

Le Benzène est un hydrocarbure aromatique cyclique pur de formule chimique C_6H_6 ; noté également Ph-H, φ -H, ou encore ϕ -H. Le benzène est très largement utilisé en industrie, c'est un précurseur important pour la synthèse de nombreux composés chimiques organiques tels que les matières plastiques, caoutchoucs, solvants, plastifiants, détergents, parfums, colorants, additifs alimentaires, médicaments, pesticides, explosifs, etc. Le benzène est également utilisé comme solvant dans différentes industries, et comme additif antidétonant dans l'essence. Il est produit par l'industrie pétrochimique essentiellement par reformage catalytique, hydrodésalkylation du toluène et vapocraquage.

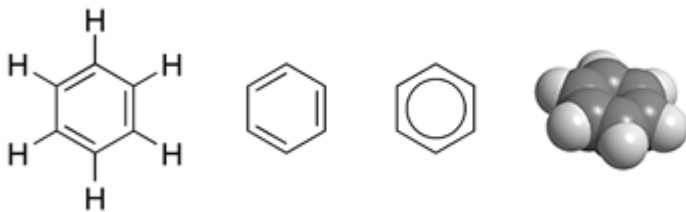


Figure 1. Structure chimique du benzène.

Sommaire

- [1 Définitions](#)
- [2 Utilisations et sources d'exposition](#)
- [3 TOXICOCINÉTIQUE](#)
 - [3.1 Pénétration](#)
 - [3.2 Distribution](#)
 - [3.3 Métabolisme](#)
 - [3.4 Excrétion](#)
- [4 MÉCANISME D'ACTION TOXIQUE](#)
- [5 Symptomatologie de l'intoxication au Benzène](#)
 - [5.1 Intoxication aiguë](#)
 - [5.2 Intoxication chronique](#)
- [6 TRAITEMENT](#)
 - [6.1 Intoxication aiguë](#)

- [6.2 Intoxication chronique](#)
- [7 PRÉVENTION](#)
 - [7.1 Les mesures techniques](#)
 - [7.2 Les mesures médicales](#)
 - [7.3 Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle](#)
- [8 Homologues supérieurs du Benzène](#)
 - [8.1 UTILISATIONS ET SOURCES D'EXPOSITION](#)
 - [8.2 MÉTABOLISME & MÉTHODES DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION](#)
 - [8.2.1 Toluène](#)
 - [8.2.2 Xylène](#)
 - [8.2.3 Styrène](#)
 - [8.2.4 Ethylbenzène](#)
 - [8.2.5 Cumène](#)
 - [8.2.6 Mesitylène](#)
 - [8.2.7 Pseudocumène](#)
 - [8.3 Toxicité](#)
 - [8.4 PRÉVENTION](#)
- [9 Analyse et détection](#)

Définitions

Un **benzol** est un produit commercial de la benzine, un mélange toxique contenant du benzène du toluène et du xylène. **La benzine** est constituée principalement d'hydrocarbures aliphatiques, mais elle peut contenir du benzène (2 - 5 %).

Toluol : contient essentiellement du toluène et < 2 % de benzène.

Xylool : essentiellement du xylène mais pas de benzène.

Benzénisme : c'est l'intoxication par le benzène seul.

Benzolisme : l'intoxication par le benzène mélangé à ses homologues (Benzols).

Utilisations et sources d'exposition

La vente et l'emploi du benzène sont strictement réglementés. Ses utilisations anciennes comme solvant dans l'industrie du caoutchouc, des vernis, des peintures, de l'imprimerie ont été abandonnées.

Industrie chimique : le benzène est utilisé comme matière première dans la synthèse de solvants, de copolymères et caoutchoucs stériniques, polyamides (Nylon) , des détergents, des colorants et des produits pharmaceutiques.

Carburants pour automobiles;

Laboratoires : utilisé dans les laboratoires de recherche, d'analyse, l'industrie cométique du parfum l'utilise comme solvant d'extraction d'essences naturelles .

La présence du benzène dans l'environnement peut être naturelle (feux de forêts, activités volcaniques) ou anthropique (déchets industriels).

Pétrochimie, et utilisation du benzène : synthèse organique ou dans les laboratoires de recherche.

L'automobile : pollution atmosphérique.

