

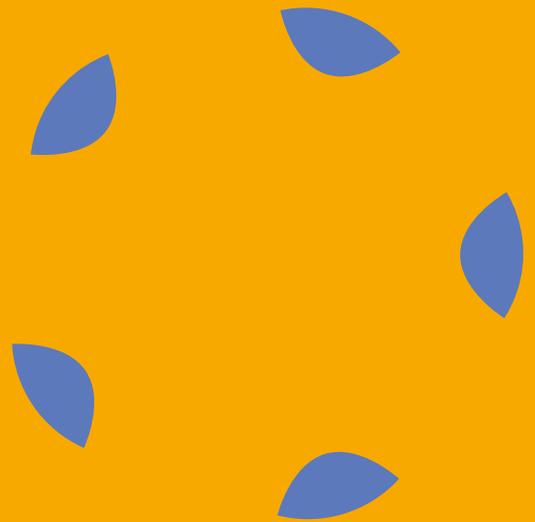


anses

Valeurs toxicologiques  
de référence

---

# Le benzène



Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Juillet 2024

Connaître, évaluer, protéger



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 08 juillet 2024

## **AVIS**

### **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**relatif à la mise à jour des VTR court, moyen et long termes par voie  
respiratoire pour le benzène (CAS n°71-43-2)**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (court terme, moyen terme, long terme) et d'une voie d'exposition (orale, respiratoire ou cutanée). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, à paraître).

En pratique, la construction de la VTR comprend les étapes suivantes :

- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique sur la base du profil toxicologique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance ;

- choisir une (ou plusieurs) étude(s) clé de bonne qualité scientifique la (ou les) plus pertinente(s) parmi les études épidémiologiques ou toxicologiques permettant d'établir une relation dose-réponse ;
- définir un point de départ (PoD) chez l'Homme ou l'animal à partir de cette(ces) étude(s) ;
- réaliser des ajustements temporels et allométriques si nécessaire ;
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude (FI) à ce PoD de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;
- pour une VTR sans seuil, déterminer une pente et/ou des concentrations/doses associées à plusieurs niveaux de risque ;
- fixer un niveau de confiance.

La nature de la VTR (court, moyen, long terme) est définie par une durée d'exposition, elle-même déterminée par la durée d'exposition des études toxicologiques et les besoins en évaluation de risques sanitaires (ERS). Pour rappel, dans le cadre des VTR et en lien avec les scénarii généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- expositions court terme, de 1 à 14 jours,
- expositions moyen terme, de 15 à 364 jours,
- expositions long terme, plus de 365 jours.

Les VTR sont utilisées pour protéger l'ensemble de la population, y compris les populations sensibles comme les enfants, des effets d'une substance à la suite d'une exposition court, moyen ou long terme.

L'élaboration des VTR suit une approche structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

Dans le cadre des missions pérennes de l'Anses concernant les valeurs de référence, l'Anses a déjà conduit plusieurs expertises sur les valeurs de référence pour le benzène pour la population générale :

- en 2008, l'Anses avait sélectionné les VTR de l'ATSDR et de l'OMS pour la proposition de 4 valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) :
  - une VGAI de  $29 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour les effets à seuil liés à une exposition court terme ;
  - une VGAI de  $19 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour les effets à seuil liés à une exposition moyen terme ;
  - une VGAI de  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour les effets à seuils liés à une exposition long terme ;
  - une VGAI long terme sans seuil correspondant à un excès de risque unitaire (ERU) de  $6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  protégeant des effets cancérigènes du benzène.
- en 2014, une VTR long terme sans seuil correspondant à un ERU de  $2,6 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  a été fondée sur l'étude de Richardson *et al.* de 2008 protégeant des effets cancérigènes du benzène.

Cette expertise a pour objet la mise à jour des VTR par inhalation proposées en 2014. Cette mise à jour s'inscrit dans le cadre :

- d'une saisine de Direction Générale de la Santé (DGS) et de la Direction de la prévention des risques (DGPR) du 2 juillet 2018 visant à évaluer la pertinence d'un

potentiel risque cumulé pour les substances benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes (BTEX) et dans la mesure du possible de construire une VTR pour ce mélange. Dans le cadre de ces travaux, une analyse des nouvelles données toxicologiques relatives aux 4 substances a été réalisée (Anses 2022);

- d'une mise à jour des Valeurs guides d'air intérieur (VGAi) relatives au benzène (2021-MPEX-0006) s'inscrivant dans les missions pérennes de l'agence.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » (VSR). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « VTR benzène ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques (28/05/2021, 23/09/2021, 18/11/2021, 13/05/2022, 22/09/2022, 20/10/2022, 09/11/2023, 14/12/2023). Ils ont été adoptés par le CES « VSR » réuni le 26/01/2024.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

### 3.1. Synthèse des données toxicologiques

La synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports d'expertise de l'Anses (Anses 2008 ; Anses 2014) et de rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international (ATSDR 2007 ; ATSDR 2015 ; OEHHA 2014 ; CIRC 2018 ; Santé Canada 2023) complétés par une recherche bibliographique réalisée sur la période 2021-2023.

L'inhalation étant la voie d'exposition majoritaire de l'Homme au benzène, la mise à jour des VTR concerne spécifiquement cette voie d'exposition. Ainsi seules les données de toxicité suite à une exposition par inhalation sont présentées dans ce rapport.

#### 3.1.1. Toxicocinétique

Le benzène est rapidement absorbé après une exposition par inhalation. Chez l'Homme exposé par inhalation à 47 et 110 ppm (150 à 351 mg.m<sup>-3</sup>) de benzène pendant 3 à 4 heures, le taux d'absorption, mesuré dans les 5 premières minutes après l'exposition, était compris entre 70 et 80 %. Après une heure d'exposition, le taux d'absorption diminuait : il était compris entre 20 et 60 % (Srbova *et al.* 1950). Des données chez le travailleur indiquent que le benzène est également absorbé par voie cutanée (ATSDR 2007).

