB (2000)
Point d'ébullition (°C)	80,1		ATSDR (1997), CE (2001),

BENZÈNE

(à pression normale)			HSDB (2000)
Pression de vapeur (Pa)	10 032 à 20 °C	9 970 - 12 663	CE (2001), Daubert et Danner (1989), OMS IPCS (1993), IUCLID (1996), NFPA (1994), Verschueren (1996)
	12 875 à 25 °C	12 636 - 13 300	
Densité -vapeur	2,7 par rapport à l'air		HSDB (2000), IUCLID (1996), Ullmann (1985), Weiss (1986)
	-liquide		
	0,879 à 20 °C		CE (2001), HSDB (2000), INRS (1997)
Tension superficielle (N/m)	28,9.10 ⁻³ à 20 °C		CE (2001), HSDB (2000), IUCLID (1996), Prager (1995), Weiss (1986)
	28,18.10 ⁻³ à 25 °C		
			Kirk-Othmer (1978)
Viscosité dynamique (Pa.s)	0,6468.10 ⁻³ à 20 °C		HSDB (2000), Kirk-Othmer (1978), Prager (1995)
Solubilité (mg/L) dans l'eau	1 830 à 25 °C	1 750 - 1 880 à 20-25 °C	OMS IPCS (1993) IUCLID (1996), May <i>et al.</i> (1983), Merck (1989) US EPA (1996)
Log Kow	2,13 ⁽¹⁾	2,13 ⁽¹⁾	Hansch et Hoekman (1995), OMS IPCS (1993), IUCLID (1996), Karickhoff (1981), Kenaga (1980), STF (1991), US EPA (1996)
Koc (L/kg)	60 (2)	18 - 1 023	Chiou <i>et al.</i> (1983), Hodson et Williams (1988), IUCLID (1996), Johnston <i>et al.</i> (1998), Jury <i>et al.</i> (1984), Karickhoff (1981), Koch et Nageln (1988), Rogers

BENZÈNE

			<i>et al.</i> (1980), Seip <i>et al.</i> (1986), Uchrin et Mangels (1987)
Coefficient de partage sol-eau : Kd (L/kg)	(3)		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg)	(3)		
Coefficient de partage Matière en Suspension-eau : Kd (L/kg)	(3)		
Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)	558 à 25 °C	439 - 607 à 20-25 °C	Mackay <i>et al.</i> (1975, 1979), Peng et Wan (1998), STF (1991), US EPA (1996), Verschueren (1996)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s)	0,088 à 25 °C	0,077 - 0,088	STF (1991), US EPA (1996)
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s)	9,8 10 ⁻⁶ à 25 °C	9,8.10 ⁻⁶ - 1,09.10 ⁻⁵	STF (1991), US EPA (1996)
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² /j)	1,4.10 ⁻⁶		Veerkamp et ten Berge (1994)
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	0,111		Blank et McAuliffe (1985)

Choix des valeurs :

(1) Les valeurs rapportées dans la littérature varient de 1,56 à 2,80. Une moyenne arithmétique de valeurs variant entre 1,83 et 2,19 a été réalisée.

(2) Les valeurs rapportées dans la littérature varient de 18 à 1 023 L/kg (Chiou *et al.*, 1983 ; Uchrin et Mangels, 1987). La valeur de 60 L/Kg proposée ici correspond à l'arrondi à la dizaine de la moyenne géométrique (61,7 L/Kg) de 13 valeurs (min. 31 L/Kg, max. 100 L/Kg) sélectionnées après revue critique relativement exhaustive par l'USEPA (1996). Elle correspond en outre également à l'arrondi à la dizaine de la valeur (58,9 L/Kg) retenue par l'USEPA (1996), pour l'élaboration des Soil Screening Levels (SSL), obtenue à partir du Log Kow de 2,13 au moyen d'une relation empirique, ainsi que de la valeur utilisée dans le modèle hollandais CSOIL de 1994 (van den Berg, 1994 : 55,5 L/Kg, calculée à partir de Kow au moyen d'une relation empirique). Le "Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group" (TPHCWG, 1997) retient en revanche une valeur supérieure de 79,5 L/Kg. Compte-tenu de l'analyse critique de l'US EPA (1996), une valeur de 31 L/Kg apparaît comme une valeur par défaut relativement sûre.

(3) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = f_{oc} \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La

BENZÈNE

valeur de foc est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour foc_sol, de 0,05 pour foc_sed, de 0,1 pour foc_mes.

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

A partir des eaux superficielles, le benzène se volatilise rapidement. Le benzène étant relativement soluble, une partie du benzène présent dans l'atmosphère est déposé sur le sol ou dans les eaux par précipitation.

2.2.2 Dans les sols

Dans les sols, le benzène est mobile. De par sa pression de vapeur et sa solubilité élevées, le benzène se volatilise à partir de la surface du sol, est entraîné vers les eaux superficielles par ruissellement et vers les eaux souterraines par lixiviation.

2.2.3 Dans l'air

Dans l'atmosphère, le benzène existe sous forme gazeuse. Il est principalement dégradé en réagissant avec les radicaux hydroxyles formés par réaction photochimique.

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Il n'existe pas de données expérimentales sur l'hydrolyse du benzène. Cependant, l'hydrolyse du benzène est négligeable en raison de sa stabilité chimique.

2.3.2 Biodégradation

De nombreux essais de biodégradation en aérobie sont disponibles pour le benzène, qui montrent une grande variabilité de résultats. Les résultats d'essais suivant sont rapportés par CE (2001).

- Dégradation facile :
 - 39 - 41 % de dégradation après 14 j (méthode OCDE 301C),
 - 81 - 100 % de dégradation à la fin de la fenêtre des 10 jours lors de deux essais (méthode OCDE 301F),
 - 4 - 88 % de dégradation ont été déterminés dans 6 laboratoires (méthode OCDE 301D),
 - 29 % de dégradation après 20 j lors d'un essai à l'aide de boues domestiques. Cependant le même essai ayant été répété avec des boues acclimatées, 80 % de dégradation ont été observés après 20 j.
- Biodégradabilité inhérente : 90 % de dégradation après 6 j (méthode OCDE 302B).

BENZÈNE

- Essai de simulation : 42 %, 22 % et 10 % de dégradation ont été observés après 20 jours respectivement avec l'eau d'une rivière, l'eau souterraine et de l'eau d'un port. Des demi-vies de 28 et 16 jours en eau de rivière et eau souterraines ont ainsi pu être estimées.

L'ensemble de ces essais montre que la substance peut être considérée comme facilement dégradable, une demi-vie de 15 jours dans l'eau pouvant être estimée d'après la méthode proposée par la CE (1996).

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Plusieurs résultats d'essais sont disponibles :

- pour les poissons : *Leuciscus idus* (exposition de 3 jours) BCF < 10 (Freitag *et al.*, 1985),
- pour les mollusques : *Tapes semidecussa* (2-8 jours) BCF < 1 (Nunes et Benville, 1979).

La substance présente un faible potentiel de bioaccumulation.

Un BCF de 13 peut être estimé à partir du log Kow (2,13) en utilisant une relation de type structure-activité quantitative (CE, 1996). Cette valeur sera retenue préférentiellement.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Il existe des preuves de la contamination des plantes telles que le cresson et l'orge à partir du sol (Topp *et al.*, 1989). Une part importante de la contamination des plantes pourrait être liée au transfert air-feuilles.

Aucun résultat d'essai valide permettant de déterminer des facteurs de bioconcentration du benzène dans les plantes n'a pu être trouvé dans la littérature.

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (OMS IPCS, 1993 ; IARC, 1987 ; ATSDR, 1987 ; CE, 2000 ; US EPA, 1998). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont généralement pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

BENZÈNE

3.1 Devenir dans l'organisme

Études chez l'homme

La voie d'exposition principale pour le benzène est l'**inhalation**. Cinquante pour cent de la quantité inhalée sont absorbés (Nomiya et Nomiya, 1974a ; Pekari *et al.*, 1992). Ces données chez l'homme sont concordantes avec les observations chez l'animal (Sabourin *et al.*, 1987). Le benzène est facilement absorbé **par voie digestive** chez les espèces animales testées (rats, hamsters, souris, lapins). Il n'existe pas de données chez l'homme mais il est estimé que l'absorption du benzène chez l'homme serait complète. L'absorption **cutanée** est possible (0,4 mg/cm²/h) mais demeure une source secondaire d'exposition (Maibach et Anjo, 1981).

Le benzène est rapidement distribué via le sang à l'ensemble de l'organisme. Du fait de sa grande lipophilie, les concentrations tissulaires seront plus élevées dans la moelle osseuse et dans les graisses.

Le benzène est éliminé sous une forme inchangée dans les urines (1 %) et dans l'air expiré (10 à 50 %) selon l'activité physique et l'importance du tissu adipeux. La fraction expirée augmente avec l'exposition du fait d'une saturation des voies métaboliques.

La transformation métabolique du benzène est hépatique et médullaire. La quasi-totalité des métabolites a une structure cyclique.

La première étape consiste en une hydroxylation catalysée par le cytochrome P450 2E1 conduisant à la formation d'un **benzène-époxyde** (qui est en équilibre avec la forme oxépine).

Trois voies métaboliques peuvent être empruntées par cet intermédiaire très électrophile :

- **Réarrangement non enzymatique du benzène-époxyde en phénol.** Le phénol peut être hydroxylé en hydroxyquinone qui conduit à la production de p-benzoquinone ou de 1,2,4-trihydroxybenzène. Le phénol peut aussi être hydroxylé en catéchol qui formera soit de la o-benzoquinone soit du 1,2,4-trihydroxybenzène (THB). Ce dernier composé apparaît chez l'homme principalement formé à partir de l'hydroquinone. Tous ces métabolites subiront des réactions de phase II conduisant à leur excrétion sous forme de glucuro- et sulfo-conjugués, d'acide mercapturique, voire d'adduits d'ADN.
- **Transformation du benzène-époxyde en benzène-dihydrodiol** sous l'action d'une enzyme époxyde-hydrase. Ce diol suit deux voies métaboliques : soit la réduction sous l'action d'une déshydrogénase formant le catéchol (qui suivra les transformations décrites ci-dessus), soit l'ouverture en *trans* du cycle formant un aldéhyde, la transmuconaldéhyde. Cet aldéhyde est alors oxydé en acide *trans*, transmuconique éliminé dans les urines (demi-vie d'environ 6 heures).

BENZÈNE

- **Conjugaison au glutathion** catalysée par une glutathion-S-époxyde transférase en 1 glutathionyl 2-OH-3,5 cyclohexadiène puis en acide S-phénylmercapturique en milieu acide, qui s'élimine dans les urines.

La toxicité du benzène sur la moelle osseuse (dépression de l'activité médullaire et effet leucémogène) est liée à l'action des métabolites. Lee *et al.* (1993), dans une expérience observant la relation dose-effet chez la souris de l'incorporation du fer dans les globules rouges (pris comme évaluation de l'érythropoïèse), ont pu déterminer les potentialités toxiques de chaque métabolite. Dans cette expérience, le THB n'apparaît pas toxique alors qu'il induit l'apoptose dans des cultures cellulaires humaines.

Deux mécanismes principaux semblent sous-tendre la toxicité du benzène :

- L'activation métabolique du benzène en espèces réactives qui peuvent se lier de manière covalente à des macromolécules cellulaires inhibant la synthèse de l'ARN des macrophages, bloquant l'hématopoïèse, supprimant la synthèse protéique intracellulaire. La liaison à l'ADN peut conduire à un effet mutagène s'exprimant par une leucémie.
- Production de métabolites qui sont responsables d'un stress oxydatif qui peut altérer l'ADN.

Études chez l'animal

Chez le rat, la souris, le lapin et le hamster plus de 97 % de la dose administrée **par gavage** (en présence de liquide huileux pour supprimer la volatilisation dans l'estomac) sont absorbés (Parke et Williams, 1953 ; Sabourin *et al.*, 1987 ; Matthews, 1998). Dans les différentes études pratiquées chez l'animal l'absorption **par voie cutanée** est estimée inférieure à 1 % (Franz, 1984 ; Maibach et Anjo, 1981 ; Susten *et al.*, 1985). Le coefficient d'absorption cutanée calculée est de 0,619 cm/h (Tsuruta, 1989).

Chez l'animal, le benzène se distribue principalement dans les tissus riches en lipides ou largement perfusés tels que les reins, les poumons, le foie, le cerveau ou la rate (Rickert *et al.*, 1979).

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

Les effets sur l'homme résultent principalement de l'inhalation du benzène, et les concentrations élevées entraînent une narcose, similaire à celle observée pour d'autres gaz anesthésiants, habituellement précédée d'une excitation. Cette dépression du système nerveux central peut s'accompagner de convulsions, et la mort résulte d'une dépression respiratoire. L'exposition à 20 000 ppm (64 980 mg/m³) pendant 5 à 10 minutes est fatale (Flury, 1928 ; Gerarde, 1960).

BENZÈNE

Une fibrillation ventriculaire peut survenir du fait d'une sensibilisation myocardique. Trois décès sont survenus après une intoxication aiguë résultant d'un accident industriel dans un cargo (Gist et Burg, 1997).

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).

L'inhalation de 50 à 100 ppm (162 à 325 mg/m³) pendant 30 minutes entraîne fatigue et maux de tête ; 250 à 500 ppm (812 à 1 625 mg/m³) sont responsables de vertiges, céphalées, sensations de malaise et nausées (Hathaway *et al.*, 1991).

Il n'est pas constaté d'atteinte rénale lors d'expositions accidentelles (Winek et Collom, 1971).

Dans trois cas d'accidents mortels, les lésions observées sont des brûlures de la face, du tronc, des membres avec hémorragies et oedème pulmonaire (Avis et Hutton, 1993).

Lors d'expositions professionnelles à des vapeurs de benzène (60 ppm) pendant 3 semaines des irritations cutanées et des dyspnées sont rapportées (Midzenski *et al.*, 1992).

La projection oculaire s'accompagne d'une sensation de brûlure avec une atteinte légère et transitoire de l'épithélium, rapidement réversible (Grant, 1986).

Par voie orale la dose létale de 15 mL (12,99 g) habituellement citée ne peut être documentée ; Sollmann (1957) rapporte des décès avec 9 à 12 g mais les observations datent de 1861 et 1889 et n'ont pu être vérifiées. Selon Gosselin *et al.* (1984), la dose létale se situe entre 50 et 500 mg/kg.

Études chez l'animal

Chez le rat, la DL₅₀ **par voie orale** est estimée comme étant supérieure à 810 mg/kg de poids corporel, la mort des animaux est observée pour des doses de 1 870 mg/kg de poids corporel pour une exposition de 20 minutes (Cornish et Ryan, 1963), ou pour des doses supérieures à 1 000 mg/kg de poids corporel (Smyth *et al.*, 1962), ou pour des doses de l'ordre de 5 600 mg/kg de poids corporel (Gerarde, 1960).

L'exposition au benzène **par inhalation** pendant 4 heures permet d'estimer la CL₅₀ à 44,5 g/m³ (13 700 ppm) de poids corporel chez le rat femelle (Drew et Fouts, 1974) ou à 34 g/m³ (10 450 ppm) de poids corporel (Svirbely *et al.*, 1943).

Chez le lapin et le cobaye, la DL₅₀ **par voie cutanée** est estimée comme supérieure à 8,260 g/kg de poids corporel (Roudabush *et al.*, 1965).

Le benzène est un *irritant* de la peau et induit des lésions oculaires sévères chez l'animal (Jacobs, 1992 ; Wolf *et al.*, 1956 ; Smyth *et al.*, 1962).

BENZÈNE

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets systémiques

Études chez l'homme

De nombreuses études ont mis en évidence des **effets hémotoxiques** et immunotoxiques. L'atteinte de la moelle osseuse est un des tous premiers signes de la toxicité chronique du benzène : anémie aplasique ou syndrome myéloprolifératif. L'anémie aplasique peut, évoluer vers un syndrome myéloprolifératif puis une leucémie. Les altérations des cytokines contribuent au développement de l'anémie aplasique et du syndrome myéloprolifératif. La présence d'anomalies chromosomiques semble associée à la survenue d'un syndrome myéloprolifératif, au passage anémie aplasique vers le syndrome myéloprolifératif, au développement d'une leucémie. La plupart des effets sanguins : anémie aplasique, pancytopenie, thrombocytopénie, granulopénie, lymphopénie et leucémie ont été associés à des expositions par inhalation.

Les premiers cas d'atteinte hématologique ont été décrits en 1897 par Santesson chez 9 femmes : 4 sont mortes d'anémie aplasique.

Sur 11 104 employés d'usines de caoutchouc exposés à environ 200 ppm (682 mg/m³) en 1942, 83 ont eu une altération de leur numération formule sanguine et 25 une pancytopenie (Smith, 1996 ; ATSDR, 1997).

Des études de cohortes plus récentes ont été conduites notamment en Turquie, en Chine et en Italie. Aksoy *et al.* en 1971 examinent 217 hommes travaillant dans l'industrie de la chaussure (le benzène y est employé depuis 1960). Le niveau d'exposition est estimé à 15 à 30 ppm (49-97 mg/m³) avec de courtes expositions jusqu'à 200 ppm (682 mg/m³) en cas d'utilisation d'adhésifs au benzène. 21 cas de leucopénie, 4 cas de thrombocytopénie, 10 cas de leucopénie et thrombocytopénie, 6 cas de pancytopenie et 5 cas d'hyper éosinophilie ont été identifiés. Dans une autre cohorte de 32 salariés fortement exposés (150 à 640 ppm) (487 à 2 079 mg/m³) pour des durées variant de 4 mois à 15 ans, il est observé chez 28 sujets des altérations sévères à type de pancytopenie, hypoplasie ou hyperplasie médullaire. Huit salariés sont morts de pancytopenie.