Les professions et les activités concernées sont : les personnes travaillant en dépôt de carburants, citernistes, nettoyeurs, pompistes, mécaniciens, bricoleurs ... etc.

La fumée de cigarettes contient au moins 50 ppm de benzène ce qui explique les taux sanguins élevés chez les fumeurs.

TOXICOCINÉTIQUE

Pénétration

Par inhalation en milieu professionnel, 50 % de la quantité inhalée est absorbée.

L'absorption cutanée est possible en raison de 0,4 mg/cm² /heure.

L'absorption digestive peut être accidentelle ou suicidaire .

Distribution

Le benzène se fixe sur les lipoprotéines plasmatiques et les hématies, très lipophile, il se distribue via le sang dans tous les tissus riches en graisses (moelle osseuse, système nerveux, tissu adipeux ...) où il s'accumule.

En cas d'intoxication aiguë , la distribution est prépondérante dans le SNC, en cas d'intoxication chronique elle est majoritaire dans le foie. Le benzène peut traverser la barrière placentaire.

Métabolisme

Le benzène est essentiellement métabolisé au niveau du foie, les métabolites sont transportés vers la MO, mais aussi dans les autres tissus. Les variabilités inter-individuelles influencent de manière significative le métabolisme telles que le sexe, âge, état hormonal, interactions (induction enzymatique par le phénobarbital, stéroïdes, éthanol, benzène lui-même).