Du fait de sa grande lipophilie, le benzène est ensuite distribué dans l'ensemble de l'organisme et s'accumule préférentiellement dans les tissus riches en lipides (ATSDR 2007). Des niveaux importants de benzène sont ainsi observés dans les tissus adipeux et la moelle osseuse après inhalation chez l'Homme. Le benzène passe également la barrière hémato-encéphalique et peut être retrouvé dans le cerveau (Winek et Collom 1971). Il passe également la barrière placentaire et est présent dans le sang du cordon à des concentrations égales ou supérieures à celles présentes dans le sang maternel (Dowty *et al.* 1976).

La voie métabolique du benzène est similaire chez l'Homme et chez les petits rongeurs. Elle ne semble pas influencée par la voie d'absorption. Le benzène est métabolisé essentiellement dans le foie, mais aussi dans d'autres tissus où il s'est accumulé, notamment dans la moelle osseuse. Le métabolisme du benzène implique plusieurs étapes. La première étape consiste en une oxydation en époxybenzène et en oxépine de benzène (formation en équilibre). Cette étape est catalysée par le cytochrome P450 (CYP450) 2E1 (Lindstrom *et al.* 1997). Plusieurs voies sont ensuite impliquées dans le métabolisme de l'époxybenzène : la voie prédominante est un réarrangement non enzymatique conduisant à la formation de phénol (Jerina *et al.* 1968). Le phénol est ensuite oxydé, en présence de CYP450 2E1, en catéchol et en hydroquinone qui sont respectivement oxydés en 1,2 et 1,4- benzoquinone ; au niveau médullaire, cette réaction est catalysée par la myéloperoxydase (MPO) (Nebert *et al.* 2002). Le catéchol et l'hydroquinone peuvent être métabolisés *via* le CYP450 2E1 en 1,2,3-benzènetriol. L'époxybenzène peut aussi être métabolisé en acide trans, trans-muconique ou en acide S-phénylmercapturique.

Les données disponibles chez l'Homme à la suite d'une exposition par inhalation ont montré que la principale voie d'élimination du benzène non métabolisé est l'exhalation. Le benzène absorbé est également excrété par voie urinaire sous forme de phénols (phénol, catéchol, hydroquinone, trihydroxybenzène sous formes libres, sulfo-et glucuro-conjuguées), acide muconique et acide S-phénylmercapturique, ainsi que sous forme inchangée. Certains de ces métabolites urinaires, de même que le benzène urinaire, peuvent être utilisés comme biomarqueurs de l'exposition au benzène.

### 3.1.2. Toxicité aiguë

Quelques rapports de cas anciens chez l'Homme ont rapporté que l'inhalation de benzène à une concentration de 20 000 ppm (64 980 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 5 à 10 minutes était généralement fatale (Flury *et al.* 1928 ; Gerarde, 1960). Le décès constaté après une exposition au benzène est souvent attribué à une asphyxie, à un arrêt respiratoire ou à une dépression du système nerveux central. Dans les formes légères d'intoxication, une excitation puis des troubles de la parole, des céphalées, des sensations vertigineuses, une insomnie, des nausées, des paresthésies des mains et des pieds et de la fatigue sont rapportés. Ces symptômes sont généralement observés pour des concentrations comprises entre 300 et 3 000 ppm (975 et 9 750 mg.m<sup>-3</sup>) (Cronin, 1924 ; Flury, 1928 ; Midzenski *et al.* 1992).

### 3.1.3. Irritation

Des concentrations élevées de benzène dans l'air entraînent une irritation des muqueuses des yeux, du nez, et du tractus respiratoire (ATSDR 2007). Le benzène liquide est irritant pour la peau en cas de contact prolongé ou répété. Dans l'étude de Yin *et al.* (1987), 300 travailleurs exposés pendant plus d'un an à 33 ppm de benzène (10,2 mg.m<sup>-3</sup>) pour les hommes et 59 ppm (188 mg.m<sup>-3</sup>) pour les femmes, se plaignaient d'une sensation d'irritation oculaire.

### 3.1.4. Toxicité subchronique et chronique

#### ▪ Effets hématologiques

De nombreuses études épidémiologiques menées chez des travailleurs exposés à différentes concentrations de benzène à moyen ou à long terme ont mis en évidence un certain nombre d'effets hématologiques. L'atteinte de la moelle osseuse est un des premiers signes de la toxicité chronique du benzène. La plupart des effets sanguins (thrombocytopenie, granulopénie, lymphopénie, anémie, pancytopenie, et leucémie) ont été associés à des expositions par inhalation.

L'anémie aplasique est l'un des effets les plus sévères induit par l'inhalation de benzène. Elle se produit lorsque la fonction de la moelle osseuse est altérée et que la maturation des cellules souches est affectée. L'anémie aplasique peut évoluer vers un syndrome myélodysplasique puis vers une leucémie (Aksoy, 1980). La présence d'anomalies chromosomiques serait associée à la survenue d'un syndrome myéloprolifératif, au passage d'une anémie aplasique vers le syndrome myélodysplasique et au développement d'une leucémie.

#### ▪ Effets immunologiques

L'exposition au benzène altère l'immunité humorale et cellulaire (CIRC 2018). Dans un premier temps, il a été montré que le benzène altère l'immunité humorale en induisant des changements dans les concentrations sanguines d'immunoglobulines. Une réduction des immunoglobulines IgG et IgA a été observée dans plusieurs études récentes. D'autre part, le benzène altère l'immunité cellulaire, (ATSDR 2007). Des cas de lymphopénie ont été rapportés dans une série d'études effectuées chez les travailleurs exposés au benzène dans différentes industries.