Une étude cross-sectional a été conduite par Lan *et al.* (2004) après de 250 salariés de l'industrie de la chaussure en China. Les ouvriers ont été exposés au benzène en moyenne pendant $6,1 \pm 2,9$ ans. Les sujets ont été regroupés en 4 groupes correspondant aux niveaux d'exposition : 140 témoins, 109 sujets exposés à < 1 ppm, 110 exposés à 1- < 10 ppm, 31 exposés à ≥ 10 ppm). Tous les types cellulaires de la lignée blanche sont diminués significativement ainsi que le nombre de plaquettes dans le groupe le plus faiblement exposé au benzène ce qui correspond à une diminution d'environ 8 à 15 % par rapport au lot témoin. Au niveau d'exposition plus élevés une diminution des cellules CD4+, du ratio CD4+/CD8+ et des cellules B est mesuré. Les concentrations d'hémoglobine sont significativement diminuées pour le groupe le plus exposé au benzène.

BENZÈNE

Yin *et al.* (1987, 1989) ont présenté les résultats d'une étude de cohorte rétrospective d'ouvriers exposés au benzène ; 28 460 salariés issus de 233 usines sont comparés à 28 257 témoins. Les expositions vont de 3 à 307 ppm (10 à 998 mg/m³), la majorité se situant dans l'intervalle 15 à 153 ppm (49 à 497 mg/m³). Il est constaté des leucopénies et des anémies aplasiques. La cohorte a été étendue à un total de 74 828 salariés exposés, les plus anciens depuis 1949, comparés à 35 805 témoins. Neuf cas d'anémie aplasique, 2 cas d'agranulocytose, 7 cas de syndromes myélodysplasiques sont identifiés. Il n'y a aucune anomalie dans le groupe contrôle (Yin *et al.*, 1996).

Dosemeci *et al.* (1996) rapportent 412 cas d'anomalies (lymphopénie et thrombocytopenie) liés à l'exposition de plus de 6 mois au benzène. Les risques relatifs pour des expositions < 5 ppm (16 mg/m³), 5-19 ppm (16 à 65 mg/m³), 20-39 ppm (65 à 127 mg/m³) et > 40 ppm (130 mg/m³), sont respectivement de 1 - 2,2 - 4,7 - 7,2.

Kipen *et al.* (1988) ont conduit une étude longitudinale rétrospective sur une cohorte de 459 ouvriers du caoutchouc. Ils observent une corrélation négative entre les concentrations en benzène et le nombre de cellules sanguines de la lignée blanche. Ces données ont été ré-analysées en 1993 par Cody *et al.*, 1993 et montrent 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 1946-1949. Crump (1994) a réalisé l'évaluation de l'exposition et calculé une fourchette d'exposition de 30 à 54 ppm (97 à 175 mg/m³). Cependant les salariés pour lesquels la surveillance régulière montrait une diminution d'une des lignées sanguines ont été affectés à des postes moins exposés. Ceci introduit un biais notable dans l'étude.

Rothman *et al.* (1996a, b) comparent 44 sujets mâles et femelles fortement exposés (31 ppm (101 mg/m³) 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/m³) sans exposition supérieure à 31 ppm (101 mg/m³), seul le nombre absolu de lymphocytes était significativement abaissé.

Tsai *et al.* (1983) examinent la mortalité et les paramètres hématologiques d'une cohorte de 454 ouvriers mâles de raffineries. L'exposition mesurée par des capteurs individuels est en moyenne de 0,53 ppm (1,72 mg/m³). La durée d'emploi maximale est de 7,4 ans. 4 prélèvements annuels ont été réalisés chez 303 ouvriers : tous les résultats sont normaux.

Collins *et al.* (1997) étudient les données de la surveillance du groupe industriel Monsanto. 387 salariés exposés à une moyenne de 0,55 ppm (1,8 mg/m³) pour 8 heures de travail (variation de 0,01 ppm à 87,69 ppm (0,03 à 285 mg/m³), moins de 5 % de l'effectif dépassant 2 ppm (6,5 mg/m³)) sont comparés à 553 témoins. Il n'est pas décelé de lymphopénie considérée comme un indicateur précoce de la toxicité médullaire du benzène après prise en compte de l'âge, du sexe, du tabagisme. Il n'y a pas d'augmentation du risque chez les salariés exposés plus de 5 ans.

BENZÈNE

Ces résultats confortent l'usage de la numération des lymphocytes comme test sensible dans la recherche des effets hématotoxiques du benzène.

BENZÈNE

Pays	Exposition			Effets critiques observés	Auteurs
	Niveau moyen sur 8 h	Durée moyenne	Taille de la population		
Turquie	15-30 ppm (49-97 mg/m ³) (pic à 210 ppm) (682 mg/m ³)	nd	217 salariés	21 leucopénies 4 thrombocytopénies 10 leucopénies et thrombocytopénies 6 pancytopénies 5 éosinophilies	Aksoy <i>et al.</i> (1971)
Turquie	150-640 ppm (487-2 079 mg/m ³)	4 mois à 15 ans	32 malades	Anomalies des cellules sanguines (pancytopénie, associée ou non à une aplasie médullaire)	Aksoy <i>et al.</i> (1972)
Chine	(50 à 500 mg/m ³) (10 à 1 1 000 mg/m ³)	nd	28 460 salariés exposés 28 257 salariés témoins	↑ leucémie ↑ anémie aplasique	Yin <i>et al.</i> (1987, 1989)
Chine	nd	nd	74 828 salariés exposés 35 805 salariés témoins	9 anémies aplasiques 2 agranulocytoses 7 syndrômes de myélodysplasie	Yin <i>et al.</i> (1996)
Chine	75 ppm (244 mg/m ³) 35-137 ppm (114-445 mg/m ³) 15-20 ppm (49-65 mg/m ³)	8 ans	264	↓ Hématies ↓ Leucocytes Hémoglobine	Kipen <i>et al.</i> (1988 et 1989)
Chine	37-132 ppm (118-422 mg/m ³) TWA puis <25 ppm (80 mg/m ³)	nd	10	Anémie macrocytaire ↓ Hémoglobine Leucocytes (non modifié)	Fishbeck <i>et al.</i> (1978)

BENZÈNE

Chine	<5 ppm (16 mg/m ³)	nd	303	Leucocytes Lymphocytes Hématies Plaquettes Hémoglobine Hématocrite	Tsai <i>et al.</i> (1983)
Chine	Moyenne de 10,5 ppm (33,6 mg/m ³)	nd	70 salariés exposés 21 témoins	Hématies (non modifié) Leucocytes (non modifié) Hémoglobine (non modifié)	Hancock et Moffitt (1984)
Chine	<1-10 ppm (3-32 mg/m ³)(TWA)	nd	66 salariés 33 témoins	Hémoglobine ↑ VGM (volume globulaire moyen)	Yardley-Jones <i>et al.</i> (1988)
Chine	0,01 - 1,4 ppm (0,032-4,48 mg/m ³)	nd	200 salariés 268 témoins	Hématies Leucocytes (non modifié) Hémoglobine (non modifié) Plaquettes (non modifié) VGM (non modifié)	Collins <i>et al.</i> (1991)
Corée	10-20 ppm (32-64 mg/m ³)	nd	119	Hématies Leucocytes	Chang (1972)
URSS	10-40 ppm (32-128 mg/m ³)	nd	365 salariés	Cytopénie Thrombocytopénie	Doskin (1971)
URSS	1-328 ppm (3,2-1 066 mg/m ³)	nd	44	↓ Leucocytes ↓ Lymphocytes ↓ Plaquettes VGM	Rothman <i>et al.</i> (1996a)
URSS	1-328 ppm (3,2-1 066 mg/m ³)	nd	44	Fréquence des mutations des cellules somatiques	Rothman <i>et al.</i> (1996b)
URSS	1 - >400 ppm (3,2-1 300 mg/m ³)	nd	44	Risques relatifs	Dosemeci <i>et al.</i> (1997)

BENZÈNE

URSS	Subcollectives < 31 ppm (101 mg/m ³) (médian : 13,6 ppm (44 mg/m ³))	nd		Leucocytes Lymphocytes Plaquettes	Dosemeci <i>et al.</i> (1997), Rothman <i>et al.</i> (1996a), Rothman <i>et al.</i> (1996b)
URSS	1 - 20 ppm (3,2-65 mg/m ³), médian : 7,6 ppm (24,7 mg/m ³) < 5 ppm (16 mg/m ³)	nd		Nombre de lymphocytes Risque relatif	

nd : non déterminé

Tableau des effets hématologiques observés pour des faibles niveaux d'exposition au benzène (d'après CE, 2002)

Des effets sur le **systeme immunitaire** ont été décrits dans le cadre d'expositions professionnelles au benzène. Les salariés exposés à des concentrations de 3 à 7 ppm (10 à 23 mg/m³), ont présenté une diminution des taux sériques d'IgA et d'IgG mais les taux sériques d'IgM étaient faiblement augmentés. Des salariés exposés au benzène à des concentrations inférieures à 30 ppm (98 mg/m³), ont montré une augmentation de la susceptibilité aux allergies (OMS IPCS, 1993). Une diminution des leucocytes et d'autres éléments cellulaires sanguins ont été signalés chez des salariés exposés à des concentrations variant entre 15 et 75 ppm (49 à 244 mg/m³).

Dans la cohorte Pliofilm (Ward *et al.*, 1996), il est constaté chez les ouvriers une diminution du nombre absolu de lymphocytes corrélée à une augmentation de l'exposition au benzène ; ceci suggère que l'exposition au benzène même à des niveaux inférieurs à 5 ppm (16 mg/m³) puisse entraîner une diminution du nombre de lymphocytes.

Rothman *et al.* (1996a, b) ont également rapporté une diminution du nombre de lymphocytes chez les salariés chinois exposés au benzène en comparaison à des salariés non exposés.

Les métabolites du benzène hydroquinone, catéchol, benzène-quinone, 1,4-benzoquinone provoquent de fortes altérations de la prolifération des lymphocytes T humains par inhibition de l'interleukine.

BENZÈNE

Études chez l'animal

Concernant **le système hématopoïétique**, les effets observés varient en fonction de l'espèce, de la souche et de la durée de l'exposition et du mode d'exposition continu ou intermittent. Toutes ces études sont concordantes avec les données humaines.

Chez la souris, quelle que soit la voie d'administration, le système hématopoïétique est l'organe cible des effets du benzène. Les exposition répétées induisent des altérations dès les concentrations de 10 ppm (32 mg/m³) **par inhalation** (Baarson *et al.*, 1984) ou de 25 mg/kg de poids corporel /j **par voie orale** (Cronkite *et al.*, 1985).

Dans les études par expositions réitérées chez la souris, le benzène induit de manière dose-dépendante des lymphocytopenies (Baarson *et al.*, 1984 ; Rozen *et al.*, 1984), des leucopénies (Aoyama, 1986) pour une exposition de 14 jours à 50 ppm, des anémies plutôt de type macrocytaire et hypochrome (Ward *et al.*, 1985 ; Hsieh *et al.*, 1988b), une diminution des cellules souches de la moelle (Green *et al.*, 1981a et 1981b ; Cronkite *et al.*, 1982 ; Toft *et al.*, 1982 ; Baarson *et al.*, 1984 ; Seidel *et al.*, 1989 ; Neum *et al.*, 1992 ; Farris *et al.*, 1997). L'altération qualitative des cellules souches de la moelle osseuse semble être un paramètre plus sensible que l'altération quantitative dans l'identification des effets induits par le benzène (Toft *et al.*, 1982 et Gill *et al.*, 1980).

Les études chez le rat sont moins nombreuses. Des leucopénies et des lymphopénies ainsi que des hypoplasies myéloïdes sont rapportées (Ward *et al.*, 1985). Robinson *et al.* (1997) ont mis en évidence l'absence de modification du nombre de cellules de la moelle osseuse mais montrent une diminution pondérale de la rate et du thymus, du nombre de cellules de la rate et du nombre de lymphocytes T et B chez le rat exposé au benzène.

Le benzène est un **dépresseur de l'immunité cellulaire et humorale** chez la souris dès l'exposition à 10 ppm (32 mg/m³) 6 heures par jour, pendant 6 jours. Les mêmes constatations sont faites pour des administrations de 40 mg/kg de poids corporel/jour pendant 4 semaines (Rozen *et al.*, 1984 ; Hsieh *et al.*, 1988b). Pour des expositions de 10, 30 ou 100 ppm de benzène par inhalation 6 h/j, 5 j/sem. pendant 20 jours chez la souris mâle C57Bl/6, une altérations de la capacité fonctionnelle des lymphocytes a été évaluée au moyen de tests pratiqués *in vitro*. Ces tests ont mis en évidence une action immunodépressive sur l'alloréactivité *in vitro* et une cytotoxicité des lymphocytes spléniques. Dans certains cas des stimulations de la réponse immunitaire sont rapportées pour des expositions par voie orale à une dose de benzène de 8 mg/kg de poids corporel pendant 4 semaines chez la souris (Hsieh *et al.*, 1988b). Une exposition courte à de fortes doses de benzène par voie orale (800 mg/kg de poids corporel pendant 3 jours) induit une activation non spécifique de la réponse immunitaire de la moelle osseuse (Laskin et Snyder, 1989).

Par inhalation, le benzène induit également des **effets neurologiques** : ralentissement de la transmission de l'influx cérébral chez le rat et la souris (Frantik *et al.*, 1994), diminution des réflexes involontaires et déclenchement d'une narcose chez le lapin (Carpenter *et al.*, 1944).

BENZÈNE

Chez la souris, une diminution de la puissance de déploiement des membres postérieurs, des tremblements (Dempster *et al.*, 1984) ainsi qu'une narcose (Evans, 1981) ont été rapportés.

Chez la souris mâle une inhalation de benzène 2 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 30 jours à une concentration de 0,78, 3,13 et 12,52 ppm (2,53, 10 et 41 mg/m³) induit une augmentation significative de la contraction des membres antérieurs dès 0,78 ppm (2,53 mg/m³) puis une diminution de ces effets aux concentrations supérieures. Une augmentation de l'activité locomotrice a également été observée pour la plus faible concentration (0,78 ppm soit 2,53 mg/m³), un retour à des valeurs proches de celles du lot témoin pour la concentration intermédiaire (3,13 ppm soit 10 mg/m³) puis une diminution des effets pour la concentration la plus élevée (12,52 ppm soit 41 mg/m³). Dans cette même étude, une diminution non significative de l'activité de l'acétylcholinestérase cérébrale a été notée (Li *et al.*, 1992).

Des effets neurologiques sont observés chez la souris lors de l'exposition **par voie orale** à des doses de 8 mg/kg de poids corporel par jour pendant 4 semaines. Il s'agit d'une augmentation des concentrations en catécholamines cérébrales et d'adrénocorticotropine (ACTH) et corticostérone sanguine (Hsieh *et al.*, 1991). Cette stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire pourrait avoir une action sur le système immunitaire.

Aucun effet neurologique n'est rapporté chez l'animal lors de l'exposition **cutanée** (ATSDR, 1997).

Aucun effet histopathologique n'est observé au niveau du **tissus hépatique** dans une expérience sur des rats Fischer 344 mâles et femelles lors de l'administration par la voie orale de 0, 25, 50, 100, 200, 400, ou 600 mg/kg/j de benzène dans l'huile de maïs pendant 120 jours ou lors de l'exposition pendant 2 ans de rat mâle à des doses comprises entre 50 et 200 mg/kg/j et de rats femelles entre 25 et 100 mg/kg/j (NTP, 1986).

Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
Benzène	Inhalation	50 %		Système hématopoïétique	Système nerveux central et système immunitaire
	Ingestion		97 %	Système hématopoïétique	Système immunitaire

BENZÈNE

	Cutanée	0,4 mg/cm ² /h	< 1 % (0,619mg/ cm ² /h)	Irritant	
--	---------	---------------------------	--	----------	--

3.3.2 Effets cancérigènes

Classification

- L'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).

Études principales

Études chez l'homme

Plus de 25 études ont rapporté une augmentation des taux de cancer au cours des expositions professionnelles au benzène. La leucémie aiguë myéloïde est l'affection le plus souvent rapportée dans les études de cas mais l'épidémiologie retrouve une association significative avec les leucémies de tout type voire d'autres affections du tissu hématopoïétique comme les lymphomes non hodgkiniens.

Parmi ces études résumées dans le tableau ci-dessous il est possible d'individualiser :

- **La cohorte « Pliofilm »** (Infante *et al.*, 1977 ; Rinsky *et al.*, 1981, 1987 ; Paxton *et al.*, 1994a,b) qui a donné lieu à plusieurs publications. Elle inclut jusqu'à 1 212 travailleurs et comprend 9 décès par leucémie. Dans cette étude on trouve un excès de 7,9 morts par leucémie pour 1 000 salariés exposés pendant 45 ans à 10 ppm de benzène et un excès de 0,5 pour 1 000 salariés exposés à 1 ppm. C'est cette étude qui sert de base pour les modèles de calcul du risque aux faibles doses. Cependant, cette étude est critiquée notamment pour l'évaluation de l'exposition qui ne prend pas en compte la voie percutanée, et aussi pour le type de modèle dose-réponse pour lequel les taux de risque obtenus varient de 1 à 100.
- **L'étude Wong** en 1987 qui a réévalué la mortalité d'une cohorte de 7 676 employés de l'industrie chimique américaine ayant eu au moins 6 mois d'exposition au benzène entre 1946 et 1975. Le risque relatif de cancer lymphopoiétique est de 3,2 et l'association entre l'exposition continue au benzène et la leucémie est fortement significative (il n'a pas été retrouvé de leucémie aiguë myéloïde mais 4 leucémies

BENZÈNE

lymphoïde ou myéloïde chronique). Utilisant divers index d'exposition cumulée les auteurs démontrent une relation dose-réponse pour les cancers hématopoïétiques et lymphatiques.