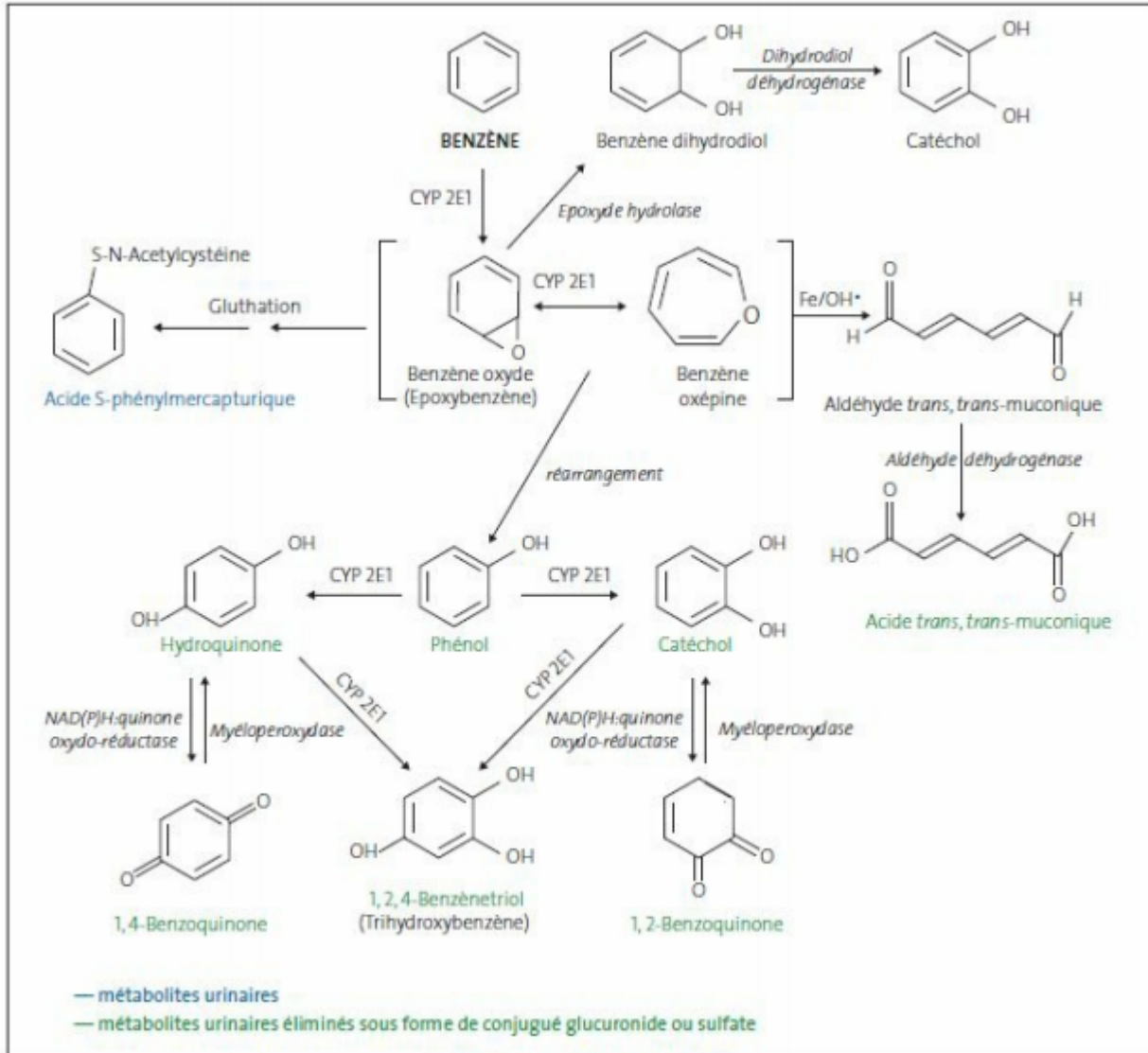


Figure 2. Métabolisme (Biotransformation) du Benzène

Excrétion

Une fraction minime (< 1 %) est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Une fraction est éliminée sous forme de métabolites différents.

Une fraction variable (10 - 50 %) selon l'activité physique et l'importance du tissu adipeux est éliminée dans l'air expiré sous forme inchangée (le benzène dans l'air expiré est un indicateur d'une exposition récente).

MÉCANISME D'ACTION TOXIQUE

Les principaux métabolites du benzène considérés comme responsables de son action myélotoxique sont : benzène époxyde , le catéchol , le 1,2,4 benzènetriol , l'hydroquinol la 1,2 et la 1,4 benzoquinone et éventuellement le muconaldéhyde. La Benzoquinone est un inhibiteur de la synthèse d'ADN. L'hydroquinol entraîne la diminution de la production de facteur de croissance de l'hématopoïèse par les fibroblastes. Le 1,2,4 benzènetriol et la 1,4 benzoquinone inhibent l'ADN polymérase α , le 1,2,4 benzènetriol entraîne la production d'espèces réactives d'oxygènes ainsi que des radicaux libres responsables de nombreuses lésions de l'ADN (cassures mono et bicaténares, formation de déoxyguanosine).

Le benzènetriol induit une aneuploïdie par altération du fuseau mitotique, l'hydroquinol est un agent clastogène génotoxique, myélotoxique et cancérigène.

La toxicité médullaire spécifique des métabolites du benzène est favorisée par une concentration élevée en O_2^{-} et une absence de la SOD (superoxyde dismutase) pour réduire le O_2^{*-} et inhiber les réactions radicalaires .*

En conclusion : la toxicité du benzène est attribuée à :

- Des propriétés alkylantes directes de ses métabolites (benzoquinones , semiquinones , t,t-MA);
- La génération de radicaux libres;
- Induction du Cyt P450 intervenant dans le métabolisme du benzène et formation de radicaux libres .

Autres actions : inhibition de ALA synthétase, des peroxydases, des catalases érythrocytaires et des phosphatases alcalines leucocytaires. La déplétion en glutathion (t,t-MA). Des liaisons covalentes avec: ADN , protéines, hémoglobine, glutathion et formation d'adduits.

Symptomatologie de l'intoxication au Benzène

A fortes doses, le benzène comme tout solvant lipophile ayant un pouvoir délipidant, il exerce un effet déprimant sur le SNC. La toxicité chronique du benzène résulte essentiellement de son action sur la MO.

Intoxication aiguë

Par ingestion :

Troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements.

Troubles neurologiques : ivresse, somnolence coma, convulsions à très hautes doses.

Une pneumopathie d'inhalation.

En application cutanée : le benzène est un irritant.

La projection oculaire entraîne des brûlures et lésions transitoires des cellules épithéliales.

Par Inhalation : les mêmes symptômes neurologiques que par ingestion. Céphalées et asthénie, convulsions possibles.

Intoxication chronique

Dite « benzénisme » ou « benzolisme »:

Toxicité non hématologique: 'commune '

Des troubles neuropsychiques (syndrome psycho-organique) : irritabilité, troubles du sommeil, troubles digestifs (gastrite benzolique, nausées, vomissements, épigastralgies)..