#### ▪ Effets respiratoires

Les résultats des études sur les effets respiratoires du benzène sont équivoques. Certaines études ont mis en évidence des associations positives entre exposition au benzène et diminution de la fonction respiratoire notamment chez les enfants (Wichmann *et al.* 2009; Martins *et al.* 2012 ; Morales *et al.* 2015; Charpin *et al.* 2009; Zhou *et al.* 2013 d'après Santé Canada 2023) alors que d'autres n'ont mis en évidence aucune association entre l'exposition au benzène et la santé respiratoire des enfants (Aguilera *et al.* 2013, Ferrero *et al.* 2017). Récemment, Liu *et al.* ont réalisé une méta-analyse de 15 études épidémiologiques sur le lien entre l'exposition au benzène dans l'air intérieur et extérieur et la survenue de symptômes respiratoires (Liu *et al.* 2022). Cette étude rapport un méta-risque relatif de 1,08 (IC<sub>95%</sub> : 1,02-1,14) pour une augmentation de 1 µg.m<sup>-3</sup> de la concentration atmosphérique de benzène.

### 3.1.5. Reprotoxicité et toxicité sur le développement

Les études menées en milieu professionnel suggèrent que le benzène induit une diminution de la fertilité féminine. Des études ont en particulier mis en évidence des perturbations du cycle menstruel chez des femmes exposées professionnellement au benzène.

Certaines études rapportent également une diminution de la fertilité masculine en fonction de la durée d'exposition au benzène (décroissance significative du nombre des spermatozoïdes

et de leur mobilité, augmentation significative des pourcentages de spermatozoïdes morphologiquement anormaux et fragmentation de l'ADN spermatique) (ATSDR 2015).

Des études indiquent une association significative entre l'exposition maternelle au benzène et la survenue de naissances prématurées (Wilhelm *et al.* 2011, Estarlich *et al.* 2016, Dos Santos *et al.* 2019) et la réduction du poids à la naissance (Zahran *et al.* 2012). Il n'a pas été rapporté d'association entre l'exposition environnementale *in utero* au benzène et la survenue d'anomalies congénitales (Vincetti *et al.* 2016, Janitz *et al.* 2018), des effets cognitifs ou le développement psychomoteur de l'enfant à 15 mois (Lertxundi *et al.* 2015).

Chez l'animal, des effets embryotoxiques et fœtotoxiques, comme la diminution du poids du corps et des organes fœtaux, ont été observés dans des études dans lesquelles les femelles gestantes ont été exposées par inhalation pendant la gestation. Des altérations de l'hématopoïèse ont également été observées chez le fœtus et la descendance de souris gestantes exposées à de faibles concentrations en benzène ( $\leq 20$  ppm) (Keller et Snyder 1986, 1988). Aucune étude ne démontre que le benzène est tératogène, même à des concentrations induisant une toxicité maternelle et fœtale.

### 3.1.6. Génotoxicité

Le benzène présente les principales caractéristiques des agents cancérigènes. En particulier, il existe des preuves solides, y compris chez l'Homme, que le benzène est métaboliquement activé en métabolites électrophiles, qu'il induit un stress oxydatif et des dommages oxydatifs de l'ADN, qu'il est génotoxique, immunosuppresseur et provoque une hématotoxicité (CIRC 2018). De plus, il existe des preuves provenant des études expérimentales que le benzène altère la réparation de l'ADN occasionnant une instabilité génomique en inhibant la topo-isomérase II qui est impliquée dans la réplication de l'ADN. Les métabolites du benzène, en particulier la 1,4-benzoquinone et l'hydroquinone inhibent directement la topo-isomérase II dans les études *in vitro* sur cellules humaines et chez la souris.

Dans les études chez le travailleur, le benzène a induit des lésions oxydatives à l'ADN, des cassures simples et doubles brins de l'ADN, des duplications de gènes, des aberrations chromosomiques et des micronoyaux. Les changements cytogénétiques spécifiques induits comprennent l'aneuploïdie, des translocations et divers autres changements structurels des chromosomes. Ces conclusions, basées sur les études épidémiologiques, sont largement confirmées par les études *in vitro* et *in vivo*. Après exposition au benzène, il a été montré la formation d'adduits à l'ADN dans la moelle osseuse des animaux exposés, d'aberrations chromosomiques et de micronoyaux. De même, après traitement de cellules humaines *in vitro*, le benzène ou ses métabolites induisent des adduits et des lésions à l'ADN, ainsi que des aberrations chromosomiques (CIRC 2018).

Les données disponibles montrent que ce sont les métabolites du benzène qui conduisent aux effets génotoxiques. Il est possible que chaque métabolite produise ses propres effets, ce qui expliquerait les différences observées dans les résultats des différents tests pratiqués (Anses 2014).

### 3.1.7. Cancérogénicité

Le benzène est classé comme agent cancérigène pour l'Homme (groupe 1) par le CIRC depuis 1979, sur la base d'indications suffisantes chez l'Homme et l'animal selon lesquelles il provoque des leucémies. Cette évaluation a été confirmée spécifiquement pour la leucémie

aiguë myéloïde (LAM) et/ou les leucémies aiguës non lymphoïdes (LANL) chez l'adulte dans les monographies du CIRC publiées en 2012 puis en 2018<sup>1</sup>. En 2012, le CIRC a également conclu qu'il existait des associations positives avec les risques de leucémie lymphoïde aiguë (LLA), de leucémie lymphoïde chronique (LLC), de myélome multiple (MM) et de lymphome non hodgkinien (LNH)<sup>2</sup>. De plus, le CIRC a conclu en 2018 qu'il existait des associations positives avec les risques de leucémie myéloïde chronique (LMC), de cancer du poumon et de LAM chez l'enfant.

La grande majorité des études disponibles ont été menées en milieu professionnel. Les premières études de cohorte professionnelle conduites chez des travailleurs de l'industrie du caoutchouc et des travailleurs de l'industrie pétrolière ont mis en évidence des excès de la mortalité par leucémies ou d'autres affections malignes des tissus lymphatiques et hématopoïétiques (Rinsky *et al.* 2002, Glass *et al.* 2003, Richardson, 2008, Hayes *et al.* 1997)

Les études les plus récentes confirment les excès de risque de mortalité mis en évidence précédemment, en particulier pour la LAM et les LANL (Stenejhem *et al.* 2015, Rhomberg *et al.* 2016, Linet *et al.* 2019). Ces études ont permis d'affiner l'évaluation de l'exposition au benzène et rapportent des résultats positifs pour des niveaux d'exposition relativement bas comparativement aux précédentes études.