- **L'étude de Yin** en 1996 dont l'effectif est très important (74 828 exposés) mais moins homogène.
- **L'étude Schnatter *et al.*** en 1996 à l'intérieur d'une cohorte de travailleurs de distribution de carburants tend à montrer que le risque de leucémie pour de faibles doses d'exposition est plus lié à la durée d'exposition qu'à son intensité ou à l'exposition cumulée. Cependant les faibles effectifs de l'étude conduisent nécessairement à privilégier le critère « durée d'exposition » plutôt que « niveau d'exposition ».

L'augmentation des leucémies aiguës myéloïdes est le plus fréquemment observée dans les premières études. Les syndromes myéloprolifératifs sont de description plus récente et associés à une fréquente progression vers la leucémie aiguë. Il est souvent tenu compte dans les études épidémiologiques de l'ensemble des leucémies (« Total leukemia »).

Différentes techniques de modélisation ont réévalué ces études dans le but d'identifier une valeur seuil. Les résultats sont assez contradictoires. Compte tenu des différentes données disponibles si un seuil devait être retenu celui-ci correspondrait à une valeur d'exposition inférieure à 1 ppm (3,2 mg/m³) pendant 40 ans (CE, 2000).

Population, étude et description	Nombre de sujets étudiés	Morts ou cas	Maladie	Exposition	SMR ou RR
Patients d'un hôpital français Girard et Revol (1970) Etude cas témoins des cas de leucémie de 1966 à 1969 par rapport aux patients hospitalisés	257 cas 124 témoins		Leucémie aiguë	Exposition au benzène au travail ou à la maison	RR = 3,3
			Leucémie chronique à lymphocytes		RR = 4,1
			Leucémie à myélocytes		RR = 1,8
Salariés d'une industrie européenne de Pétrole Thorpe (1974) Etude	38 000 salariés Témoins : population générale	18	Leucémie	Emploi dans des processus utilisant ≥ 1 % de benzène	SMR = 121

BENZÈNE

<p>rétrospective chez des employés des compagnies pétrolières et pétrochimiques de 1962 à 1971</p>					
<p>Salariés d'industrie de la chaussure turque <i>Aksoy et al.</i> (1974) Etude rétrospective des salariés exposés au cours de la production de chaussures, de sacs à mains et de produits dérivés de 1950 à 1965</p>	<p>28 500 salariés Témoins : population générale</p>	<p>26</p>	<p>Anémie aplasique Leucémie aiguë</p>	<p>150 à 210 ppm (487 à 682 mg/m³) pendant 1 an à 28 ans Pic : 210 à 640 ppm (682 à 2080 mg/m³) Moyenne : durée de 9,7 ans</p>	<p>SMR = 200</p>
<p><i>Aksoy</i> (1994) Poursuite de l'étude rétrospective des salariés Turques fabriquant des chaussures (poursuivie jusqu'en 1990)</p>	<p>28 500 salariés Témoins : population générale</p>	<p>59</p>	<p>Leucémie</p>	<p>Expositions moyennes : 150 à 210 ppm (487 à 682 mg/m³)</p>	<p>SMR = 226</p>
<p>Cohorte Pliofilm <i>Infante et al.</i> (1977) ; <i>Rinsky et al.</i> (1981) Etude rétrospective de trois usines produisant de la gomme chlorhydrate (Pliofilm®) et exposées de 1940 à 1949. Etude poursuivie de 1950 à 1975</p>	<p>748 salariés Témoins : population générale</p>	<p>7</p>	<p>Leucémie myéloïde monocytaire</p>	<p>Entre les limites légales (chute de 100 ppm à 10 ppm) (325 à 32,5 mg/m³)</p>	<p>SMR = 560</p>

BENZÈNE

		14	Cancers lymphatiques et hématopoïétique		SMR = 260
Rinsky <i>et al.</i> (1987) Etude rétrospective des salariés exposés durant la fabrication de la gomme chlorhydrate de 1940 à 1965 (période à risques : 1950-1981)	1 165 salariés Témoins : population générale	9	Leucémie	Total	SMR = 337
		2		1-39 ppm/an	SMR = 109
		2		40-199 ppm/an	SMR = 322
		2		200-399 ppm/an	SMR = 1186
		3		> 400 ppm/an	SMR = 6637
		15	Cancers lymphatiques et hématopoïétique	Total	SMR = 227
		4	Myélomes multiples	Total	SMR = 398
3	< 40 ppm/an	SMR = 458			
1	> 40 ppm/an	SMR = 5347			
Paxton <i>et al.</i> (1994a) Suite de Cohort Pliofilm durant 1987, redéfinition de la période de risques (commençant en 1940), analyses grâce aux estimations de trois expositions indépendantes	1 212 salariés masculins blancs Témoins : population générale	3a	Leucémie basée sur la matrice d'exposition de Rinsky <i>et al.</i> (1987)	0-5 ppm/an	SMR = 197
		3		> 5-50 ppm/an	SMR = 229
		7		> 50-500 ppm/an	SMR = 693
		1		> 500 ppm/an	SMR = 2000
	1	Leucémie basée sur la matrice d'exposition de Crump and Allen (1984)	0-5 ppm/an	SMR = 88	
	4a		> 5-50 ppm/an	SMR = 325	
	6		> 50-500 ppm/an	SMR = 487	
	3		> 500 ppm/an	SMR : 1034	

a : Ces données ne prennent pas en compte le cas de mort par leucémie rapporté chez une femme salariée puisque l'étude ne porte que sur les sujets de sexe masculin.

BENZÈNE

		1	Leucémie basée sur la matrice d'exposition de Paustenbach <i>et al.</i> (1992)	0-5 ppm/an	SMR = 133
		2		> 5-50 ppm/an	SMR = 179
		4a		> 50-500 ppm/an	SMR = 280
		7		> 500 ppm/an	SMR = 1186
Salariés de Dow Chemical Ott <i>et al.</i> (1978) Etude rétrospective des salariés exposés au benzène de 1940 à 1973	594 salariés Témoins : population générale	2	Leucémie	< 2 ppm (6,5 mg/m ³) durant 18 mois	SMR = 200
			Leucémie à myélocytes		RR = 3,8
Bond <i>et al.</i> (1986) Etude rétrospective de salariés exposés durant la fabrication de résine chimique et organique de 1940 à 1982. l'étude inclut les 594 salariés de l'étude de Ott <i>et al.</i> (1978) + 362 salariés supplémentaires exposés au benzène	956 salariés Témoins : population générale	4	Leucémie	> 0,1-35,5 ppm (0,3 à 115 mg/m ³) TWA durant plus de 34 ans	SMR = 194
		4 (5 cas)	Leucémie mélyogène		Ratio d'incidence = 4,4
Salariés du Minnesota Linus <i>et al.</i> (1980) Etude cas-témoins des cas de leucémie chez les adultes de Olmsted County, MN de 1955 à 1974	138 cas 276 témoins	138	Leucémie chez des adultes	Registre médical de l'exposition au benzène	RR = 3,3

BENZÈNE

<p>Salariés de raffinerie de pétrole en U.K Rushton et Alderson (1981) Etude cas-témoins sur des salariés d'une raffinerie de pétrole de 1950 à 1975</p>	<p>36 cas 216 témoins</p>	<p>36</p>	<p>Leucémie</p>	<p>Poste de travail exposé à des basses, moyennes ou fortes concentrations de benzène</p>	<p>RR = 2,0 (forte ou moyenne / basse)</p>
<p>Salariés de raffinerie de pétrole au Texas Tsai <i>et al.</i> (1983) Etude rétrospective des salariés employés à la raffinerie US entre 1952 et 1981</p>	<p>454 salariés Témoins : population générale</p>	<p>0</p>	<p>Leucémie</p>	<p>L'exposition moyenne était de 0,53 ppm (1,7 mg/m³) pendant 21 ans</p>	
<p>Salariés de l'industrie Chimique Decouflé <i>et al.</i> (1983) Etude rétrospective des salariés employés dans une usine chimique pendant plus d'un an de 1947 à 1960 et poursuivie jusqu'en 1977</p>	<p>259 salariés Témoins : population générale</p>	<p>4</p>	<p>Cancers lymphatiques et hématopoïétique</p>	<p>Non quantifié, benzène utilisé en grande quantité</p>	<p>SMR = 377</p>
<p>Salariés de l'industrie Chimique US Wong (1987) Etude rétrospective des salariés employés dans 7 usines chimiques des Etats Unis et exposés pendant au moins 6 mois entre 1946 et 1975</p>	<p>3 536 salariés exposés et 3 074 salariés non-exposés</p>	<p>3 5 5 5</p>	<p>Tous les cancers lymphatiques et hématopoïétique (ICD8 : 200-209)</p>	<p>Non exposé < 15 ppm/an 15-60 ppm/an > 60 ppm/an</p>	<p>RR = 1,00 RR = 2,10 RR = 2,95 RR = 3,93</p>

BENZÈNE

		0	Leucémie et leucémie aleucémique	Non exposé	Indéfini
		2		< 15 ppm/an	(SMR = 0,97)
		1	(ICD8 : 204-207)	15-60 ppm/an	(SMR = 0,78)
		3		> 60 ppm/an	(SMR = 2,76)
		2	Cancer lymphopoiétique Non-Hodgkinien	Non exposé	RR = 1,00
		5	(ICD8 : 200, 202-207)	< 15 ppm/an	RR = 2,71
		4		15-60 ppm/an	RR = 2;96
		4		> 60 ppm/an	RR = 4;12
Cohorte de salariés chinois Yin <i>et al.</i> (1987, 1989) Etude rétrospective de salariés exposés dans 233 usines de peinture, de chaussures, de cuir en Chine comparée à des salariés non exposés dans 83 usines fabriquant des machines et des vêtements	28 460 salariés 28 257 témoins	30	Leucémie	De 2 à 345 ppm (6,5 à 1121 mg/m ³) (échantillons)	SMR = 574
			Cancer des poumons		SMR = 231

BENZÈNE

Yin <i>et al.</i> (1996) ; Dosemeci (1996) Suite de l'étude rétrospective sur les salariés exposés au benzène venant de plusieurs usines de 12 grandes villes chinoises comparée avec des salariés non exposés, exposition de 1949 à 1987	74 828 salariés 35 805 témoins	38	Leucémie	Estimation de 20,4 ppm dans les années 50 à 11,5 ppm (37,4 mg/m ³) après 1985	RR = 2,3		
		17	Lymphomes malins		RR = 4,5		
		125	Cancers de la trachée, des bronches et des poumons		RR = 1,4		
Hayes <i>et al.</i> (1997) ¹ Suite de l'étude rétrospective des salariés exposés au benzène dans plusieurs usines dans 12 villes de Chine relative aux salariés non exposés	74 828 salariés 25 805 témoins	18	Tous des cancers hématologiques	< 40 ppm/an	RR = 2,2		
		11		40-99 ppm/an	RR = 2,9		
		29		≥ 100 ppm/an	RR = 2,7		
			11	Leucémie	< 40 ppm/an	RR = 1,9	
			8		40-99 ppm/an	RR = 3,1	
			19		≥ 100 ppm/an	RR = 2,7	
				6	Lymphomes Non-Hodgkinien	< 40 ppm/an	RR = 3,3
				1		40-99 ppm/an	RR = 1,1
				9		≥ 100 ppm/an	RR = 3,5
				5	Leucémie aiguë non-lymphatique	< 40 ppm/an	RR = 1,9
				5		40-99 ppm/an	RR = 4,3
				11		≥ 100 ppm/an	RR = 3,6
		7	Combinaison des syndromes de myélodysblastique et de leucémie aiguë non-lymphatique	< 40 ppm/an	RR = 2,7		
		7		40-99 ppm/an	RR = 6,0		
		14		≥ 100 ppm/an	RR = 4,4		

¹ Rapports et détails supplémentaires dans Dosemeci *et al.*, (1994) ; Li *et al.*, (1994) ; Travis *et al.*, (1994) ; Yin *et al.*, (1994) ; Rothman *et al.*, (1996) and Yin *et al.*, (1996)

BENZÈNE

		10 4 8	Combinaison des syndromes de myélodysplasie et de leucémie aiguë non-lymphatique	Exposition constante < 10, 10-24, ≥ 25 ppm	RR = 3,2 RR = 5,1 SMR = 7,1
Salariés Européen de l'industrie de la chaussure Paci <i>et al.</i> (1989) Etude rétrospective des salariés à Florence, employés de 1939 à 1984.	1 008 salariés 1 005 salariées	4 6	Anémies aplasiques (hommes) Leucémie (hommes)	Niveaux d'exposition non rapportés, exposition de + de 29 ans	SMR = 1566 SMR = 400
Fu <i>et al.</i> (1996) Etude rétrospective qui reprend les 1 005 hommes et 1 008 femmes salariés de Paci <i>et al.</i> , (1989) durant 1990 ainsi que 5 029 fabricants hommes de chaussures et de bottes en Angleterre et exposé de 1939 à 1982 ainsi qu'en 1991	5 029 anglais 2 008 italiens Témoins : population générale	16	Leucémie (anglais)	Niveaux d'exposition non rapportés, estimés de 25 à 600 ppm (91 à 1950 mg/m ³) pour les italiens, les valeurs ne sont pas connues	SMR = 89 SMR = 214
		8	Leucémie (italiens)		
			Cancer du nez (anglais) Cancer du nez (italiens)		SMR = 741 SMR = 909
Salariés Scandinaves de Station Service Jakobsson <i>et al.</i> (1993) Etude rétrospective dans les stations services de Suède 1970 et de 1971-1984, les registres des cancers	Environ 9 000 hommes	10	Leucémie myéloïde aiguë	Basé sur la littérature 0,3 à 2,4 ppm (0,97 à 7,8 mg/m ³)	RR = 3,6

BENZÈNE

Lynge <i>et al.</i> (1997) Etude retrospective dans les stations services du Danemark, de Norvège, de Finlande et de Suède en 1970 et les registres des cancers pour les 20 ans suivant	19 000 hommes	28	Leucémie	Basé sur la littérature 0,15 à 0,3 ppm (0,49 à 1 mg/m ³)	SIR = 0,9
		13	Leucémie myéloïde aiguë		SIR = 1,3
		12	Cancer nasal		SIR = 3,5
Salariés de la distribution de l'essence Schnatter <i>et al.</i> (1996) Etude cas-témoins de survenue des cancers chez des salariés travaillant dans la distribution de pétrole au Canada	14 cas 55 témoins	3	Leucémie	0-0,22 ppm/an	OR = 1,0
		8		0,23-5,49 ppm/an	OR = 4,37
		3		5,50-219,8 ppm/an	OR = 0,92
Rushton et Romaniuk (1997) Etude cas-témoins sur 23000 salariés du Royaume Uni	91 cas 364 témoins	22	Leucémie	< 0,45 ppm/an	OR = 0,1
		47		0,45-4,49 ppm/an	OR = 1,42
		20		4,5-44,9 ppm//an	OR = 2,48
		1		≥ 45 ppm/an	OR = 1,35
Monsato Chemical Workers Ireland <i>et al.</i> (1997) Etude salariés d'usines chimiques aux Etats Unis ayant un faible degré d'exposition au benzène	4 127 salariés Témoins : population générale	5	Leucémie	0 ppm/an	SMR = 1,1
		2		0,5 ppm/an	SMR = 2,5
		0		3,5 ppm/an	SMR = 0,0
		3		12 ppm/an	SMR = 4,6
		3	Myélomes multiples		SMR = 2,3

SMR : Ratio de mortalité standardisé,
RR = risque relatif

BENZÈNE

Études chez l'animal

De nombreuses études ont mis en évidence le pouvoir cancérigène du benzène chez l'animal pour des expositions réalisées par voie orale ou par inhalation.

Les organes cibles sont le système hématopoiétique et les tissus d'origine épithéliale. Lors d'exposition par inhalation, les tumeurs le plus souvent rencontrées sont celles du système hématopoiétique et plus particulièrement les lymphomes. Chez la souris, ce sont les lymphocytes qui sont le plus souvent atteints (Snyder *et al.*, 1980 ; Farris *et al.*, 1993 ; NTP, 1986 ; Cronkite *et al.*, 1984 et Cronkite *et al.*, 1985). Cependant Snyder *et al.* (1988) n'ont pas clairement mis en évidence d'augmentation des cancers lymphatiques.

Chez le rat, la survenue de lymphomes n'est pas aussi clairement établie que chez la souris lors de l'exposition au benzène. Lors de l'administration de benzène par voie orale pendant 2 ans chez le rat Fischer 344 il n'a pas été montré d'augmentation de l'incidence des tumeurs du système lymphatique (NTP, 1986). En revanche une augmentation de ce type de tumeur a été observée chez la femelle Sprague Dawley et le mâle et la femelle Wistar (Maltoni *et al.*, 1989). Une augmentation des leucémies est rapportée chez les rats Sprague Dawley et Wistar (Maltoni *et al.*, 1989).