Par contact: irritations, sensibilisation allergique .

le benzène favorise aussi l'excitabilité myocardique et potentialise l'action des amines pressives.

Toxicité hématologique 'spécifique' :

Troubles hématologiques non malins:

Thrombopénie, leucopénie, parfois hyperleucocytose, une anémie et plus rarement une polyglobulie.

Evolution: Régression à l'arrêt de l'exposition; l'aplasie médullaire benzénique

accompagnée d'une pancytopenie; Immunosuppression; Manifestations hémorragiques, développement d'infections.

Les hémopathies malignes et les lymphopathies:

Le benzène possède un pouvoir leucémogène, il est responsable de LAM, LAL, LLC et LMC. Le benzène est classé depuis 1982 dans le Groupe 1 (cancérogène pour l'homme) par le CIRC.

TRAITEMENT

Intoxication aiguë

En cas de contact cutané : retirer les vêtements souillés et laver à l'eau pendant 15 mn.

En cas de projection oculaire: laver abondamment à l'eau ou au sérum physiologique pendant 10 à 15 mn.

En cas d'inhalation: soustraire immédiatement le patient de l'atmosphère toxique et appliquer si nécessaire la respiration artificielle

En cas d'ingestion : ne pas provoquer de vomissements, administrer un purgatif salin, du charbon activé si le patient est conscient.

En cas d'ingestion ou d'inhalation: surveillance de l'état de conscience, des fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et hépato-rénales plus un traitement symptomatiques

Intoxication chronique

En cas de signes débutants de benzolisme écarter le sujet de toute exposition au benzène. L'anémie aplastique est traitée suivant le schéma habituel: transfusion , ATB, transfusion de plaquettes, les corticoïdes, les androgènes.

Dans les situations graves : des transfusions de MO.

PRÉVENTION

Les mesures techniques

- Remplacer le benzène par un solvant moins toxique;
- Ventilation et installation de systèmes d'aspiration
- Les mesures de protection personnelle: gants, lunettes de sécurité , combinaison....
- Il faut doser régulièrement le benzène dans l'air
- Education sanitaire des travailleurs

TLV=0.5 ppm.

Les mesures médicales

1/Examens d'embauche:

Écarter les sujets présentant des anomalies de l'hémogramme, les sujets âgés de moins de 18 ans, les femmes enceintes ou allaitantes.

2/Examens périodiques:

2. a/Evaluation de l'intensité de l'exposition:

- La concentration du phénol total (conjugué et libre) dans les urines;
- La concentration urinaire de l'acide S-phényl mercapturique;
- Concentration urinaire de t,t MA : c'est l'indicateur le plus sensible.
- Les catéchols et hydroquinols urinaires : leur sensibilité est inférieure à celle du phénol.
- Benzène dans l'air expiré: indice d'exposition récente.
- Benzène dans le sang : Normalement :
 - 0.02 µg/100 ml chez les non fumeurs
 - 0.05 µg/100 ml chez les fumeurs
- Benzène dans les urines.

2.b/ Recherche des effets toxiques: FNS avec compte des plaquettes effectuée régulièrement est le seul marqueur utilisable en pratique.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

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

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)
Benzène	France (VLEP réglementaire contraignante - 2006)	1	3,25	-	-
Benzène	Union européenne (VLEP contraignante - 1997)	1	3,25	-	-
Benzène	États-Unis (ACGIH)	0,5	1,6	2,5	8

Homologues supérieurs du Benzène

Le toluène, le xylène, l'éthylbenzène, le cumène, le styrène, le mésitylène, le pseudocumène, sont les principaux homologues supérieurs du benzène.

Les produits utilisés tels que les toluols sont souvent impures, ils contiennent une quantité non négligeable de benzène (Plus la T° de distillation est basse plus la teneur en benzène est élevée).