Récemment, deux méta-analyses et méta-régressions portant sur le risque de LAM associé à l'exposition professionnelle au benzène ont été conduites (CIRC 2018 ; Scholten *et al.* 2022).

Treize études portant sur l'incidence et/ou la mortalité par LAM chez le travailleur ont été incluses dans la méta-analyse publiée dans la dernière monographie du CIRC (CIRC 2018). Un méta-RR statistiquement significatif de 1,54 (IC<sub>95%</sub> : 1,16-2,05) a été obtenu. Une analyse de méta-régression réalisée à partir de 6 études de cohortes professionnelles montre que la relation entre l'exposition au benzène et le logarithme du RR est bien décrite par un modèle linéaire. La pente était modérément sensible à l'inclusion dans le modèle d'une étude de cohorte portant sur les travailleurs du secteur du caoutchouc chloré, qui présentait les estimations d'exposition les plus élevées.

L'étude de Schloten *et al.* (2022) avait pour objectif d'évaluer la relation dose-réponse pour le risque de LAM en ajustant des modèles de méta-régression bayésiens linéaires et basés sur des splines (Schloten *et al.* 2022). Le modèle de méta-régression linéaire avec constante permettait de mieux prédire les risques de LAM après validation croisée.

Chez l'enfant, les données sur les leucémies s'appuient, en général, sur des études utilisant l'exposition au trafic routier comme indicateur de l'exposition au benzène. Deux méta-analyses récentes ont fourni des résultats différents. Filippini *et al.* ont étudié pour la première fois la forme de la relation entre la densité du trafic routier ou les expositions aux polluants atmosphériques (benzène, NO<sub>2</sub>) et le risque de leucémie infantile (Filippini *et al.* 2019). Pour le benzène, il n'a pas été observé de seuil d'exposition au benzène, en particulier pour la LAM. L'association du benzène était nettement plus forte avec la LAM qu'avec la LLA. La méta-analyse de Gong *et al.* (2019) ne montre pas d'association entre une exposition « faible » ou « forte » au benzène et le risque de leucémies infantiles. Une association non significative entre une exposition modérée au benzène et le risque de leucémie infantile est rapportée. Les

---

<sup>1</sup> Le CIRC précise en 2018 que les LANL sont incluses dans les LAM en raison de changements de classifications (OMS 2017)

<sup>2</sup> Le CIRC précise en 2018 que les LLA, LLC et MM sont inclus dans les LNH (OMS 2017)

niveaux d'exposition correspondant aux trois classes d'exposition « faible, modérée, forte » ne sont pas disponibles dans l'étude (Gong *et al.* 2019).

### 3.1.8. Populations sensibles

Plusieurs types de populations peuvent être considérés comme sensibles au benzène. Les paramètres pouvant modifier la sensibilité de la population vis-à-vis du benzène sont le patrimoine génétique, l'âge, la santé et le statut nutritionnel. La variabilité de la susceptibilité humaine face au benzène est principalement due au polymorphisme génétique associé au métabolisme (Anses 2014).

Chez la souris, l'éthanol peut également augmenter la sévérité de l'anémie, de la lymphopénie et de la réduction cellulaire de la moelle osseuse induite par le benzène et peut produire une augmentation transitoire des érythroblastes du sang périphérique ainsi que des morphologies cellulaires atypiques (Baarson *et al.* 1982).

Des différences de susceptibilité aux effets toxiques du benzène en fonction du sexe ont été mises en évidence chez les animaux, mais pas dans les études menées chez les travailleurs (Kenyon *et al.* 1998 ; Brown *et al.* 1998).

Les jeunes enfants devraient présenter une susceptibilité plus grande par rapport aux adultes face à l'inhalation de benzène car le débit respiratoire ajusté sur le poids corporel, ainsi que le pourcentage d'absorption sont plus importants chez les jeunes enfants que chez les adultes. Cependant, les études disponibles chez l'Homme et chez l'animal n'ont pas montré de susceptibilité en fonction de l'âge.

## 3.2. Proposition de VTR court terme par voie respiratoire

### 3.2.1. Choix de l'effet critique

De nombreuses études animales ont montré que les effets hématologiques sont les effets les mieux documentés suite à une exposition court terme au benzène mais également suite à des expositions à moyen ou à long terme (lymphocytopenie, leucopenie, anémie, diminution du nombre de cellules souches hématopoïétiques...). Il s'agit des effets survenant aux plus faibles doses. Ces altérations sont également observées chez l'Homme dans des études épidémiologiques (à moyen et long terme).

**Ainsi, le CES retient les effets hématologiques comme effet critique.**

### 3.2.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des **effets non cancérogènes**, il est généralement considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, **le CES VSR considère que l'effet hématologique lié à une exposition court terme résulte d'un mécanisme à seuil de dose.**

### 3.2.3. Analyse des VTR existantes

Deux VTR court terme par voie respiratoire sont disponibles : celle de l'ATSDR de 2007 à  $29 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et celle de l'OEHHA de 2014 à  $27 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Dans les deux cas, l'effet critique retenu est un effet hématotoxique observé chez la souris.