Dans les études de cancérogenèse par voie orale, l'exposition au benzène induit le développement de tumeurs localisées dans plusieurs organes. Dans le cas d'études de cancérogenèse par inhalation, le nombre d'organes développant des tumeurs est moins important. De façon générale, la majorité des tumeurs rencontrées en dehors du système hématopoiétique est d'origine épithéliale.

Ainsi, par inhalation et par voie orale chez la souris, le benzène induit une augmentation des tumeurs de la glande de Zymbal (Snyder *et al.*, 1988 ; Cronkite *et al.*, 1984 ; Cronkite *et al.*, 1985 ; Farris *et al.*, 1993 ; NTP, 1986 ; Maltoni *et al.*, 1989), des poumons (Snyder *et al.*, 1988 ; Farris *et al.*, 1993 ; NTP, 1986 ; Maltoni *et al.*, 1989), de la glande d'Harder (NTP, 1986), de la glande prépucciale (Farris *et al.*, 1993 ; NTP, 1986), de l'estomac (Farris *et al.*, 1993 ; NTP, 1986), de la glande mammaire (NTP, 1986 ; Maltoni *et al.*, 1989) et du foie (Maltoni *et al.*, 1989). De plus, une augmentation des tumeurs des ovaires est rapportée lors de l'exposition au benzène (Cronkite *et al.*, 1984 ; Cronkite *et al.*, 1985 ; NTP, 1986).

Par inhalation et par voie orale chez le rat, le benzène induit une augmentation des tumeurs de la glande de Zymbal (NTP, 1986 ; Maltoni *et al.*, 1989), de la cavité orale (NTP, 1986 ; Maltoni *et al.*, 1989), de l'estomac (Maltoni *et al.*, 1989), de la cavité nasale (Maltoni *et al.*, 1989) et de la peau (NTP, 1986 ; Maltoni *et al.*, 1989).

Caractère génotoxique : Le benzène a été examiné par l'Union Européenne et a été classé mutagène catégorie 2 (JOCE, 2004).

BENZÈNE

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

Classification par l'Union Européenne : non classé (JOCE, 2004).

Études chez l'homme

Le benzène passe la barrière placentaire et est retrouvé dans la moelle osseuse du fœtus à des niveaux supérieurs ou égaux à ceux mesurés chez la mère exposée **par inhalation** (Dowty *et al.*, 1976).

Dans une étude cas témoins de 669 enfants présentant de sérieuses anomalies congénitales, aucune association n'est trouvée avec la consommation d'eau contenant plus de 1 ppb de benzène durant le premier trimestre de la grossesse (Bove *et al.*, 1995).

En 1997, Croen *et al.* retrouvent une association entre le lieu de résidence de la mère proche de décharges contenant du benzène et 517 enfants présentant des anomalies du tube neural (odds ratio de 2,5). Une augmentation de la fréquence des avortements spontanés est constatée chez 485 femmes exposées professionnellement au benzène durant le premier trimestre (Xu *et al.*, 1998). D'autres études ne retrouvent pas ces anomalies (Axelson *et al.*, 1983 ; Taskinen *et al.*, 1994).

Cependant, les effets par inhalation du benzène sur la reproduction (Mukhametova et Vozovaya, 1972 ; Stucker *et al.*, 1994 ; Vara et Kinnunen, 1946 ; Michon, 1965) et le développement (Budnick *et al.*, 1984 ; Goldman *et al.*, 1985 ; Health, 1983 ; Olsen, 1983 ; Forni *et al.*, 1971 ; Funes-Cravioto *et al.*, 1977) ne sont pas suffisants pour établir une relation causale.

Études chez l'animal

Plusieurs auteurs ont cherché à mettre en évidence un effet du benzène sur la fonction de reproduction mâle et femelle chez l'animal exposé par inhalation (Kuna *et al.*, 1992 ; Gofmekler, 1968 ; Ward *et al.*, 1985 ; Wolf *et al.*, 1956 ; Ungvary et Tatrai, 1985). Ces différentes études ont permis de déterminer un NOAEL (lors d'une exposition intermittente par inhalation) compris entre 30 ppm (97 mg/m³) chez les souris mâles et femelles (Ward *et al.*, 1985) et 300 ppm (975 mg/m³) chez le rat femelle (Kuna *et al.*, 1992).

L'exposition au benzène **par voie orale** du rat et de la souris ne révèle pas d'effet toxique sur la fonction de reproduction du mâle et de la femelle après 17 semaines pour des expositions au benzène pouvant atteindre jusqu'à 600 mg/kg/j (NTP, 1986). Cependant, après 2 ans d'exposition pour des doses comprises entre 25 et 100 mg/kg/j des polypes sont retrouvés au niveau de l'endomètre chez le rat femelle, des lésions ovariennes chez la souris femelle ainsi que des lésions au niveau du prépuce chez la souris mâle (NTP, 1986).

Différentes études réalisées lors de l'exposition **par inhalation** chez différentes espèces animales ont montré que des *effets foetotoxiques* étaient observés pour des concentrations supérieures ou égales à 47 ppm (153 mg/m³). Ces effets correspondent à une diminution du poids du fœtus et/ou de la taille du squelette (Coate *et al.*, 1984 ; Green *et al.*, 1978 ; Kuna

BENZÈNE

et Knapp, 1981 ; Murray *et al.*, 1979 ; Tatrai *et al.*, 1980a, 1980b ; Ungvary et Tatrai, 1985 ; Seidenberg *et al.*, 1986). Le benzène n'a pas d'action tératogène spécifique ; la foetotoxicité observée pour des expositions à des concentrations élevées serait liée à une toxicité maternelle.

Ces effets ne sont pas retrouvés pour des expositions intermittentes par inhalation à de faibles concentrations de l'ordre de 10 à 40 ppm (32 et 130 mg/m³) (Kuna et Knapp, 1981 ; Kuna *et al.*, 1992 ; Coate *et al.*, 1984). Par ailleurs des modifications hématopoïétiques sub-cliniques pour des concentrations proches de 20 ppm (65 mg/m³) ont été rapportées (Keller et Snyder 1986 , 1988).

Les rares études réalisées **par voie orale** montrent que le benzène présenterait un effet embryotoxique chez la souris pour des expositions par gavage à des doses de 1 300 mg/kg/j du 8^{ème} au 12^{ème} jour de la gestation (Seidenberg *et al.*, 1986). Une autre étude pratiquée chez le rat pour des expositions à 0, 50, 250, 500 ou 1 000 mg/kg/j du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation ne montre pas d'anomalie de développement lors du sacrifice pratiqué au 20^{ème} jour de la gestation (Erexson *et al.*, 1986).

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) établit la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

BENZÈNE

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude utilisé	Valeur de référence	Année d'évaluation
ATSDR	Inhalation (aiguë)	300	MRL = 0,05 ppm (0,17 mg/m ³)	1997
ATSDR	Inhalation (sub-chronique)	90	MRL = 0,004 ppm (0,013 mg/m ³)	1997
ATSDR	Inhalation (aiguë)	300	Draft MRL = 0,009 ppm	2005
ATSDR	Inhalation (sub-chronique)	300	Draft MRL = 0,006 ppm	2005
ATSDR	Inhalation (chronique)	10	Draft MRL = 0,003 ppm	2005
US EPA	Inhalation	300	RfC = 3.10 ⁻² mg/m ³	2003
US EPA	Orale	300	RfD = 4.10 ⁻³ mg/kg/j	2003

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année d'évaluation
US EPA	Orale	ERUo entre 1,5 et 5,5.10 ⁻² (mg/kg/j) ⁻¹	2000
US EPA	Inhalation	ERUi = entre 2,2 et 7,8.10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	1998
OMS	Inhalation	ERUi = 6.10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	2000

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

BENZÈNE

L'ATSDR propose un MRL de 0,05 ppm (0,17 mg/m³) pour une exposition aiguë par inhalation (1997).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée par inhalation, 6 heures par jour, pendant 6 jours chez la souris (Rozen *et al.*, 1984). Cette étude a permis de définir un LOAEL de 10 ppm (32 mg/m³) pour la diminution de la prolifération lymphocytaire après une stimulation par des mitogènes.

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 300 est appliqué. Celui-ci correspond à un facteur de 10 car cette valeur est établie à partir d'un LOAEL, un facteur de 3 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.

L'ATSDR propose un MRL de 0,004 ppm (0,013 mg/m³) pour une exposition intermédiaire par inhalation (1997).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée par inhalation pendant 2 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 30 jours chez la souris (Li *et al.*, 1992). Cette étude a permis de définir un LOAEL de 0,78 ppm (2,53 mg/m³) pour l'apparition des effets neurologiques.

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 90 est appliqué. Celui-ci correspond à un facteur de 3 car cette valeur est établie à partir d'un LOAEL, d'un facteur de 3 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme et d'un facteur de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.

L'ATSDR propose un MRL draft de 0,009 ppm pour une exposition aiguë par inhalation (2005).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée par inhalation pendant 6 heures par jour, pendant 6 jours chez la souris C57BL/6J (Rozen *et al.*, 1984). Cette étude a permis de définir un LOAEL de 10,2 ppm (32 mg/m³) pour la diminution de la prolifération lymphocytaire après une stimulation par des mitogènes. La concentration a été ajustée pour une journée continue d'exposition (6/24).

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 300 est appliqué. Celui-ci correspond à un facteur de 10 car cette valeur est établie à partir d'un LOAEL, un facteur de 3 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $10,2 \times (6/24) / 300 = 0,0085 \text{ ppm}$

BENZÈNE

L'ATSDR propose un MRL draft de 0,006 ppm pour une exposition intermédiaire par inhalation (2005).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée par inhalation pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 20 jours chez la souris male C57BL/6 (Rosenthal *et al.*, 1987). Cette étude a permis de définir un LOAEL de 10 ppm pour une réaction lymphocytaire significativement retardée. Un ajustement d'exposition a été réalisé pour ramener à une exposition continue (5j/7j) (6h/24h).

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 300 est appliqué. Celui-ci correspond à un facteur de 10 car cette valeur est établie à partir d'un LOAEL, un facteur de 3 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $10 \times (5/7) \times (6/24) / 300 = 0,0059$ (arrondi à 0,006)

L'ATSDR propose un MRL draft de 0,003 ppm pour une exposition chronique par inhalation (2005).

Cette valeur est établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée chez 250 salariés de l'industrie de la chaussure en Chine (Lan *et al.*, 2004). Cette étude a permis de définir un $BMCL_{0,25sd}$ de 0,10 ppm pour une diminution significativement du nombre de cellules B. Un ajustement d'exposition a été réalisé pour ramener à une exposition continue (6 j/7 j) (8 h/24 h).

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 10 est appliqué pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $0,10 \times (6/7) \times (8/24) / 10 = 0,0028$ (arrondi à 0,003)

L'US EPA (IRIS) propose une RfC de 3.10^{-2} mg/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. Les travailleurs ont été répartis en deux groupes : un groupe exposé à moins de 31 ppm (22 personnes, exposition moyenne : 13,6 ppm) et un groupe exposé à plus de 31 ppm (22 personnes, exposition moyenne : 91,9 ppm). Six paramètres sanguins ont été évalués : nombre d'hématies, de leucocytes, de lymphocytes, de plaquettes, hématoците et volume corpusculaire moyen (MCV). Tous ces paramètres ont été diminués (sauf MCV augmenté) chez

BENZÈNE

les travailleurs fortement exposés. Dans le groupe faiblement exposé, seul le nombre de lymphocyte a été significativement diminué.

Une modélisation des données de comptage lymphocytaire a abouti à une dose repère (BMC) de 13,7 ppm (sur 8 heures) avec une limite inférieure à 95 % de 7,2 ppm soit 23 mg/m³ (BMCL). Cette dose, qui entraîne une variation dans le nombre de lymphocytes égale à l'écart-type de la moyenne des témoins, a permis de définir une RfC de 3.10⁻² mg/m³.

Facteurs d'incertitude : un facteur 300 a été appliqué. 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 subchronique 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).

Calcul : $23 \text{ mg/m}^3 \times 10 \text{ m}^3 / 20 \text{ m}^3 \times 5 / 7 \text{ j} \times 1/300 = 0,027 \text{ mg/m}^3$ (arrondi à 0,03 mg/m³)

L'US EPA (IRIS) propose une RfD de 4.10⁻³ mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale (2003).

Cette valeur est basée sur une extrapolation voie-à-voie de la dose repère modélisée à partir de l'étude de Rothman *et al.* (1996b) (voir explications de la RfC). La BMCL, égale à 8,2 mg/m³ (après ajustement pour une exposition continue) a servi à calculer une RfD de 4.10⁻³ mg/kg/j, en se basant sur un taux d'absorption de 50 % par inhalation, et de 100 % par voie orale.

Facteurs d'incertitude : Les mêmes facteurs d'incertitude que pour la RfC ont été appliqués.

Calcul : $8,2 \text{ mg/m}^3 \times 20 \text{ m}^3/\text{j} \times 0,5/70 \text{ kg} \times 1/300 = 4.10^{-3} \text{ mg/kg/j}$

L'US EPA (IRIS) a établi un ERU_o entre 1,5 et 5,5.10⁻² (mg/kg/j)⁻¹ pour une exposition par voie orale (2000).

Cette valeur est extrapolée à partir de la relation dose-effet lors d'une exposition par inhalation. Le taux d'absorption par inhalation est estimé à 50 % de celui de la voie orale. Cette estimation du taux d'absorption est effectuée à partir de nombreuses données d'études réalisées chez l'homme ou l'animal principalement celles utilisées pour l'établissement de l'ERU_i à savoir les études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel lors d'exposition par inhalation à des vapeurs de benzène (Rinsky *et al.*, 1981, 1987).

BENZÈNE

L'US EPA (IRIS) a établi un ERU_i de entre 2,2 et $7,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition par inhalation (1998).

Cette valeur a été établie à partir d'études épidémiologiques portant sur la survenue de leucémies lors d'exposition professionnelles par inhalation à des vapeurs de benzène (Rinsky *et al.*, 1981, 1987 ; Ott *et al.*, 1978 ; Wong, 1987).

L'OMS propose une valeur d'ERU_i de $6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ (2000).

Cette valeur a été retenue par le conseil supérieur d'hygiène publique de France dans le cadre de la directive relative à la pollution de l'air ambiant (1997). Il s'agit de la valeur retenue par la directive de la qualité de l'air et confirmée en 2000 par l'OMS.

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude utilisé	Valeur de référence	Année d'évaluation
OEHHA	Inhalation	10	REL = 0,06 mg/m ³ (chronique)	2003

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année d'évaluation
Santé Canada	Inhalation	CT0,05 = 15 mg/m ³	1991
RIVM	Inhalation	CR _{inhal} = $2 \cdot 10^{-2}$ mg/m ³	2001
	Orale	CR _{oral} = $3,3 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/j	2001
OEHHA	Inhalation	ERU _i = $2,9 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	2002

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

BENZÈNE

L'OEHHA propose un REL de 0,06 mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation (2003).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique sur une cohorte de 303 travailleurs exposés au benzène durant 1 à 21 ans dans une raffinerie de 1952 à 1978 (Tsai *et al.*, 1983). Les expositions au benzène ont été déterminées par des analyseurs individuels. Aucun effet n'a été noté sur les paramètres sanguins, pour une concentration moyenne dans l'air ambiant de 0,53 ppm. Bien que l'exposition moyenne ne soit que de 7,4 ans, l'exposition a été considérée comme chronique car 32 % des travailleurs étaient exposés depuis plus de 10 ans. L'exposition moyenne des travailleurs a été estimée à 0,19 ppm.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : 0,19 ppm x 1/10 = 0,019 ppm (0,06 mg/m³)

Santé Canada propose une CT_{0,05} de 15 mg/m³ pour une exposition par inhalation (1991).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur une cohorte de 1 165 travailleurs du Pliofilm exposés 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 néoplasmes lymphatiques et hématopoiétiques (rapport observé/attendu = 15/6,6) ainsi que des décès dus à la leucémie (rapport observé/attendu = 9/2,66) ont été observés.

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). A l'aide d'un modèle mathématique, la valeur calculée de la CT_{0,05} a été déterminée à 14,7 mg/m³.

En divisant cette valeur par 5 000, on obtient une concentration dans l'air de 3.10⁻³ mg/m³, qui représente un risque cancérigène de 1 sur 100 000.

Le RIVM propose un CR_{inhal} de 2.10⁻² mg/m³ pour une exposition par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Cette concentration dans l'air correspond à un excès de risque cancérigène de 1.10⁻⁴ pour une exposition continue durant toute la vie. Elle correspond à la limite inférieure de l'estimation du risque cancérigène issu du groupe de travail de l'Union Européenne ((CE, 1999). Cette valeur est aussi considérée comme protectrice pour les effets hématotoxiques du benzène.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

BENZÈNE

Le RIVM propose un CR_{oral} provisoire de $3,3 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/j (1999) pour une exposition par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

Cette concentration correspond à un excès de risque cancérogène de $1 \cdot 10^{-4}$ pour une exposition continue durant toute la vie. En appliquant une extrapolation voie-à-voie, il a été estimé que la valeur de $2 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ correspondait à une absorption par voie orale de $3,3 \cdot 10^{-3}$ mg/kg (en considérant 50 % d'absorption par inhalation et 100 % d'absorption par voie orale). Par analogie avec l'exposition par inhalation, le RIVM considère que cette valeur protège également la population contre les effets non cancérogènes du benzène.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est moyenne, en raison de l'extrapolation voie-à-voie. Pour cette même raison, cette valeur est considérée comme provisoire.