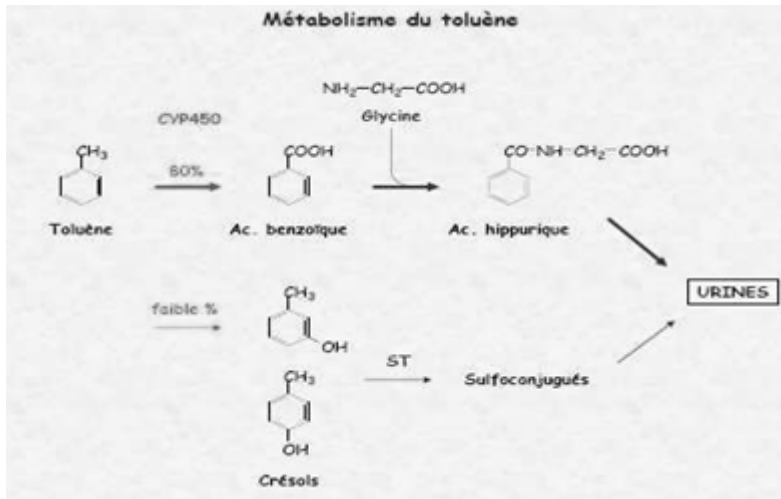
UTILISATIONS ET SOURCES D'EXPOSITION

Les homologues supérieurs du benzène sont largement employés comme matière première dans l'industrie chimique comme solvants des graisses, du caoutchouc, des vernis, peintures, laques, encres, les colles. En industrie pharmaceutique, dans l'industrie des revêtements, dans les essences et huiles de moteurs en aviation.

MÉTABOLISME & MÉTHODES DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION

En milieu professionnel, les homologues supérieurs du benzène sont absorbés par voie pulmonaire et accessoirement par voie cutanée. Vu leur solubilité dans les lipides, la quantité absorbée sera influencée par l'importance du tissu adipeux. Certes la ventilation pulmonaire (exercice physique) influencera également la quantité absorbée. Par opposition au benzène le métabolisme de ses homologues supérieurs porte sur la chaîne latérale, et pas sur le cycle benzénique.

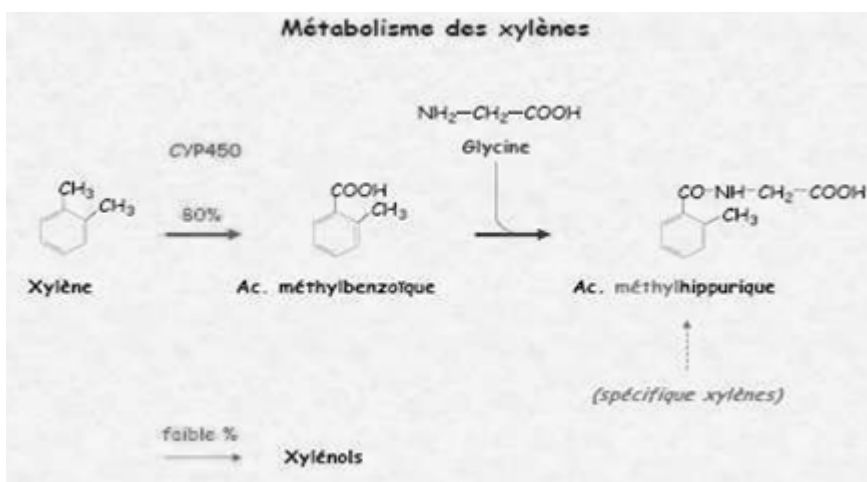
Toluène



Les tests biologiques proposés pour évaluer l'exposition au toluène sont :

- Acide hippurique urinaire +++;
- Acide benzoïque urinaire;
- O-crésol urinaire : TLV b = 1 mg/g créatinine;
- Toluène dans le sang : TLV b < 0.1 mg/100 ml;
- Toluène dans l'air expiré : TLV b = 20 ppm;