Le CES n'a pas retenu la VTR de l'OEHHA. Il a été considéré que l'effet critique retenu par l'OEHHA basé sur une diminution significative des précurseurs érythroïdes chez les nouveaux nés de 2 jours, sans modification ni du nombre du total des érythrocytes nucléés circulants chez les fœtus, ni des érythrocytes nucléés polychromatophiles chez les nouveau-nés à 5 ppm ( $16 \text{ mg.m}^{-3}$ ) présentait des limites. Des ajustements temporels et allométriques ont été réalisés pour aboutir à une  $\text{LOAEC}_{\text{ADJ HEC}}^3$  (Human Equivalent Concentration). De plus, les facteurs d'incertitude appliqués par l'OEHHA à la  $\text{LOAEC}_{\text{ADJ HEC}}$  diffèrent fortement des valeurs recommandées par l'Anses dans ce cas de figure, à savoir un facteur inter-espèces de 2 pour l'incertitude résiduelle sur la composante cinétique ( $\text{FI}_{\text{A-TK}}$ ) ; un facteur inter-espèce par défaut de  $\sqrt{10}$  pour la composante dynamique ( $\text{FI}_{\text{A-TD}}$ ) ; un facteur intra-espèce par défaut de 10 pour la composante cinétique ( $\text{FI}_{\text{H-TK}}$ ) (l'OEHHA estime qu'un certain nombre d'études de toxicocinétique et d'études sur l'association entre les polymorphismes génétiques des enzymes de métabolisation et l'intoxication chronique au benzène suggèrent que la variation toxicocinétique chez les adultes peut être prise en compte par un facteur de 10), un facteur intra-espèce par défaut de  $\sqrt{10}$  pour la composante dynamique ( $\text{FI}_{\text{D}}$ ), un facteur de  $\sqrt{10}$  pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC<sup>4</sup> ( $\text{FI}_{\text{L}}$ ).

L'étude clé retenue par l'ATSDR, considérant les effets persistants sur les précurseurs granulopoïétiques chez les souris adultes exposées *in utero*, est de bonne qualité. La démarche de construction de la VTR est très bien décrite et conforme aux recommandations de l'Anses relatives à la méthode de construction de VTR (Anses, à paraître). L'ATSDR a appliqué un facteur d'incertitude total de 300 à la  $\text{LOAEC}_{\text{ADJHEC}}$  : un facteur 3 pour tenir compte de la variabilité inter-espèces ( $\text{FI}_{\text{A}}$ ), de 10 pour la variabilité intra-espèces ( $\text{FI}_{\text{H}}$ ) et de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC ( $\text{FI}_{\text{L}}$ ).

**Le CES retient la VTR court terme par voie respiratoire de l'ATSDR de  $29 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$  jugeant celle-ci de bonne qualité, bien que les facteurs d'incertitude appliqués diffèrent des valeurs recommandées par l'Anses. Cependant, l'application des facteurs d'incertitude recommandés par l'Anses aboutirait à un facteur d'incertitude global identique à celui de l'ATSDR.**

Le **niveau de confiance global** pour cette VTR est estimé à **moyen**, en se basant sur les quatre critères suivants : la nature et la qualité des données (fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (fort), le choix de l'étude clé (fort) et le choix de la dose critique (faible).

### 3.3. Proposition de VTR moyen terme par voie respiratoire

#### 3.3.1. Choix de l'effet critique

De nombreuses études animales (expositions court, moyen, et long termes) ont montré que les effets hématologiques sont ceux qui sont les mieux documentés suite à une exposition à moyen terme au benzène, également suite à des expositions à court ou long terme (lymphocytopenie, leucopenie, anémie, diminution du nombre de cellules souches hématopoïétiques...). Il s'agit des effets survenant aux plus faibles doses. Ces altérations sont également observées chez l'Homme par des études épidémiologiques à moyen terme et long terme.

---

3 Lowest Observed Adverse Effect Concentration (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

4 No Observed Adverse Effect Concentration (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)

**Ainsi, le CES retient les effets hématologiques comme effet critique.**

### 3.3.2.Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des **effets non cancérrogènes**, il est généralement considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, **le CES VSR considère que les effets hématologiques liées à une exposition moyen terme résulte d'un mécanisme à seuil de dose.**

### 3.3.3.Analyse des VTR existantes

Une VTR moyen terme par voie respiratoire est disponible, celle de l'ATSDR de 2007 à  $19 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Rosenthal et Snyder de 1987 chez les souris mâles. Celles-ci ont été exposées par inhalation à 32,5 ; 97,2 et 325  $\text{mg.m}^{-3}$  de benzène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 20 jours. L'ATSDR a proposé une LOAEC à 32,5  $\text{mg.m}^{-3}$  pour un retard dans l'alloréactivité *in vitro* des lymphocytes provenant de la rate des souris exposées (même type d'effet critique retenu que pour la VTR court terme). Des ajustements temporels et allométriques ont été réalisés pour aboutir à une  $\text{LOAEC}_{\text{ADJ HEC}}$  de 5,8  $\text{mg.m}^{-3}$ . Un facteur d'incertitude total de 300 a été appliqué à cette  $\text{LOAEC}_{\text{HEC}}$  : un  $\text{FI}_{\text{H-TD}}$  de 3 pour tenir compte des différences de toxicodynamie entre l'animal et l'Homme, les différences de toxicocinétiques étant prises en compte par l'ajustement allométrique, un  $\text{FI}_{\text{A}}$  10 pour les variations intra-espèce et un  $\text{FI}_{\text{L}}$  10 pour l'utilisation d'une LOAEC.

**Le CES retient la VTR moyen terme par voie respiratoire de l'ATSDR de 2007 jugeant celle-ci de bonne qualité, bien que les facteurs d'incertitudes appliqués diffèrent des valeurs recommandées par l'Anses. Cependant, l'application de ces facteurs d'incertitude recommandés par l'Anses aboutirait à un facteur d'incertitude total identique à celui de l'ATSDR.**

*Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à moyen, en se basant sur les quatre critères suivants : la nature et la qualité des données (fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (fort), le choix de l'étude clé (fort) et le choix de la dose critique (faible).*

## 3.4. Proposition de VTR long terme par voie respiratoire

### 3.4.1.Choix de l'effet critique

Les principaux effets non cancérrogènes relevés pour l'exposition par inhalation au benzène sont les effets hématologiques, immunologiques, respiratoires et reprotoxiques. L'hématotoxicité et l'immunotoxicité sont des effets bien documentés de l'exposition professionnelle au benzène et ceux survenant aux plus faibles doses. L'atteinte de la moelle osseuse est un des premiers signes de la toxicité chronique du benzène. La plupart des effets sanguins (anémie, thrombocytopénie, granulopénie, lymphopénie, pancytopenie, et leucémie) ont été associés à des expositions par inhalation.