L'OEHHA propose un ER_{Ui} de $2,9 \cdot 10^{-5}$ (µg/m³)⁻¹ (2002).

Cette valeur a été établie à partir d'études épidémiologiques portant sur la survenue de leucémies lors d'expositions professionnelles par inhalation à des vapeurs de benzène et à des études de cancérogénèse expérimentales chez l'animal (CDHS, 1998).

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

Organisme	Espèce	D/M*	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
Algues	<i>Selenastrum capricornutum</i>	D	CE ₅₀ (72 h)	29	Galassi <i>et al.</i> , 1988
Invertébrés	<i>Daphnia magna</i>	D	CE ₅₀ (48 h)	10	Janssen et Persoone, 1993
	<i>Artemia salina</i>	M	CL ₅₀ (48 h)	20	Price <i>et al.</i> , 1974
	<i>Palaemonetes pugio</i>	M	CL ₅₀ (96 h)	27	Tatem <i>et al.</i> , 1978
Poissons	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	D	CL ₅₀ (96 h)	5,3	DeGraeve <i>et al.</i> , 1982
	<i>Morone saxatilis</i>	M	CL ₅₀ (96 h)	9,6	Meyerhoff, 1975

D : organisme d'eau douce ; M : organisme marin

BENZÈNE

Algues

L'essai avec *Selenastrum capricornutum* a été réalisé en système clos et les concentrations ont été suivies analytiquement.

Invertébrés

Aucun dosage n'a été effectué au cours de l'essai sur *Daphnia magna* mais l'essai a été réalisé en récipients fermés pour limiter la volatilité de la substance. La validité des essais sur invertébrés marins n'a pas pu être établie, faute d'informations précises. Les résultats sont cependant cohérents avec ceux trouvés pour *Daphnia magna*.

Poissons

Les essais poissons retenus sont des essais qui ont été validés car prenant en compte la volatilité de la substance par des dosages réguliers ainsi que par la mise en œuvre d'un renouvellement continu du milieu. De nombreux autres résultats sont disponibles qui confirment les résultats ci-dessus. Aucune différence significative entre organismes d'eaux douces et organismes marins n'a pu être observée.

Sédiments

Aucun résultat avec des organismes benthiques n'est disponible.

4.1.2 Organismes terrestres

Aucun résultat d'essai valide n'est disponible pour le compartiment terrestre.

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	CV*	Référence
Algues	<i>Selenastrum capricornutum</i>	CE ₁₀ (72 h) ^b **	8,3	V	TNO, 2000
		CE ₁₀ (72 h) ^c	34		
Micro-crustacés	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOEC (7 j)	3	V	Niederlehner <i>et al.</i> , 1998
Poissons	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC (32 j)	0,8	V	Russom et Broderius, 1991

*CV: critère de validité; V: valide; N: non valide

** b : biomasse, c : taux de croissance

Invertébrés

Les résultats obtenus avec *Ceriodaphnia dubia* sont basés sur des concentrations mesurées.

Poissons

L'essai rapporté ci-dessus a été réalisé en système dynamique avec suivi analytique des concentrations et est donc considéré comme valide.

BENZÈNE

D'autres essais sur le poisson *Oncorhynchus mykiss* et les amphibiens *Rana pipiens* et *Ambystoma gracile* ont été rapportés par Black *et al.* (1982) mais ne sont pas considérés comme valides car ils n'ont jamais pu être reproduits.

Sédiments

Aucun résultat avec des organismes benthiques n'est disponible.

4.2.2 Organismes terrestres

Aucun résultat d'essai valide n'est disponible pour le compartiment terrestre.

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Étiquetage - Milieu de travail

France

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^e 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

Conseils de prudence : S 53 - 45

5.2 Nomenclature Installations classées (IC) - France

Décret n° 53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 1130 - 1131 - 1430 cat B

5.3 Valeurs utilisées utilisées en milieu de travail

France

Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2190-191-03 "Indices biologiques d'exposition".

- Air : VME : 1 ppm (3,25 mg/m³) (article 231-58 code du travail)

BENZÈNE

- **Indices biologiques d'exposition :**

- Urines (acide S-phénylmercapturique) : 25 µg/g de créatinine
- Urines (acide t,t-muconique) : 500 µg/g de créatinine

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France :

Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Teneur en benzène : 1 µg/L

UE :

Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Teneur en benzène : 1 µg/L

OMS :

Directives de qualité pour l'eau de boisson (2004).

Teneur en benzène : 10 µg/L pour un excès de risque unitaire de 10⁻⁵

5.4.2 Qualité de l'air

France :

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 µg/m³ (en moyenne annuelle)

Valeur limite pour la protection de la santé humaine 5 µg/m³ (en moyenne annuelle) à compter du 1er janvier 2010.

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

Année	2001 à 2005	2006	2007	2008	2009
Marge de dépassement (en µg/m ³)	5	4	3	2	1

BENZÈNE

Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 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.

Non concerné.

UE :

- Directive 1999/CE du Conseil du 22 avril 1999 relative à la fixation de valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote, les particules et le plomb dans l'air ambiant (CE, 1999).

Non concerné.

- 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 : $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (moyenne sur une année civile) applicable au 1^{er} janvier 2010.

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

- Directive 2002/3/CE du Conseil du 12 février 2002 relative à l'ozone dans l'air ambiant.

Non concerné

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Non concerné

OMS :

Directives de qualité pour l'air (2000).

Risque unitaire : 6×10^{-6} pour une concentration de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Effet critique retenu : leucémie

BENZÈNE

5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Milieux biologiques	Valeurs de référence
Sang	Non disponible
Urine	Phénol < 20 mg/g de créatinine
Cheveux	Acide muconique < 0,5 mg/g de créatinine
Placenta	Non disponible
	Non disponible

5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

5.5.1 Compartiment aquatique

Des résultats d'essais long terme sont disponibles sur des espèces de trois niveaux trophiques différents : algues, invertébrés et poissons. Par conséquent, un facteur de sécurité de 10 (Commission Européenne, 1996) peut être appliqué à la plus faible de ces valeurs (*Pimephales promelas* : NOEC = 0,8 mg/L).

D'où :

$$PNEC_{EAU} = 80 \mu\text{g/L}$$

5.5.2 Compartiment sédimentaire

Comme il n'existe pas de résultats d'essais sur organismes benthiques, il est possible d'estimer une PNEC pour les sédiments avec la méthode du coefficient de partage (Commission Européenne, 1996).

$$PNEC_{SED} = (K_{SED-EAU}/RHO_{SED}) \times PNEC_{EAU} \times 1\ 000$$

RHO_{SED} : densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : 1 300 kg.m⁻³)

$K_{SED-EAU}$: coefficient de partage entre les sédiments et l'eau (4,15 m³.m⁻³)

$$= Feau_{SED} + Fsolid_{SED} \times Kp_{SED} \times RHO_{solid}$$

$Feau_{SED}$: fraction d'eau dans les sédiments (défaut : 0,8 m³.m⁻³)

$Fsolid_{SED}$: fraction solide dans les sédiments (défaut : 0,2 m³.m⁻³)

Kp_{SED} : coefficient de partage eau-sédiments (6,7 L.kg⁻¹)

RHO_{solid} : densité de la phase solide (défaut : 2,5 kg.L⁻¹)

BENZÈNE

D'où :

$$PNEC_{SED} = 255,4 \mu\text{g/kg sédiment humide} = 664 \mu\text{g/kg sédiment sec}$$

De plus, à cause du Koc faible, on peut dire que l'évaluation des risques pour les organismes de la colonne d'eau sera également protectrice des organismes benthiques.

5.5.3 Compartiment terrestre

Comme il n'existe pas de résultats d'essais sur organismes terrestres, il est possible d'estimer une PNEC pour le compartiment terrestre avec la méthode du coefficient de partage (Commission Européenne, 1996).

$$PNEC_{SOL} = (K_{SOL-EAU}/RHO_{SOL}) \times PNEC_{EAU} \times 1\ 000$$

RHO_{SOL} : densité du sol (humide) (valeur par défaut : 1700 kg.m⁻³)

$K_{SOL-EAU}$: coefficient de partage sol eau (4,256 m³.m⁻³)

$$= Fair_{Sol} \times Kair\text{-eau} + Feau_{Sol} + Fsolid_{Sol} \times Kp_{Sol} \times RHO_{solid}$$

$Fair_{Sol}$: fraction d'air dans le sol (défaut : 0,2 m³.m⁻³)

$Kair\text{-eau}$: coefficient de partage entre l'air et l'eau (0,18)

$Feau_{Sol}$: fraction d'eau dans le sol (0,2 m³.m⁻³)

$Fsolid_{Sol}$: fraction solide dans le sol (0,6 m³.m⁻³)

Kp_{Sol} : coefficient de partage eau sol (2,68 L.kg⁻¹)

RHO_{solid} : densité de la phase solide (défaut : 2,5 kg.L⁻¹)

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 200,3 \mu\text{g/kg sol humide} = 226,3 \mu\text{g/kg sol sec}$$

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Familles de substances

Composés Organo-Volatils (COV) dont les Aromatiques monocycliques (BTEX ou Benzène, Toluène, Xylènes et Ethylbenzène).

BENZÈNE

6.2 Principes généraux

6.2.1 Échantillonnage

Air

Prélèvement dynamique sur tube de charbon actif : Avant l'échantillonnage, étalonnage de chaque pompe de prélèvement avec un tube de charbon actif représentatif en ligne. Enlever les extrémités du tube de charbon actif et fixer le tube de charbon actif à la pompe de prélèvement avec un flexible. Le tube de charbon actif est constitué de deux zones de charbon actif de 20/40 mesh (100 mg / 50 mg). Le débit est fixé entre 0,01 et 0,2 L/min soit un volume de prélèvement compris entre 1 et 8 litres.

Prélèvement passif sur tube de charbon actif : La durée d'exposition est de 4 heures pour une concentration estimée entre 50 et 2 500 mg/m³ avec un minimum de 15 min pour les fortes concentrations. Pour une concentration inférieure à 75 mg/ m³, la durée d'exposition recommandée est de 8 heures.

Eaux

Prélèvement en flacon scellé : au moment du prélèvement, bien rincer le flacon avec l'eau à analyser et prélever au moins deux échantillons. L'emploi de flacon scellé et ambré type pénicilline est fortement conseillé. Lors du transport, éviter les brusques variations de température. L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais et les échantillons maintenus à l'obscurité, dans une enceinte froide (4 °C) jusqu'à l'analyse.

Sols

Prélèvement *in situ* des gaz : Les gaz du sol sont prélevés par aspiration à partir d'une canne enfoncée dans le sol pour être analysés sur le site ou au laboratoire. Le débit ne doit pas être trop élevé pour éviter l'aspiration de l'air atmosphérique. Il est généralement de l'ordre de 300 mL/min à 500 mL/min pour les mesures faites à l'aide d'analyseurs portables et ne devra pas dépasser 2 L/min pour les tubes d'adsorption.

Prélèvement d'un échantillon de sol : Il est conseillé d'éviter au maximum tout remaniement des échantillons. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les échantillons de sols doivent être transportés et conservés en bocaux hermétiques en verre, à l'obscurité et au froid à 4 ± 2 °C. L'analyse de l'échantillon doit se faire dans les plus brefs délais (48 h max.). La conservation maximale de l'échantillon est de 4 jours.

6.2.2 Extraction

Air

Récupérer les deux zones du tube de charbon actif séparément.

BENZÈNE

Désorption du benzène par voie chimique au moyen de disulfure de carbone, ce pour chaque zone et en utilisant si possible un étalon interne.

Mise sous agitation pendant environ 30 minutes.

Eaux

L'extraction courante des composés peut être réalisée par quatre méthodes :

- par headspace : l'échantillon est chauffé à une température constante pendant environ une heure. Il se crée un équilibre entre la phase aqueuse et la phase vapeur.
- par purge and trap : l'échantillon d'eau est chauffé et balayé par un flux connu de gaz inerte, puis les vapeurs sont entraînées à travers un piège adsorbant solide, servant à collecter les composés organiques. Le piège est ensuite chauffé sous balayage d'un flux connu de gaz inerte, pour entraîner une désorption des composés visés.
- par extraction liquide/liquide : l'échantillon d'eau est extrait par un solvant organique, en général le pentane.
- par SPME (Solid Phase Micro Extraction) : Cette méthode offre une sensibilité intermédiaire entre la méthode head space et la méthode purge and trap. Le principe consiste à introduire une fibre de silice (diamètre 0,5 mm) dans la phase gazeuse de l'échantillon mis à chauffer en flacon serti. La fibre va ainsi concentrer par un transfert de matière (dû à la polarité de la fibre) les polluants présents en phase gazeuse vers la phase solide.

Dans un deuxième temps, la fibre est désorbée thermiquement dans l'injecteur du chromatographe. Le processus analytique est ensuite identique à celui de la méthode head space (CG/FID, CG/MS). Les cinétiques d'absorption /désorption étant délicates à maîtriser, il y a lieu à chaque fois (changement de matrice de l'échantillon) de bien optimiser ces paramètres. C'est cependant une méthode qui commence à être couramment utilisée dans les laboratoires (méthode intéressante pour faire un balayage rapide des échantillons à analyser).

Sols

- Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est mis en suspension dans de l'eau contenant des étalons internes ; l'ensemble est chauffé. Un balayage de gaz inerte au sein de la solution entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés sur un adsorbant solide (par exemple Tenax[®], ou Carbotrap[®] à base de carbone graphitisé). Les COV (dont le benzène) sont ensuite désorbés thermiquement du tube et entraînés par un flux connu de gaz inerte vers la colonne chromatographique.

- Concentrations supérieures à 1 mg/kg :

BENZÈNE

L'échantillon de sol est extrait par un solvant polaire (du méthanol par exemple). Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. On analyse ensuite cette solution aqueuse en headspace, en purge and trap ou autre technique.

6.2.3 Dosage

Air-Eaux-Sols

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système de chromatographie en phase gazeuse et dans un deuxième temps dosage après détection par un des détecteurs FID, PID ou SM (spécificité croissante). Pour le système de chromatographie, différents types de colonnes peuvent être utilisées en fonction de la matrice présente.

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Présentation des méthodes

A. ISO/DIS 15009 (1999) : Qualité du sol - Détermination par chromatographie en phase gazeuse des teneurs en hydrocarbures aromatiques volatils, en naphthalène et en hydrocarbures halogénés volatils - Méthode de purge et de piégeage avec désorption thermique.

Domaine d'application

La présente norme internationale s'applique à tous les types de sols. La limite inférieure de détermination dépend du matériel utilisé et de la qualité du méthanol utilisé pour l'extraction de l'échantillon de sol. Dans les conditions spécifiées de la présente norme, la limite inférieure de détermination du benzène est de 0,1 mg/kg.

Principe

Les échantillons pour essai sont prélevés sur un échantillon de sol brut provenant du terrain, sans traitement préalable.

L'échantillon pour essai est extrait par du méthanol, une partie de l'extrait méthanolique est placé dans un récipient de purge rempli d'eau. Les composés volatils dont le benzène sont entraînés avec de l'azote ou de l'hélium et adsorbés par un agent d'adsorption approprié (Tenax® par exemple). Les composés adsorbés sont désorbés thermiquement puis dirigés vers le CG par le gaz vecteur. Les différents composés sont ensuite séparés à l'aide d'une colonne capillaire de faible polarité. Le benzène sera dosé par un détecteur à ionisation de flamme (FID).

BENZÈNE

Interférences

Une contamination par l'atmosphère du laboratoire peut se produire, il est donc préférable d'effectuer la détermination dans un local en légère surpression et de ne pas utiliser de solutés contenant du benzène dans ce local.

B. XP X 31- 612 (1997) : Qualité du sol - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Mesures *in situ* des COV dans les gaz du sol et du sous-sol d'un site.

Domaine d'application

Cette norme expérimentale décrit deux méthodes de dosage des COV (dont le benzène) prélevés en direct dans les gaz du sol et du sous-sol d'un site. La détermination d'un indice global COV peut-être effectué à l'aide de deux types de détecteurs : le détecteur à ionisation de flamme (FID) ou le détecteur à photo-ionisation (PID). Ces méthodes semi-quantitatives ont pour but de fournir une évaluation de la répartition spatiale des COV dans la zone non saturée du sol et du sous-sol.

Principe

- Détecteur FID : Les gaz prélevés *in situ* à l'aide d'une pompe sont acheminés vers une cellule où ils s'ionisent sous l'action d'un brûleur alimenté par de l'hydrogène ou un mélange H₂/He en présence d'O₂ ou d'air. Pour un échantillon donné, l'intensité du courant d'ionisation produit est proportionnelle à la quantité d'ions formés.
- Détecteur PID : Les gaz prélevés *in situ* à l'aide d'une pompe sont acheminés vers une chambre de mesure où ils sont ionisés par le flux d'énergie d'une lampe (10 eV). Les ions produits génèrent un courant électrique mesurable.

Interférences

Un certain nombre de facteurs peuvent perturber les mesures effectuées avec l'un ou l'autre des détecteurs. Les principaux sont :

- Pour le PID : l'humidité du gaz qui entraîne une diminution du signal, et les poussières qui affectent la réponse en absorbant la lumière UV et en réduisant l'énergie émise. Le PID subit les interférences des autres composés non aromatiques,
- Pour le FID : le taux d'oxygène du gaz est important. Sa diminution entraîne une diminution du signal, voire une extinction de la flamme (O₂ < 15 %).