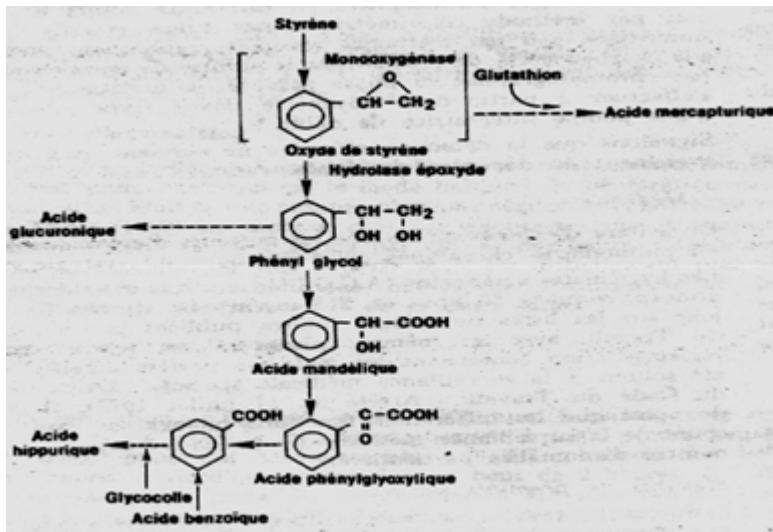
Xylène



Les tests biologiques d'évaluation de l'exposition au xylène:

- Acide méthylhippurique urinaire;
- Xylène dans le sang : TLV b = 0,3 mg/10ml;
- Xylène dans l'air expiré.

Styrène



Les tests biologiques d'évaluation de l'exposition au styrène sont:

- L'acide mandélique urinaire : son élimination se fait en deux temps 4 h et 25 h;
- L'acide phénylglyoxylique : sa demi-vie = 10 h.

Ethylbenzène

Il est essentiellement métabolisé en acide mandélique, en acide phénylglyoxylique et en 1-phényléthanol.

Cumène

Le cumène est métabolisé en diméthyl phénylcarbinol (2-phényl-2-propanol), en méthylbenzyl carbinol et en acide-2-phényl propionique.

Le test le plus spécifique pour évaluer l'exposition au cumène est celui du 2-phényl-2-propanol : TLV b = 200 mg/ g créatinine.

Mesitylène

L'acide 3,5-diméthylhippurique est le principal métabolite urinaire du méesitylène.

Les tests biologiques d'exposition :

- L'acide 3,5-diméthylbenzoïque après hydrolyse des urines.
- L'acide 3,5-diméthylhippurique.

Pseudocumène

Son métabolisme donne naissance au 2,4-diméthylbenzoïque, 3,4-diméthylhippurique, 2,4 ou 2,5-diméthylbenzylalcool qui sont éliminés dans les urines.

Tests biologiques d'évaluation de l'exposition au Pseudocumène:

- Acide 3,4-diméthylhippurique urinaire.
- Acide 3,4-diméthylbenzoïque : après hydrolyse alcaline.

Toxicité

Les homologues du benzène ne sont pas sans agressivité sanguine, bien que la toxicité aiguë de ses deux homologues supérieurs (toluène, xylène) lui soit supérieure.

La toxicité chronique, au contraire est nettement plus faible (moindre volatilité, différences de métabolisme). Tous ses corps sont des irritants primaires pour le revêtement cutané dont ils provoquent le dessèchement. Ils peuvent être responsables d'irritation conjonctivale assez intense. Ils peuvent occasionner des troubles importants du tractus respiratoire pouvant aboutir à l'œdème pulmonaire. Leur affinité pour le SNC est importante, l'effet narcotique pouvant aller de la somnolence au coma.

Ils peuvent favoriser le développement d'atteinte neurologique permanente « syndrome psycho-organique ». Des troubles de l'excitabilité cardiaque ont été décrits. Le véritable danger à long terme dépend de leur teneur résiduelle en benzène.

PRÉVENTION

Elle s'inspire des mêmes principes que ceux énoncés pour le benzène :

Les TLV : toluène = 50 ppm ; xylène = 100 ppm; ethylbenzène = 100 ppm ; cumène = 50

ppm ; styrène = 50 ppm ; mésitylène et pseudocumène = 25 ppm.

Analyse et détection

1/ benzènes et ses métabolites :

Dosage de l'acide t,t muconique urinaire par HPLC -UV;

Dosage des phénols urinaires par CPG -FID;

Dosage du benzène :

- dans le sang et l'air expiré par CPG -FID

- dans les atmosphères: par l'appareil DRAEGER équipé des tubes réactifs benzène, par CPG après adsorption sur charbon activé et élution. Dans les solvants par CPG - FID.

2/ Homologues du benzène :

Dosage des métabolites : par colorimétrie (acide hippurique), par CPG - FID, par HPLC - UV.

Dosage des produits inchangés :

- dans l'atmosphère, dans l'air expiré et dans le sang par CPG - FID.