**Ainsi, le CES retient les effets hématologiques comme effet critique.**

### 3.4.2.Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des **effets non cancérrogènes**, il est généralement considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose.

Ainsi, le CES VSR considère par défaut que les effets hématologiques résultent d'un mécanisme à seuil de dose.

### 3.4.3. Analyse des VTR existantes

Quatre VTR long terme par voie respiratoire sont disponibles : US EPA de 2003, ATSDR de 2007, OEHHA de 2014 et TCEQ de 2015. Ces quatre VTR ont été élaborées à partir d'études épidémiologiques en milieu professionnel, en considérant le même effet critique : la diminution du nombre de lymphocytes.

Les VTR de l'US EPA de 2003 et de la TCEQ de 2015 ont été élaborées à partir de l'étude de Rothman *et al.* de 1996 tandis que les VTR de l'ATSDR de 2007 et de l'OEHHA de 2014 ont été élaborées à partir de Lan *et al.* de 2004. Ces quatre VTR sont fondées sur l'emploi d'une BMCL<sup>5</sup> prenant en compte l'ensemble de la relation dose-réponse.

Les deux études, celle de Lan *et al.* de 2004 et celle de Rothman *et al.* de 1996, sont de qualité égale. Les avantages que présente l'étude de Lan *et al.* sont les suivants : elle a été menée sur un nombre plus important d'individus, soit 240 sujets exposés contre 44 dans l'étude de Rothman *et al.* de 1996. De plus, 3 groupes d'exposition ont été constitués (< 1 ppm, de 1 à < 10 ppm et ≥ 10 ppm (< 3,19 mg.m<sup>-3</sup>, de 3,19 à 31,9 mg.m<sup>-3</sup> et ≥ 31,9 mg.m<sup>-3</sup>). Enfin les concentrations d'exposition au benzène sont plus faibles dans l'étude de Lan *et al.*. Ainsi, l'étude de Lan *et al.* de 2004 apparaît plus adaptée pour évaluer la relation dose-réponse du benzène et pour proposer une VTR long terme.

La principale différence entre les valeurs de l'ATSDR et de l'OEHHA, qui s'appuient toutes les deux sur l'étude de Lan *et al.*, est liée au choix de la benchmark response ou BMR (0,25sd<sup>6</sup> pour l'ATSDR vs. 0,5sd pour l'OEHHA) et des facteurs d'incertitude appliqués conduisant l'OEHHA à retenir un facteur d'incertitude global 20 fois supérieur à celui de l'ATSDR.

Le fait de retenir une BMR à 0,25sd est justifié par l'ATSDR par le fait que la BMCL<sub>0,25sd</sub> en résultant (0,1 ppm) est inférieure à la LOAEC fournie dans l'étude de Lan *et al.* de 2014. Le choix d'une BMR à 0,5sd n'est pas justifié par l'OEHHA. La BMCL<sub>0,5sd</sub> calculée à partir de cette BMR est proche de la LOAEC de l'étude (0,476 ppm vs 0,54 ppm – 1,5 mg.m<sup>-3</sup> vs 1,7 mg.m<sup>-3</sup>).

Concernant le choix des facteurs d'incertitude, l'OEHHA considère un facteur intra-espèce (FI<sub>H</sub>) de 60, considérant le polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme du benzène et la toxicocinétique du benzène chez les nourrissons et les enfants, et un facteur de 3,16 ( $\sqrt{10}$ ) pour tenir compte du fait que la durée d'exposition n'est que de 6,1 an en moyenne (≤ 12 % de l'espérance de vie) (FI<sub>S</sub>). L'ATSDR considère uniquement un FI<sub>H</sub> de 10. L'ATSDR n'a pas appliqué de FIS considérant que sa VTR est applicable pour des durées d'exposition supérieures à 1 an.

Le CES estime que la construction de la VTR par l'ATSDR, et notamment la justification du choix de la BMR et l'application des facteurs d'incertitude, est en adéquation avec les principes de l'Anses (Anses, à paraître), contrairement aux choix de facteurs d'incertitude inter-espèces et intra-espèce de l'OEHHA.

**Ainsi, le CES retient la VTR de l'ATSDR comme VTR long terme par voie respiratoire (ATSDR 2007).**

<sup>5</sup> Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la Benchmark concentration (BMC)

<sup>6</sup> Benchmark réponse (BMR) de 0,25 ou 0,5 écart-type.

**Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à moyen-fort, en se basant sur les quatre critères suivants : la nature et la qualité des données (fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (fort), le choix de l'étude clé (fort), choix de la dose critique (fort), les ajustements et choix des facteurs d'incertitudes par défaut (faible).**

### **3.5. Elaboration de VTR cancérigène par voie respiratoire**

#### **3.5.1. Choix de l'effet critique**

Le benzène est classé dans le groupe 1 par le CIRC (cancérigène avéré pour l'Homme) (CIRC, 1979, 1982, 2012, 2018). Cette classification s'appuie sur un niveau de preuve suffisant de la cancérigénicité du benzène chez l'Homme. Il existe une relation causale entre l'exposition au benzène et l'apparition de LANL, en particulier la LAM chez l'adulte.

Pour les autres cancers hématologiques (LNH, LLC, MM, LMC et LAM chez l'enfant) et le cancer du poumon, bien que des associations positives soient rapportées, le CIRC a estimé que le niveau de preuve d'une association causale avec l'exposition au benzène était limité.

**Ainsi, le CES retient la leucémie myéloïde aiguë comme effet critique.**

#### **3.5.2. Choix de l'hypothèse de construction**

Les mécanismes d'action cancérigène du benzène et les relations dose-réponse associées à ces mécanismes sont complexes et ne sont pas entièrement élucidés. Ce mécanisme d'action repose généralement sur une relation dose-réponse linéaire, bien que la toxicocinétique et la forme de la relation dose-réponse aux faibles concentrations environnementales soit encore mal connue.