Pour les deux détecteurs : les ondes électromagnétiques, les fortes concentrations, les variations de débit du gaz prélevé entraînent une instabilité de la réponse ; le taux d'humidité du sol influence la teneur en phase gazeuse des COV.

BENZÈNE

C. XP X 31- 613 (1997) : Qualité des sols - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Prélèvement dynamique des gaz dans les sols en vue d'un criblage de terrain.

Domaine d'application

Cette norme expérimentale présente les différentes méthodes de prélèvement de gaz qui peuvent être mises en œuvre lors d'un criblage de terrain. Les échantillons peuvent être traités sur place en ligne ou prélevés pour analyse en laboratoire. Les méthodes ne concernent que les mesures de gaz à faible profondeur (< 3 mètres), dans des sols à perméabilité moyenne (10^{-5} m/s) et en zone non saturée. Elles sont également limitées par la résistance du milieu à l'enfoncement de la canne de prélèvement et la perméabilité du sol. Les méthodes permettent de détecter et de délimiter une zone polluée et n'ont qu'un caractère semi-quantitatif.

Principe

Une fois la canne enfoncée à la profondeur désirée, elle est reliée à un système de pompage par l'intermédiaire d'un tube inerte.

L'opération comprendra les trois étapes suivantes :

- Purger le système pour éliminer l'air ambiant du système de prélèvement. Le pompage de cinq fois son volume est recommandé avant la mesure ou le prélèvement.
- Prélèvement des gaz :
 - par connexion à la canne d'un tube inerte (ce qui permet une mesure immédiate en continu),
 - par une seringue volumétrique étanche au gaz à travers un septum ou un tube inerte placé sur le circuit (ce qui permet une analyse sur site à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse),
 - par aspiration d'un volume connu de gaz à travers un tube d'adsorption (ce qui permet une analyse immédiate ou ultérieure),
 - par collecte des gaz du sol dans des conteneurs souples et rigides (ce qui permet une analyse ultérieure de contrôle).
- Nettoyage du système à chaque fois que la canne est retirée du sol.

Interférences

Les conditions climatiques et météorologiques ont une grande influence sur les gaz des sols. En effet, les mesures ne sont pas recommandées dans certaines conditions climatiques comme par exemple les périodes de gel ou de fortes pluies.

BENZÈNE

D. NF ISO 11423-1 (1997) - Qualité de l'eau - Détermination du benzène et de certains dérivés benzéniques - Partie 1 : Méthode par chromatographie en phase gazeuse de l'espace de tête.

Domaine d'application

Cette norme s'adresse aux laboratoires ayant à doser le benzène et certains dérivés benzéniques dans la plupart des types d'eaux ; elle est susceptible de servir de référence dans la réglementation française relative à la qualité des eaux. Elle est applicable à la détermination du benzène dans des échantillons homogènes d'eau et d'eau résiduaire à des concentrations supérieures à 2 µg/L.

Principe

Un volume déterminé d'échantillon d'eau non filtrée est chauffé dans un flacon à septum étanche au gaz. Lorsque l'équilibre entre les phases gazeuse et liquide est atteint, une aliquote de la phase gazeuse est transférée dans un chromatographe en phase gazeuse. Le benzène et ses dérivés benzéniques doivent être identifiés de manière univoque. Dans le cas de détection de type PID ou FID, il est nécessaire d'avoir recours à deux colonnes de polarité différente. Un autre moyen de confirmation est le couplage CG/SM.

Interférences

Des pertes de BTX (Benzène, Toluène, Xylènes) peuvent se produire pendant l'échantillonnage, le transport, le stockage et la préparation des échantillons en raison de l'évaporation et de l'entraînement gazeux. Des composés organiques volatils de l'air ambiant peuvent contaminer les échantillons d'eau et l'eau utilisée pour les essais à blanc, ce qui entraîne respectivement des limites de détection élevées et des valeurs de blanc élevées.

Il convient que les échantillons ne soient pas en contact avec des matières plastiques pour éviter les erreurs dues à la sorption ou la désorption de constituants.

La méthode d'espace de tête permet de limiter les interférences dues aux matières en suspension ou aux émulsifiants. Cependant, la présence de solvant peut modifier l'équilibre normal avec la phase gazeuse, et la présence d'une seconde phase liquide empêche l'utilisation de la méthode d'espace de tête.

E. NIOSH 2549 (1996) - Composés organo volatils (Screening).

Domaine d'application

Cette méthode permet de réaliser la caractérisation de l'environnement gazeux contenant des composés organiques volatils. L'échantillonnage se fait sur supports solides à base de carbone graphitisé et de carbo sieve ; elle permet d'identifier une large gamme de composés organiques.

BENZÈNE

Principe

A l'aide d'une pompe, un volume connu d'air est prélevé à travers un tube adsorbant (Carbotrap®) ; pour un screening de l'ensemble des composés organo-volatils, la pompe est réglée entre 0,01 et 0,05 L/min et on prélève 6 L. Les vapeurs organiques sont adsorbées sur le support. Le tube est désorbé thermiquement sous un courant de gaz inerte, qui est introduit dans l'appareillage de chromatographie en phase gazeuse pour être analysé par spectrométrie de masse.

Interférences

La présence d'eau dans le tube perturbe à la fois le piégeage et la désorption des composés organiques volatils.

F. NIOSH 1501 (1994) - Hydrocarbures aromatiques.

Domaine d'application

Cette méthode permet de déterminer les hydrocarbures aromatiques en général. La méthode NIOSH 1500 permet à la fois de déterminer les hydrocarbures aromatiques et également les alcanes de moins de 10 atomes de carbone.

Principe

A l'aide d'une pompe, un volume connu d'air est prélevé à travers un tube en verre rempli de charbon actif. Les vapeurs organiques sont adsorbées sur le charbon puis désorbées par du disulfure de carbone. La solution est analysée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme.

Interférences

La présence d'eau dans le tube perturbe à la fois le piégeage et la désorption des composés organo volatils. Dans le cas d'un taux d'humidité important, le volume d'air prélevé peut être réduit de 50 %. Les alcanes et les composés organiques polaires tels que les cétones, les alcools, les éthers et les éthers de glycols peuvent perturber l'analyse, il faut alors utiliser une colonne moins polaire.

G. NF X 43-251 (1993). Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Détermination de la concentration des hydrocarbures aromatiques monocycliques en phase gazeuse

Domaine d'application

Cette méthode sert de référence pour le contrôle du benzène dans le cadre de la réglementation du Ministère chargé du travail, à savoir Décret 86-269 du 13/02/86 (J.O. du 27/02/86) et Arrêté du 01/03/86 (J.O. du 14/03/86). Elle décrit une méthode pour

BENZÈNE

déterminer la concentration en hydrocarbure aromatique monocyclique en phase gazeuse dans l'air des lieux de travail par échantillonnage sur un tube en verre rempli de charbon actif, désorption par un solvant, puis analyse par chromatographie en phase gazeuse.

Principe

A l'aide d'une pompe, un volume connu d'air est prélevé à travers un tube en verre rempli de charbon actif. Les vapeurs organiques sont adsorbées sur le charbon puis désorbées par du disulfure de carbone. La solution est analysée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme.

Interférences

La capacité globale de fixation du charbon actif décroît avec la concentration du polluant, la présence d'autres composés et le taux de l'humidité de l'air.

H. EPA 5030A (1992) : Purge and Trap.

Domaine d'application

La méthode permet de déterminer les composés organiques volatils (dont le benzène) dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux solvants usés, aux huiles usées, aux sols, aux sédiments. La méthode EPA 5030A peut être utilisée pour la plupart des composés organo-volatils qui ont un point d'ébullition au-dessous de 200 °C et sont insolubles ou légèrement solubles dans l'eau.

Les composés volatils solubles dans l'eau peuvent être inclus dans cette technique analytique, toutefois, les limites de quantification (par GC ou GC/MS) sont approximativement 10 fois plus élevées.

La méthode décrit la préparation de l'échantillon (matrice liquide ou solide) et l'extraction pour l'analyse des organo-volatils (dont le benzène) par purge and trap. La détection peut être effectuée selon les diverses méthodes US EPA suivantes : **EPA 8021B (1996)** « *Dosage des composés aromatiques et halogénés volatils par chromatographie en phase gazeuse* », **EPA 8260A (1994)** « *Dosage des composés organiques volatils par chromatographie en phase gazeuse avec colonne capillaire couplée à la spectrométrie de masse* ».

Pour le benzène, dans les échantillons d'eau de surface, la limite de quantification par la méthode de dosage **EPA 8021B** est de 1 µg/L et la limite estimée de quantification par la méthode **EPA 8260A** est de 5 µg/L .

La limite de quantification pour le benzène selon la méthode **EPA 8021B** est de 1 µg/kg pour les sols et sédiments.

La limite estimée de quantification par la méthode **EPA 8260A** pour un composé individuel (par exemple le benzène) est de 5 µg/kg pour les sols ou sédiments humides.

BENZÈNE

Dans les déchets humides, la limite de quantification du benzène est de 0,1 mg/kg selon la méthode EPA 8021A et de 0,5 mg/kg selon la méthode EPA 8060A.

Principe

- **Échantillon d'eau** : un gaz inerte barbote dans le flacon contenant l'échantillon d'eau à température ambiante : il se crée un équilibre thermodynamique entre la phase liquide et la phase gazeuse. Piégeage de la phase gazeuse sur colonne et désorption thermique.
- **Échantillon de sol ou de sédiments** :
 1. Concentrations inférieures à 1 mg/kg : L'échantillon de sol est mis en suspension dans de l'eau contenant des standards internes ; l'ensemble est chauffé à 40°C. Un gaz inerte barbote dans la solution et entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés par un support adsorbant solide. Les COV (dont le benzène) sont ensuite désorbés thermiquement sous flux gazeux et entraîné vers le chromatographe.
 2. Concentrations supérieures à 1 mg/kg : L'échantillon de sol est extrait par du méthanol. Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. La suite du protocole est exactement la même que ci-dessus.

Interférences

Les échantillons peuvent être contaminés par diffusion de composés organiques volatils au niveau du système d'injection. Les sources majeures de contaminations sont les matériaux volatils présents dans le laboratoire et les impuretés présentes dans le gaz inerte et dans la trappe d'ions. L'utilisation de tubes plastiques, ou le contrôle de débit avec des appareils comprenant des pièces en caoutchouc doivent être évités.

La prise d'essai de l'extrait méthanolique pour les concentrations supérieures à 1 mg/kg doit être minimale, pour éviter de saturer le support solide.

I. NF X 43-252 (1991) : Qualité de l'air - Echantillonnage et analyse des polluants gazeux sur charbon actif - Prélèvement par pompage.

Domaine d'application

Cette norme peut être utilisée pour la vérification du respect des VLE et VME recommandées par le ministère chargé du travail. Etablie pour des substances de pureté analytique usuelle pour chromatographie, la méthode devra faire l'objet de vérifications et d'adaptation pour l'étude d'expositions réelles, en particulier dans les cas d'atmosphères complexes, de niveaux très faibles de concentration, de substances particulièrement volatiles (par exemples gazeuses à la température ordinaire), d'hygrométrie élevée, ou de la mise en œuvre de quantité réduite de charbon.

BENZÈNE

La méthode ne convient pas au suivi en temps réel de l'évolution d'une pollution ; elle fournit quand elle est applicable, une valeur moyenne de concentration sur le temps de prélèvement.

Principe

Le charbon actif possède la propriété de fixer les vapeurs de nombreux produits organiques. Dans certaines conditions, la quantité fixée sur un tube correspondant à un volume d'air déterminé, aspiré à l'aide d'une pompe, permet de calculer la concentration moyenne des vapeurs de benzène dans l'air prélevé pendant la durée de pompage.

Le benzène est ensuite désorbé du charbon par du disulfure de carbone et dosé en chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme, mais toute autre méthode de détection de performance au moins équivalente peut être employée.

Interférences

La capacité globale de fixation du charbon actif décroît avec la concentration du polluant et la présence d'autres composés.

J. EPA 3810 (1986) Espace de tête statique.

Domaine d'application

Cette méthode permet de déterminer les composés organiques volatils (dont le benzène) dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux solvants usés, aux huiles usées, aux sols, aux sédiments. Cette technique est moins fiable que la technique purge and trap et ne doit être utilisée que pour avoir une première évaluation de la contamination de l'échantillon. D'autre part, la technique n'est efficace que pour les composés aromatiques volatils dont le point d'ébullition est inférieur à 175°C.

La méthode dite « espace de tête statique » doit son nom à la technique mise en œuvre pour l'extraction des composés organo-volatils. C'est une méthode simple qui permet de faire un balayage rapide des échantillons à analyser. La détection des organo-volatils (dont le benzène) peut être effectuée selon les diverses méthodes US EPA suivantes **EPA 8021B (1996)** « *Dosage des composés aromatiques et halogénés volatils par chromatographie en phase gazeuse* » et **EPA 8240B (1994)** « *Dosage des composés organiques volatils par chromatographie gaz couplée à la spectrométrie de masse* ». La sensibilité de la méthode dépend de l'équilibre des différents composés entre la phase gazeuse et la phase liquide.

Principe

L'échantillon est placé dans un flacon scellé jusqu'à l'obtention d'un équilibre thermodynamique à 90°C. Une seringue prélève alors une fraction de la phase gazeuse et l'injecte directement dans le chromatographe.

BENZÈNE

Interférences

Les échantillons peuvent être contaminés par diffusion de composés organiques volatils au niveau du système d'injection.

L'étalonnage et les blancs de manipulation fournissent l'information sur la présence de contaminants.

Eviter de passer des échantillons peu pollués en composés après des échantillons fortement pollués car il y a risque d'effet mémoire. Pour pallier à ce problème, il faut laver la seringue avec un détergent, la rincer avec de l'eau distillée et la sécher au four à 105° C.

K. Méthode EPA 602 - Dosage des composés organiques dans des eaux de rejets industriels ou municipales.

Domaine d'application

Cette méthode « Purge and trap » s'applique pour le dosage de composés aromatiques monocycliques volatils (dont le benzène). Elle est destinée aux eaux provenant de décharges municipales ou industrielles. La limite de détection est de 0,2 µg/L.

Le dosage est effectué soit :

- Par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme selon la méthode **EPA 602**,
- Par chromatographie gazeuse avec spectrométrie de masse selon la méthode **EPA 624** : « Dosage des composés organiques dans des eaux de rejets industrielles ou municipales ».

Principe

L'échantillon d'eau prélevé est transféré efficacement de la phase aqueuse à la phase vapeur par barbotage avec un gaz inerte puis la vapeur est entraînée à travers un piège adsorbant servant à collecter les composés organiques. Le piège est ensuite chauffé et parcouru avec le même gaz inerte pour désorber les composés.

Interférences

Des composés organo-volatils peuvent venir contaminer les échantillons au travers du septum par diffusion.

Les échantillons très chargés et faiblement chargés doivent être analysés de façon séquentielle.

Le gaz utilisé pour l'entraînement des COV et les lignes de gaz ne doivent pas être à l'origine de phénomènes de relargage ; utiliser de préférence du téflon.

BENZÈNE

6.3.2 Tableau de synthèse

	Air	Eaux	Sols
Échantillonnage et pré-traitement	I, G, E, F		C, F
Extraction	I, G, E, F	D, H, J, K	A, B, H, J
Dosage	I, G, E, F	D, H, J, K	A, B, H, J

7. BIBLIOGRAPHIE

Aksoy M., Dincol K., Akgun T., Erdem S. and Dincol G. (1971) - Haematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. *Br J Ind Med*, **28**, 3, 296-302.

Aksoy M., Dincol K., Erdem S., Akgun T. and Dincol G. (1972) - Details of blood changes in 32 patients with pancytopenia associated with long-term exposure to benzene. *Br J Ind Med*, **29**, 1, 56-64.

Aksoy M., Erdem S. and DinCol G. (1974) - Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. *Blood*, **44**, 6, 837-841.

Askoy M. (1994) - Benzene and Malignancies. The identification and control of environmental and occupational diseases: hazards and risks of chemicals in the oil refining industry, Advances in modern environmental toxicology. New Jersey, Princeton Scientific Publishing Co. M. A. Mehlman and A. Upton, vol XXVIII, pp. 277-285

Aoyama K. (1986) - Effects of benzene inhalation on lymphocyte subpopulations and immune response in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **85**, 1, 92-101.

ATSDR (1997) - Toxicological profile for benzene. Agency for Toxic substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia, USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Avis S.P. and Hutton C.J. (1993) - Acute benzene poisoning: a report of three fatalities. *J Forensic Sci*, **38**, 3, 599-602.

Axelsson O., Edling C. and Andersson L. (1983) - Pregnancy outcome among women in a Swedish rubber plant. *Scand J Work Environ Health*, **9**, Suppl 2, 79-83.

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu. report 711 701 025.

Baaronson K.A., Snyder C.A. and Albert R.E. (1984) - Repeated exposure of C57B1 mice to inhaled benzene at 10 ppm markedly depressed erythropoietic colony formation. *Toxicol Lett*, **20**, 3, 337-342.

BENZÈNE

Black J.A. et al., (1982) - The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. University of Kentucky, Water Resources Research Institute. Research Report No. 133.

Blank I.H. and McAuliffe D.J. (1985) - Penetration of benzene through human skin. *J Invest Dermatol*, **85**, 522-526.

Bond G.G., Mc Laren E.A., Baldwin C.L. and Cook R.R. (1986) - A update of mortality among chemical workers exposed to benzene. *Br J Ind Med*, **43**, 685-691.

Bove F.J., Fulcomer M.C., Klotz J.B., Esmart J., Dufficy E.M. and Savrin J.E. (1995) - Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol*, **141**, 9, 850-862.