Plusieurs organismes font une hypothèse de construction en considérant une absence de seuil de concentration, en deçà duquel il n'y aurait pas de risque d'effet cancérigène (US EPA 2003, Anses 2014, TCEQ 2015). D'autres organismes et auteurs considèrent que la cancérigénicité du benzène résulte de modes d'action pour lesquels un seuil existe et font l'hypothèse, pour la construction de valeurs limites d'exposition professionnelle, qu'il existe un seuil de concentration en dessous duquel le risque de cancer lié au benzène serait nul (DECOS 2014, ECHA 2018, North *et al.* 2020, North *et al.* 2021). Ces organismes estiment que dans l'ensemble, les données de génotoxicité du benzène sont en faveur d'un mode d'action génotoxique indirect (par exemple, inhibition de la topoisomérase II, génération de stress oxydatif, etc.), tandis qu'il n'existe aucune preuve étayant un mode d'action génotoxique direct.

Le CES retient le fait que le benzène et ses métabolites produisent directement des effets génotoxiques. Même si le mécanisme de l'effet cancérigène du benzène n'est pas entièrement élucidé, il ne peut être exclu que la génotoxicité du benzène soit en partie liée à un mécanisme direct. L'arbre décisionnel proposé par le guide méthodologique d'élaboration et de sélection des valeurs de référence (Anses, à paraître) conduit à retenir l'hypothèse d'absence de seuil pour la dérivation d'une VTR cancérigène, quand il n'y a pas de preuve suffisante d'un seuil d'effet.

**Le CES retient l'hypothèse d'un effet cancérigène sans seuil de dose, pour l'élaboration de la VTR.**

### 3.5.3. Analyse des VTR existantes

Six VTR long terme sans seuil par voie respiratoire sont disponibles (CE 1998 ; OMS 2000 ; RiVM 2001 ; US EPA 2003 ; OEHHA 2009 ; TCEQ 2015).

L'ensemble de ces VTR sont fondées sur des études issues de cohortes investiguant la mortalité par cancer. Cinq de ces six VTR sont construites en considérant les leucémies tous types confondus. Cependant, le CES considère que les leucémies dans leur ensemble ne représentent pas une entité pathologique acceptable. En effet :

- le terme « leucémies » désigne un ensemble de maladies qui touchent des tissus hématopoïétiques et lymphatiques différents et qui n'ont pas les mêmes facteurs de risque ;
- le niveau de preuve de la cancérogénicité du benzène est différent en fonction des types de leucémie (CIRC, 2018) ; c'est pour la LAM qu'il est le plus élevé.

La VTR de la TCEQ de 2015 est construite en considérant spécifiquement la leucémie aiguë myélomonocytaire, un sous type de LAM, et en appliquant une approche par table de survie. La proposition de cette VTR s'appuie sur une étude issue de la cohorte « Pliofilm », et s'appuie sur des données de mortalité aux Etats-Unis (Crump *et al.* 1994).

Plusieurs études épidémiologiques d'envergure ont été publiées depuis la publication des VTR susmentionnées.

**Compte tenu de ces limites, le CES ne retient pas les valeurs existantes et propose de construire une VTR long terme sans seuil par voie respiratoire.**

### 3.5.4. Construction de la VTR cancérogène par voie respiratoire

- Choix de l'étude clé

Plusieurs études épidémiologiques investiguant la mortalité ou l'incidence de la LAM en milieu professionnel sont disponibles dans la littérature. Dans ces études, la variabilité des résultats dans les classes d'exposition est importante du fait du faible nombre de cas de LAM, notamment pour les expositions les plus faibles. La combinaison des résultats de plusieurs études épidémiologiques est intéressante pour accroître la robustesse et la précision dans l'estimation du risque de LAM.

Deux études ont réalisé des méta-régressions combinant les résultats des principales études épidémiologiques chez le travailleur évaluant l'association entre l'exposition professionnelle au benzène et le risque de LAM : celle du CIRC de 2018 et celles de Scholten *et al.* de 2022. L'objectif final de l'étude de Scholten *et al.* était de combiner des données de natures différentes pour estimer le risque lié à une exposition au benzène (études épidémiologiques considérant l'ensemble des leucémies ou seulement la LAM, études animales et études mécanistiques). **Seuls les données épidémiologiques concernant spécifiquement la LAM ont été prise en compte dans la suite du document.**

Les études prises en compte dans les modèles du CIRC et de Scholten *et al.* de 2022, investiguent soit l'incidence, soit la mortalité, soit la mortalité et l'incidence combinées pour la LAM et concernent les mêmes cohortes. Concernant la cohorte des travailleurs chinois CAPM+NCI, l'étude retenue par Scholten *et al.* est plus récente (Linet *et al.* 2019) que celle prise en compte par le CIRC (Hayes *et al.* 1997). L'étude de Linet *et al.* combine la mortalité et l'incidence par LAM et syndrome myélodysplasique (SMD). L'étude de Hayes *et al.* porte sur la mortalité par LANL, incluant la LAM, et par SMD cumulés. L'étude de Linet *et al.* offre

l'avantage de couvrir une période de suivi plus longue (1972-1999 vs. 1972-1987 dans l'étude de Hayes *et al.* un nombre de sujets plus important (110 631 vs. 74 828 dans l'étude de Hayes *et al.*) et d'être plus précise quant à l'évaluation des expositions professionnelles au benzène, en utilisant un modèle bayésien hiérarchique calibré, à partir des mesures historiques d'exposition au benzène et de documents industriels décrivant les tâches et les procédés.

Le modèle mathématique pris en compte par le CIRC est un modèle linéaire avec constante (« intercept », ordonnée à l'origine) tandis que Scholten *et al.* (2022) considèrent plusieurs modèles : modèle linéaire avec constante, modèle linéaire sans constante, modèle linéaire avec constante et ordonnée à l'origine soustraite, modèle linéaire avec constante et interpolation, modèle spline avec constante et modèle spline sans constante. La valeur de la constante peut refléter le bruit de fond environnemental ou des incertitudes sur les données d'entrée (erreur de mesure de l'exposition, facteurs de confusion non contrôlés). L'utilisation d'un modèle avec constante implique que le risque prédit pour une exposition nulle est non nul, ce qui présente une limite pour la dérivation de VTR.