Budnick L.D., Sokal D.C., Falk H., Logue J.N. and Fox J.M. (1984) - Cancer and Birth defects near the drake superfund site Pennsylvania. **39**, 6, 409.

Carpenter C.P., Shaffer C.B. and Weil C.S. (1944) - Studies on the inhalation of 1-3-butadiène; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *J Ind Hyg Toxicol*, **26**, 69-78.

CDHS (1988) - Risk specific intake level for benzene. Reproductive and cancer hazard assessment section. California Department of Health Services. Berkeley, CA.

CE (1996) - Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances Office for Official Publications of the Commission European. Luxemburg.

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (1999). Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique

CE (2000). Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique,.

CE (2000) -.Risk Assessment benzene, Draft of 16/08/200. European Commission. Bruxelles,Belgique.

CE (2001) - Benzène. Evaluation des risques dans le cadre du règlement CE 793/93 sur les substances existantes, projet 8 mai 2001. Commission Européenne. Bruxelles.Belgique.

CE (2004). Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique,.

Chang I.W. (1972) - Study on the theshold limit value of benzene and early diagnosis of benzene poisoning. *J Cath Med Coll*, **23**, 429-434.

BENZÈNE

Chiou C.T., Porter P.E. and Schmedding D.W. (1983) - Partition equilibria of nonionic organic compounds between soil organic matter and water. *Environ Sci Technol*, **17**, 227-231.

Coate W.B., Hoberman A.M. and Durloo R.S. (1984) - Inhalation teratology study of benzene in rats. *Adv Mod Environ Toxicol*, **6**, 187-198.

Cody R.P., Strawderman W.W. and Kipen H.M. (1993) - Hematologic effects of benzene. Job-specific trends during the first year of employment among a cohort of benzene-exposed rubber workers. *J Occup Med*, **35**, 8, 776-782.

Collins J.J., Conner P., Friedlander B.R., Easterday P.A., Nair R.S. and Braun J. (1991) - A study of the haematologic effects of chronic low-level exposure to benzene. *J Occup Med*, **33**, 5, 619-625.

Collins J.J., Ireland B.K., Easterday P.A., Nair R.S. and Braun J. (1997) - Evaluation of lymphopenia among workers with low-level benzene exposure and the utility of routine data collection. *J Occup Environ Med*, **39**, 3, 232-237.

Conseil supérieur d'hygiène publique de France (1997) - Projet de directive concernant la pollution de l'air ambiant par le benzène. Paris. 17 septembre 1997.

Cornish H.H. and Ryan R.C. (1963) - Metabolism of benzene in nonfasted, fasted and arylhydroxylase inhibited rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **7**, 767-771.

Croen L.A., Shaw G.M., Sanbonmatsu L., Selvin S. and Buffler P.A. (1997) - Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology*, **8**, 4, 347-354.

Cronkite E.P., Inoue T., Carsten A.L., Miller M.E., Bullis J.E. and Drew R.T. (1982) - Effects of benzene inhalation on murine pluripotent stem-cells. *J Toxicol Environ Health*, **9**, 3, 411-421.

Cronkite E.P., Bullis J., Inoue T. and Drew R.T. (1984) - Benzene inhalation produces leukemia in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **75**, 2, 358-361.

Cronkite E.P., Drew R.T., Inoue T. and Bullis J.E. (1985) - Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. *Am J Ind Med*, **7**, 5-6, 447-456.

Crump K.S. (1994) - Risk of benzene-induced leukaemia: A sensitivity analysis of the pliofilm cohort and new exposure estimates. *J Toxicol Environ Health*, **42**, 219-242.

Crump K.S. and Allen B.C. (1984) - Quantitative estimates of risk of leukemia from occupational exposure to benzene. Occupational Safety and Health Administration. docket H-059B, exhibit 152.

Daubert T.E. and Danner R.P. (1989) - Physical and Thermodynamic Properties of Pure Chemicals Data Compilation. Washington, Taylor and Francis

Decouflé P., Blattner W.A. and Blair A. (1983) - Mortality among chemical workers exposed to benzene and other agents. *Environ Res*, **30**, 16-25.

BENZÈNE

DeGraeve G.M., Elder R.G., Woods D.C. and Bergman H.L. (1982) - Effects of naphthalene and benzene on fathead minnows and rainbow trout. *Arch Environ Contam Toxicol*, **11**, 487-490.

Dempster A.M., Evans H.L. and Snyder C.A. (1984) - The temporal relationship between behavioral and hematological effects of inhaled benzene. *Toxicol Appl Pharmacol*, **76**, 1, 195-203.

Dosemeci M., Li G.-L., Hayes R.B., Yin S.N., Linet M., Chow W.H. (1994) - Cohort study among workers exposed to benzene in China: II. Exposure assessment. *Am J Ind Med*, **26**, 3, 401-411.

Dosemeci M., Rothman N., Yin S.N., Li G.-L., Linet M., Wacholder S., Chow W.H. and Hayes R.B. (1997) - Validation of benzene exposure assessment. *Ann NY Acad Sci*, **837**, 114-121.

Dosemeci M., Yin S.N., Linet M., Wacholder S., Rothman N., Li G.-L. (1996) - Indirect validation of benzene exposure assessment by association with benzene poisoning. *Environ Health Perspect*, **104**, Suppl 6, 1343-1347.

Doskin T.A. (1971) - Effect of age on the reaction to a combination of hydrocarbons. *Hygiene Sanitation*, **36**, 379-384.

Dowty B.J., Laseter J.L. and Storer J. (1976) - The transplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents; Toxicological profile for benzene, Draft for public Comment, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. *Pediatr Res*, vol 10, pp. 696-701

Drew R.T. and Fouts J.R. (1974) - The lack of effects of pretreatment with phenobarbital and chlorpromazine on the acute toxicity of benzene in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **27**, 1, 183-193.

Erexson G.L., Wilmer J.L., Steinhagen W.H. and Kligerman A.D. (1986) - Induction of cytogenetic damage in rodents after short-term inhalation of benzene. *Environ Mutagen*, **8**, 29-40.

Evans H.L. (1981) - Behavioral changes in mice following benzene inhalation. *Neurobehav Toxicol Teratol.*, **3**, 4, 481-485.

Farris G.M., Everitt J.I., Irons R.D. and Popp J.A. (1993) - Carcinogenicity of inhaled benzene in CBA mice. *Fund Appl Toxicol*, **20**, 503-507.

Farris G.M., Robinson S.N., Gaido K.W., Wong B.A., Wong V.A., Hahn W.P. *et al.*, (1997) - Benzene-induced hematotoxicity and bone marrow compensation in B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, **36**, 2, 119-129.

Fishbeck W.A., Townsend J.C. and Swank M.G. (1978) - Effects of chronic occupational exposure to measured concentrations of benzene. *J Occup Med*, **20**, 8, 539-542.

Flury F. (1928) - Modern occupational intoxications. *Arch Exp Pathol Pharmacol*, **138**, 65-82.

BENZÈNE

Forni A., Pacifico E. and Limonta A. (1971) - Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. *Arch Environ Health*, **22**, 373-378.

Frantik E., Hornoychova M. and Horvath M. (1994) - Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environ Res*, **66**, 2, 173-185.

Franz T.J. (1984) - Percutaneous absorption of benzene. Applied toxicology of hydrocarbons - Advances in modern Environmental toxicology. Princeton, New Jersey, Princeton Scientific Publishers, vol VI, pp. 61-70

Freitag D., Ballhorn L., Geyer H. and Korte F. (1985) - Environmental hazard profile of organic chemicals. An experimental method for the assessment of the behaviour of organic chemicals in the ecosphere by means of simple laboratory tests with ¹⁴C-labeled chemicals. *Chemosphere*, **14**, 1589-1616.

Fu H., Demers P.A., Costantini A.S., Winter P., Colin D., Kogevinas M. *et al.*, (1996) - Cancer mortality among shoe manufacturing workers: An analysis of two cohorts. *Occup Environ Med*, **53**, 6, 394-398.

Funes-Cravioto F., Kolmodin-Hedman B., Lindsten J., Nordenskjold M., Zapata-Gayon C., Lambert B., Norberg E., Olin R. and Swensson A. (1977) - Chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. *Lancet*, 322-325.

Galassi S. *et al.*, (1988) - Approaches to Modeling Toxic Responses of Aquatic Organisms to Aromatic Hydrocarbons. *Ecotoxicol Environ Saf*, **16**, 158-169.

Gerarde H.W. (1960) - Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers

Gill D.P.I., Jenkins V.K., Kempen R.R. and Ellis S. (1980) - The importance of pluripotential stem-cells in benzene toxicity. *Toxicology*, **16**, 2, 163-171.

Girard R. and Revol L. (1970) - Incidence of expose to benzene in severe hemopathies. *Nouv Rev Fr Hematol*, **10**, 4, 477-483.

Gist G.L. and Burg J.R. (1997) - Benzene-a review of the literature from a health effects perspective. *Toxicol Ind Health*, **13**, 6, 661-714.

Gofmekler V.A. (1968) - Embryotropic action of benzene and formaldehyde inhalation. *Hygiene Sanitation*, **33**, 327-332.

Goldman L.R., Paigen B. and Magnant M.M. (1985) - Low birth weight prematurity and birth defects in children living near the hazardous waste site, Love canal. *Hazardous Waste and Hazardous Materials*, **2**, 209-223.

Gosselin R.E., Smith R.P. and Hodge H.C. (1984) - Clinical Toxicology of Commercial Products. Baltimore, Williams et Wilkins, 5th Ed.

BENZÈNE

Grant W.M. (1986) - Toxicology of the Eye, Charles C Thomas, Springfield, IL, pp. 140-141, 3rd Ed.

Green J.D., Leong B.K. and Laskin S. (1978) - Inhaled benzene fetotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **46**, 1, 9-18.

Green J.D., Snyder C.A., Lobue J., Goldstein B.D. and Albert R.E. (1981a) - Acute and chronic dose-reponse effect of benzene inhalation on the peripheral-blood, bone-marrow, and spleen-cells of CD-1 male-mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **59**, 204-214.

Green J.D., Snyder C.A., Lobue J., Goldstein B.D. and Albert R.E. (1981b) - Acute and chronic dose-reponse effect of benzene inhalation on multipotential hematopoietic stem (CFU-S) and granulocyte/macrophage progenitor (GM-CFU-C) cells in CD-1 male-mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **58**, 492-503.

Hancock G. and Moffitt A.E. (1984) - Haematological findings among workers exposed to benzene at a coke oven benzene-product recovery facility. *Arch Environ Health*, **39**, 6, 414-418.

Hansch C., Leo A. and Hoekman D. (1995) - Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American Chemical Society.

Hathaway G.J., Proctor N.H. and J.P. H. (1991) - Chemical Hazards of the Workplace. New York, Van Nostrand Reinhold Company.

Hayes R.B., Yin S.N., Dosemeci M., Li G.L., Wacholder S., Travis L.B., Li C.Y., Rothman N., Hoover R.N. and Linet M.S. (1997) - Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. *J Nat Cancer Inst*, **89**, 14, 1065-1071.

Health J.C.W. (1983) - Field epidemiologic studies of populations exposed to waste dumps. *Environ Health Perspect*, **48**, 3-7.

Hodson J. and Williams N.A. (1988) - The estimation of the absorption coefficient (Koc) for soils by high performance liquid chromatography. *Chemosphere*, **17**, 67-77.

HSDB (2000) - Benzene. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

Hsieh G.C., Sharma R.P. and Parker R.D. (1988a) - Subclinical effects of groundwater contaminants. 1: Alteration of humoral and cellular immunity by benzene in CD-1 mice. *Arch Environ Contam Toxicol*, **17**, 2, 151-158.

Hsieh C.G., Parker R.D.R. and Sharma R.P. (1988b) - Subclinical effects of groundwater contaminants. 2. alteration of regional brain monoamine neurotransmitters by benzene in CD-1 mice. *Arch Environ Contam Toxicol*, **17**, 6, 799-805.

Hsieh G.C., Sharma R.P. and Parker R.D.R. (1991) - Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity and immune function after oral exposure to benzene and toluene. *Immunopharmacology*, **21**, 23-32.

BENZÈNE

IARC (1987) - Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of volumes 1 to 42: Benzene group1. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer, vol suppl 7, p 120

Infante P.F., Rinsky R.A., Wagoner J.K. and Young R.J. (1977) - Leukemia in benzene workers. *Lancet*, **2**, 76-78.

INRS (1997) - Fiche toxicologique n° 49 - Benzène. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>.

Ireland B., Collins J.J., Buckley C.F. and Riordan S.G. (1997) - Cancer mortality among workers with benzene exposure. *Epidemiology*, **8**, 3, 318-320.

IUCLID (1996) - Benzene. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD.

Jacobs G.A. (1992) - Acute Toxicity Data. *J Am Coll Toxicol*, **1**, 188-189.

Jakobsson R., Ahlbom A., Bellander T. and Lundberg I. (1993) - Acute myeloid leukemia among petrol station attendants. *Arch Environ Health*, **48**, 4, 255-259.

Janssen C.R. and Persoone G. (1993) - Rapid Toxicity Screening Tests for Aquatic Biota. 1. Methodology and Experiments with *Daphnia magna*. *Environ Toxicol Chem*, **12**, 711-717.

JOCE (2004) - Commission Directive 2004/73/EC, 29th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

Johnston C.D., Rayner J.L., Patterson B.M. and Davis G.B. (1998) - Volatilisation and biodegradation during air sparging of dissolved BTEX-contaminated groundwater. *J Cont Hydrol*, **33**, 3-4, 377-404.

Jury W.A., Spence W.F. and Farmer W.J. (1984) - Behavior Assessment Model for Trace Organics in Soil : III. Application of Screening Model. *J Environ Qual*, **13**, 4, 573-579.

Karickhoff S. (1981) - Semi-empirical estimation of sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments and soils. *Chemosphere*, **10**, 8, 833-846.

Keller K.A. and Snyder C.A. (1986) - Mice exposed *in utero* to low concentrations of benzene exhibit enduring changes in their colony forming hematopoietic cells. *Toxicology*, **42**, 171-181.

Keller K.A. and Snyder C.A. (1988) - Mice exposed *in utero* to 20 ppm benzene exhibit altered numbers of recognizable hematopoietic cells up to seven weeks after exposure. *Fund Appl Toxicol*, **10**, 224-232.

Kenaga E.E. (1980) - Predicted bioconcentration factors and soil sorption coefficients of pesticides and other chemicals. *Ecotoxicol Environ Saf*, **4**, 26-38.

BENZÈNE

Kipen H.M., Cody R.P., Crump K.S., Allen B.C. and Goldstein B.D. (1988) - Haematologic effects of benzene: a thirty-five year longitudinal study of rubber workers. *Toxicol Ind Health*, **4**, 4, 411-430.

Kipen H.M., Cody R.P. and Goldstein B.D. (1989) - Use of longitudinal analysis of peripheral blood counts to validate historical reconstructions of benzene exposure. *Environ Health Perspect*, **82**, 199-206.

Kirk-Othmer (1978) - Antibiotics (Phenazines) to bleaching agents - Benzene. Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, John Wiley and Sons, vol 3, pp. 744 -770, 3rd Ed.

Koch R. and Nageln M. (1988) - Qualitative Structure Activity Relationships in Soil Ecotoxicology. *Sci Total Environ*, **77**, 269-276.

Kuna R.A. and Kapp R.W., Jr. (1981) - The embryotoxic/teratogenic potential of benzene vapor in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **57**, 1, 1-7.

Kuna R.A., Nicolich M.J., Schroeder R.E. and Rusch G.M. (1992) - A female rat fertility study with inhaled benzene. *J Am Coll Toxicol*, **3**, 3, 275-282.

Lan Q., Zhang L., Li G. and al e. (2004) - Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*, **306**, 1774-1776.

Laskin D.L., L. M. and Snyder R. (1989) - Activation of bone marrow phagocytes following benzene treatment of mice. *Environ Health Perspect*, **82**, 75-79.

Lauwerys R.R. (1999) - Benzene. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Paris, Masson.

Lee B.L., Ong H.Y., Shi C.Y. and Ong C.N. (1993) - Simultaneous determination of hydroquinone, catechol and phenol in urine using high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *J Chromatogr*, **619**, 2, 259-266.

Li L., Wenquin S., Zhaolong G. and Xiuqin L. (1992) - Effect of low benzene exposure on neurobehavioural function, AChE in blood and brain and bone marrow picture in mice. *Biomed Environ Sci*, **5**, 349-354.

Linos A., Kyle R.A., O'Fallon W.M. and Kurland L.T. (1980) - A case-control study of occupational exposures and leukaemia. *Int J Epidemiol*, **9**, 2, 131-135.

Lynge E., Andersen A., Nilsson R., Barlow L., Pukkala E., Nordlinder R. et al.,. (1997) - Risk of cancer and exposure to gasoline vapors. *Am J Epidemiol*, **145**, 5, 449-458.

Mackay D. and Leinonen P.J. (1975) - Rate of evaporation of low-solubility contaminants from water bodies to atmosphere. *Environ Sci Technol*, **9**, 1178-1180.

Mackay D., Shiu W.Y. and Sutherland R.P. (1979) - Determination of Air-Water Henry's law constants for hydrophobic pollutants. *Environ Sci Technol*, **13**, 3, 333-336.

BENZÈNE

Maibach H.I. and Anjo D.M. (1981) - Percutaneous penetration of benzene and benzene contained in solvents used in the rubber industry. *Arch Environ Health*, **36**, 5, 256-260.

Maltoni C., Altoni C., Ciliberti A., Cotti G., Conti B. and Belpoggi F. (1989) - Benzene an experimental multipotential carcinogen-results of the long-term bioassays performed at the Bologna Institute of oncology. *Environ Health Perspect*, 109-124.

Matthews J.M., Etheridge A.S. and Matthews H.B. (1998) - Dose-dependent metabolism of benzene in hamsters, rats, and mice. *Toxicol Sci*, **44**, 14-21.

May W.E., Willie E., Wasik S.P., Miller M.M., Tewari Y., Brown-Thomas J.M. and Goldberg R.N. (1983) - Solution thermodynamics of some slightly soluble hydrocarbons in water. *J Chem Ref Data*, **28**, 197-200.

Merck (1989) - Benzene. The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Rahway, N.J., USA, Merck and Co, p 178 n° 1094, 11th Ed.

Meyerhoff R.D. (1975) - Acute Toxicity of Benzene, a Component of Crude Oil, to Juvenile Striped Bass (*Morone saxatilis*). *J Fish Res Board Can*, **32**, 1864-1866.

Michon S. (1965) - Disturbances of menstruation in women working in a atmosphere polluted with aromatic hydrocarbons (in polish, cited from: Toxicological Profile for benzene). U.S. Department of Health and Human Services. Draft for public comment.

Midzenski M.A., McDiarmid M.A., Rothman N. and Kolodner K. (1992) - Acute high dose exposure to benzene in shipyard workers. *Am J Ind Med*, **22**, 4, 553-565.

Mukhametova G.M. and Vozovaya M.A. (1972) - Reproductive power and incidence of gynecological diseases among female workers exposed to a combined effect of gasoline and chlorinated hydrocarbons. *Gig Tr Prof Zabol*, **16**, 11, 6-9.

Murray F.J., John J.A., Rampy L.W., Kuna R.A. and Schwetz B.A. (1979) - Embryotoxicity of inhaled benzene in mice and rabbits. *Am Ind Hyg Assoc J*, **40**, 11, 993-998.

Neum D.J., Penn A. and Snyder C.A. (1992) - Evidence for strain-specific differences in benzene toxicity as a function of host. *Arch Toxicol*, **66**, 1, 11-17.

NFPA (1994) - Benzene. Fire Protection guide to hazardous materials, National Fire Protection Association, One Batterymarch Park. Quincy. MA. 11th Ed.

Niederlehner B.R., Cairns J. and Smith E.P. (1998) - Modelling acute and chronic toxicity to nonpolar narcotic chemicals and mixtures to *Ceriodaphnia dubia*. *Ecotoxicol Environ Saf*, **39**, 136-146.

Nomiyama K. and Nomiyama H. (1974a) - Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed*, **32**, 75-83.

BENZÈNE

Nomiyama K. and Nomiyama H. (1974b) - Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed*, **32**, 85-91.

NTP (1986) - National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of benzene (Cas N°71-43-2) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). United States Department of Health and Human Services. serie 289 - n°86-2545.

Nunes P. and Benville P.E. (1979) - Uptake and depuration of petroleum hydrocarbons in the Manila clam, *Tapes semidecussata*. *Bull. Environ. Contam Toxicol*, **21**, 719-726.

OEHHA (2002) - ERU_i Benzene. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.ca.gov/>

OEHHA (2003) - Chronic Toxicity summary Inhalation reference for benzene. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/.

Olsen J. (1983) - Organic solvents as possible risk factors of low birthweight. *J Occup Med*, **25**, 854-855.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe World Health Organization. Copenhagen, 2nd Ed.

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva. 3rd Ed.

OMS IPCS (1993) - Environmental Health Criteria 150: Benzene. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Ott M.G., Townsend J.C., Fishbeck W.A. and Langner R.A. (1978) - Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. *Arch Environ Health*, **33**, 1, 3-10.

Paci E., Buiatti E., Seniori Costantini A.S., Miligi L., Pucci N., Scarpelli A., Petrioli G., Simonato L., Winkelmann R. and Kaldor J.M. (1989) - Aplastic anemia, leukemia and other cancer mortality in a cohort of shoe workers exposed to benzene. *Scand J Work Environ Health*, **15**, 5, 313-318.

Parke D.V. and Williams R.T. (1953) - Studies in detoxication. The metabolism of benzene. (a) the formation of phenylglucuronide and phenylsulphuric acid from [¹⁴C] benzene (b) the metabolism of [¹⁴C] phenol. *Biochem J*, **55**, 337-340.

Paustenbach D.J., Price P.S., Ollison W., Blank C., Jernigan J.D., Bass R.D. and Peterson H.D. (1992) - Reevaluation of benzene exposure for the Pliofilm (rubberworker) cohort (1936-1976), *J Toxicol Environ Health.*, **36**, 177-231.

Paxton M.B., Chinchilli V., M., Breet S.M. and Rodricks J.V. (1994a) - Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort: I. Mortality update and exposure distribution. *Risk Anal*, **14**, 2, 147-154.

BENZÈNE

Paxton M.B., Chinchilli V., M. and Breet S.M. (1994b) - Leukemia risk associated with benzene exposure in the Pliofilm cohort. II: Risk estimates. *Risk Anal*, **14**, 2, 155-161.

Pekari K., Vainiotalo S., Heikkila P., Palotie A., Luotamo M. and Riihimaki V. (1992) - Biological monitoring of occupational exposure to low levels of benzene. *Scan J Work Environ Health*, **18**, 5, 317-322.

Peng J. and Wan A. (1998) - Effect of ionic strength on Henry's constants of volatile organic compounds. *Chemosphere*, **13**, 2731-2740.

Prager J.C. (1995) - Benzene Environmental Contaminant Reference Handbook, Van Nostrand Reinhold, vol 1, pp. 239-244

Price K.S., Waggy G.T. and Comway R.A. (1974) - Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *J. Water Pollution Control Federation*, **46**, 1, 63-77.

Rickert D.E., Baker T.S., Bus J.S., Barrow C.S. and Irons R.D. (1979) - Benzene disposition in the rat after exposure by inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol*, **49**, 3, 417-423.

Rinsky R.A., Young R.J. and Smith A.B. (1981) - Leukemia in benzene workers. *Am J Ind Med*, **2**, 3, 217-245

Rinsky R.A., Alexander B., Smith M.D., Hornung R., Filloon T.G., Young R.J., Okum A.H. and Landrigan P.J. (1987) - Benzene and leukemia: an epidemiological risk assessment. *New Engl J Med*, **316**, 1044-1050.

Robinson S.N., Shah R., Wong B.A., Wong V.A. and Farris G.M. (1997) - Immunotoxicological effects of benzene inhalation in male Sprague-Dawley rats. *Toxicology*, **119**, 3, 227-237.

Rogers R.D., McFarlane J.C. and Cross A.J. (1980) - Adsorption and desorption of benzene in two soils and montmorillonite clay. *J Am Chem Soc*, **14**, 4, 457-460.

Rosenthal G.J. and Snyder C.A. (1987) - Inhaled benzene reduces aspects of cell-mediated tumor surveillance in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **88**, 35-43.

Rothman N., Li G.-L., Dosemeci M., Bechtold W.E., Marti G.E., Wang Y.-Z. (1996b) - Hematotoxicity among chinese workers heavily exposed to benzene. *Am J Ind Med*, **29**, 3, 236-246.

Rothman N., Smith M.T. and Hayes R.B. (1996a) - An epidemiologic study of early biologic effects of benzene in chinese workers. *Environ Health Perspect*, **104**, suppl 6, 1365-1370.

Roudabush R.I., Terhaar C.J., Fassett D.W. and Dziuba S.P. (1965) - Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*, **7**, 559-565.

Rozen M.G., Snyder C.A. and Albert R.E. (1984) - Depressions in B- and T-lymphocyte mitogen-induced blastogenesis in mice exposed to low concentrations of benzene. *Toxicol Lett*, **20**, 3, 343-349.

BENZÈNE

Rushton L. and Alderson M.R. (1981) - A case-control study to investigate the association between exposure to benzene and deaths from leukemia in oil refinery workers. *Br J Cancer*, **43**, 77-84.

Rushton L. and Romaniuk H. (1997) - A case-control study to investigate the risk of leukaemia associated with exposure to benzene in petroleum marketing and distribution workers in the United Kingdom. *Occup Environ Med*, **54**, 3, 152-166.

Russom C.L. and Broderius S.J. (1991) - A chronic aquatic toxicity database for development of predictive toxicology models for industrial organic chemicals. US EPA, Environmental Research Laboratory-Duluth. Deliverable No. 8477, PPA: L104/G/2013.

Sabourin P.J., Chen B.T., Lucier G., Birnbaum L.S., Fisher E. and Henderson R.F. (1987) - Effect of dose on the absorption and excretion of [¹⁴C] benzene administered orally or by inhalation in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **87**, 2, 325-336.

Santé Canada (1991) - VTR - Benzene. <http://www.hc-sc.gc.ca/francais/>.

Santesson C.G. (1897) - Uber chronische Vergiftung mit Steinkohlenteerbenzin; vier Todesfalle. *Arch Hyg Berl*, **31**, 336-376.

Schnatter A.R., Armstrong T.W., Nicolich M.J., Thompson M.J., Katz A.M., Hebner W.W. et al. (1996) - Lymphohaematopoietic malignancies and quantitative estimates of exposure to benzene in Canadian petroleum distribution workers. *Occup Environ Med*, **53**, 11, 773-781.

Seidel H.J., Barthel E. and Zinser D. (1989) - The hematopoietic stem cell compartments in mice during and after long-term inhalation of 3 doses of benzene. *Exp Hematol*, **17**, 3, 300-303.

Seidenberg J.M., Anderson D.G. and Becker R.A. (1986) - Validation of an *in vivo* developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog Carcinog Mutagen*, **6**, 5, 361-374.

Seip H.M., Alstad J., Carlberg G.E., Martinsen K. and Skanne R. (1986) - Measurement of mobility of organic compounds in soils. *Sci Total Environ*, **50**, 87-101.

Smith M.T. (1996) - Overview of benzene-induced aplastic anaemia. *Eur J Haematol, Suppl* **60**, 107-110.

Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C. and Striegel J.A. (1962) - Range-finding toxicity data: list VI. *Ind Hyg J*, **23**, 95-107.

Snyder C.A., Goldstein B.D., Sellakumar A., Bromberg I., Laskin S. and Albert R.E. (1980) - The inhalation toxicology of benzene: incidence of hematopoietic neoplasms and hematotoxicity in AKR/J and C57BL/6J mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **54**, 323-331.

Snyder C.A., Sellakumar A., James D.J. and Albert R.E. (1988) - The carcinogenicity of discontinuous inhaled benzene exposures in CD-1 and C57BL/6 mice. *Arch Toxicol*, **62**, 331-335.

Sollmann T. (1957.) - A Manual of Pharmacology. Philadelphia, WB Saunders Co, 8th Ed.

BENZÈNE

STF (1991) - Benzene. Soil Transport and Fate Database and Model Management System. *Environ Syst and Tech*. Blacksburg. USA.

Stucker I., Mandereau L., Aubert-Berleur M.P., Deplan F., Paris A., Richard A. and Hemon D. (1994) - Occupational paternal exposure to benzene and risk of spontaneous abortion. *Occup Environ Med*, **51**, 7, 475-478.

Susten A.S., Dames B.L., Burg J.R. and Niemeier R.W. (1985) - Percutaneous penetration of benzene in Hairless mice - an estimate of dermal. *Am J Ind Med*, **7**, 4, 323-335.

Svirbely j.L., Dunn R.C. and Von Oettingen W.F. (1943) - The acute toxicity of certain solvents containing appreciable amounts of benzene and toluene. *J Ind Hyg Toxicol*, **25**, 366-373.

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

Tatem H.E. *et al.*, (1978) - The Toxicity of Oils and Petroleum Hydrocarbons to Estuarine Crustaceans. *Estuarine and Coastal Marine Science*, **6**, 365-373.

Tatrai E., Rodics K. and Ungvary G. (1980a) - Embryotoxic effects of simultaneously applied exposure of benzene and toluene. *Folia Morphol (Praha)*, **28**, 3, 286-289.

Tatrai E., Ungvary G., Hudak A., Rodics K., Lorincz M. and Barcza G. (1980b) - Concentration dependence of the embryotoxic effects of benzene inhalation in CFY rats. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, **24**, 3, 363-371.

Thorpe J.J. (1974) - Epidemiologic survey of leukemia in persons potentially exposed to benzene. *J Occup Med*, **16**, 375-382.

TNO (2000) - Determination of the effect of benzene on the growth of the freshwater green algae *Selenastrum capricornutum* (OECD, GL 201). V2360/01.

Toft K., Olofsson T., Tunek A. and Berlin M. (1982) - Toxic effects on mouse bone-marrow caused by inhalation of benzene. *Arch Toxicol*, **51**, 4, 295-302.

Topp E., Scheunert I. and Korte F. (1989) - Kinetics of the uptake of ¹⁴C-labeled chlorinated benzenes from soil by plants. *Ecotoxicol Environmental Saf*, **17**, 157-166.

Tsai S.P., Wen C.P., Weiss N.S., Wong O., McClellan W.A. and Gibson R.L. (1983) - Retrospective mortality and medical surveillance studies of workers in benzene areas of refineries. *J Occup Med*, **25**, 9, 685-692.

Tsuruta H. (1989) - Skin absorption of organic solvent vapors in nude mice *in vivo*. *Industrial Health*, **27**, 4, 37-47.

Uchrin C.G. and Mangels G. (1987) - Sorption equilibria of benzene and toluene on two New Jersey coastal plain ground water aquifer solids. *J. Environ Sci Health*, **A22**, 8, 743-758.

BENZÈNE

Ullmann (1985) - Antidiabetic drugs to benzoquinone and naphthoquinone dyes - Benzene. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim (Germany), VCH. W. Gerhartz, vol A3, pp. 475-505, 5th Ed.

Ungvary G. and Tatrai E. (1985) - On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol Suppl*, **8**, 425-430.

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: technical background document. 9355.4-17A. DC:Office of Emergency and Remedial Response. Washington. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1998) - Benzene inhalation carcinogenicity. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (IRIS) (2000) - Benzene oral carcinogenicity. U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (2003) - Benzene - Reference Concentration for Chronic Inhalation Exposure (RfC). U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (2003) - Benzene - Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD). U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

Vara P. and Kinnunen O. (1946) - Benzene toxicity as a gynecologic problem. *Acta Obstet gynecol Scand*, **26**, 433-452.

Veerkamp W. and Berge T. (1994) - The Concepts of HESP. Reference Manual. Human Exposure to Soil Pollutants. The Hague, THE NETHERLANDS, Shell International Petroleum Maatschappij. 2.10a

Verschueren K. (1996) - Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co, pp. 255-265, 3rd Ed.

Ward C.O., Kuna R.A., Snyder N.K., Alsaker R.D., Coate W.B. and Craig P.H. (1985) - Subchronic inhalation toxicity of benzene in rats and mice. *Am J Ind Med*, **7**, 5-6, 457-473.

Ward E., Hornung R., Morris J., Rinsky R., Wild D. and Halperin W. (1996) - Risk of low red or white blood cell count related to estimated benzene exposure in a rubberworker cohort (1940-1975). *Am J Ind Med*, **29**, 3, 247-257..

Weiss G. (1986) - Hazardous Chemicals Data Book. Park Ridge New Jersey, Noyes Data Corporation, p 152, 2nd Ed.

Winek C.L. and Collom W.D. (1971) - Benzene and toluene fatalities. *J Occup Med*, **13**, 5, 259-261.

Wolf M.A., Rowe V.K. and McCollister D.D. (1956) - Toxicological studies of certain alkylated benzene and benzene. *AMA Arch Ind Health*, **14**, 387-398.

BENZÈNE

Wong O. (1987) - An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene. II. Dose response analyses [published erratum appears in Br J Ind Med 1987 Nov;44(11):776]. *Br J Ind Med*, **44**, 6, 382-395.

Xu X., Cho S.I., Sammel M., You L., Cui S., Huang Y., Ma G., Padungtod C., Pothier L., Niu T., Christiani D., Smith T., Ryan L. and Wang L. (1998) - Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occup Environ Med*, **55**, 31-36.

Yardley-Jones A., Anderson D., Jenkinson P.C., Lovell D.P., Blowers S.D. and Davies M.J. (1988) - Genotoxic effects in peripheral blood and urine of workers exposed to low level benzene. *Brit J Ind Med*, **45**, 694-700.

Yin S.N., Li G.-L., Tain F.D., Fu Z.I., Jin C., Chen Y.J., Luo S.J., Ye P.Z., Zhang J.Z., Wang G.C. (1987) - Leukemia in benzene workers : a retrospective cohort study. *Br J Ind Med*, **44**, 2, 124-128.

Yin S.N., Li G.-L., Tain F.D., Fu Z., Jin C., Chen Y.J., Luo S.J., Ye P.Z., Zhang J.Z., Wang G.C. (1989) - A retrospective cohort study of leukemia and other cancers in benzene workers. *Environ Health Perspect*, **82**, 207-213.

Yin S.N., Linet M.S., Hayes R.B. (1994) - Cohort study among workers exposed to benzene in China: I. General methods and resources. *Am J Ind Med*, **26**, 383-400.

Yin S.N., Hayes R.B., Linet M.S., Li G.-L., Dosemeci M., Travis L.B., (1996) - A cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China: Overall results. *Am J Ind Med*, **29**, 3, 227-235.