Parmi les modèles proposés par Scholten *et al.* le CES estime que le modèle linéaire avec constante et ordonnée à l'origine soustraite est à privilégier pour la dérivation de VTR. En effet, le modèle linéaire avec constante est le modèle qui s'ajuste le mieux aux données et qui prédit le mieux l'augmentation du risque par unité d'augmentation de l'exposition. Le fait de soustraire l'ordonnée à l'origine permet d'avoir un risque prédit nul pour une concentration d'exposition nulle.

**Le CES retient l'étude de Scholten *et al.* de 2022 comme étude clé. Parmi les modèles proposés, le CES retient le modèle linéaire avec constante et ordonnée à l'origine soustraite pour dériver l'excès de risque unitaire (ERU).**

- Construction de l'ERU

Un ERU correspond à l'excès de risque d'apparition d'un effet néfaste sur la santé pour des individus exposés durant leur vie (entière ou professionnelle) à une unité de concentration d'exposition par rapport à des individus non exposés. L'ERU est calculé à partir de l'excès de risque vie entière (ELR, *Excess Lifetime Risk*). Il correspond à la pente obtenue par extrapolation linéaire à l'origine de la courbe représentant l'ELR quand les concentrations dans l'étude épidémiologique sont plus élevées que les concentrations présentes dans l'environnement.

- *Approche retenue*

Deux approches sont classiquement utilisées pour exprimer l'ELR en fonction de différents niveaux d'exposition. Ces approches peuvent s'appliquer en utilisant les fonctions concentration-risque rapportées dans l'étude épidémiologique clé :

- une approche dite simple qui utilise la probabilité P de survenue de l'effet critique dans une population non exposée,
- une approche par risque cumulatif reposant sur l'utilisation de table de survie ou d'incidence qui consiste à soustraire le risque cumulé de l'effet critique vie entière de la population non exposée à celui de la population exposée.

Par construction, l'ELR obtenu avec l'approche par table de survie est considéré plus précis que celui obtenu par l'approche dite simple. En effet, les tables de survie permettent le calcul de probabilités conditionnelles à la survie d'une tranche d'âge à l'autre, prenant ainsi en

compte l'existence de potentiels risques compétitifs<sup>7</sup>, différents de l'évènement de santé d'intérêt, et ceci tout au long de la vie, i.e. les risques liés à d'autres maladies ou causes de décès que celle d'intérêt. L'approche par table de survie est à privilégier quand les données nécessaires (incidence ou mortalité par classes d'âge en France pour l'effet critique) sont disponibles. **Ainsi, le CES retient l'approche par table de survie.**

Plusieurs hypothèses doivent être faites pour soutenir l'utilisation d'une fonction concentration-risque pour le calcul d'un ELR. Il faut tout d'abord s'assurer que cette fonction et le risque qui lui est associé sont applicables tout au long de la vie – ou en tout cas, aux âges considérés dans les approches dites simple ou par risque cumulatif. Ensuite, la fonction issue de l'étude épidémiologique doit être considérée applicable à la population ciblée par le calcul de l'ELR.

Dans les études chez l'Homme, l'observation directe du risque vie entière est rare. Néanmoins, des analyses épidémiologiques du risque de maladie sur des périodes de temps plus courtes peuvent être utilisées pour calculer le risque vie entière sous certaines hypothèses :

1. la relation exposition-risque (maladie ou décès) est applicable aux différents âges (s'il n'existe pas suffisamment de données épidémiologiques pour fournir des relations exposition-risque spécifiques selon l'âge, des données empiriques peuvent être utilisées et aucune hypothèse n'est alors nécessaire) ;
2. la relation exposition-risque (maladie ou décès) observée dans l'étude épidémiologique est supposée s'appliquer à la population cible.

L'approche par table de survie comprend plusieurs étapes calculatoires successives, permettant d'estimer R0 et RX entrant dans le calcul de l'ELR :

- 1) R0 représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'effet critique dans une population non exposée – c'est le risque de fond vie entière. La vie entière correspond ici à l'amplitude des tranches d'âge considérée dans la table de survie (de <1 à 84 ans). Le calcul de R0 nécessite deux types de données primaires dans la population non exposée, qui doivent être disponibles par tranches d'âge : la probabilité de décès toutes causes confondues des individus et la probabilité de survenue de l'effet critique, ici les LAM ;
- 2) RX représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'effet critique dans une population exposée. En plus des données exploitées et valeurs calculées pour R0, le calcul de RX utilise le risque rapporté dans une étude épidémiologique reliant un niveau d'exposition et l'effet critique (i.e. une fonction concentration-risque). L'exposition peut être considérée comme moyenne ou cumulée ;
- 3) L'ELR se calcule sous la forme d'un extra-risque :  $ELR = (RX-R0)/(1-R0)$

D'après Santé publique France, le nombre de nouveaux cas de leucémies aiguës myéloïdes estimé en 2018 était de 3 428, ce qui correspond à un taux d'incidence standardisé de 3,1 pour 100 000 personnes années chez l'homme et de 2,3 chez la femme (SPF 2020). Hormis de rares sous-types, les LAM sont des hémopathies de pronostic défavorable avec une survie

---

<sup>7</sup> Un risque compétitif est la survenue d'une situation ou d'un évènement (autre que celle ou celui d'intérêt) impactant fondamentalement la probabilité d'occurrence de l'évènement de santé d'intérêt (= effet critique). Dans ce cas précis, c'est le décès – quelle qu'en soit la cause – qui est considéré comme risque compétitif.

nette standardisée estimée à 50 % à 1 an et à 27 % à 5 ans. Les estimations de la survie observée sont très proches de celles de la survie nette, ce qui reflète le caractère agressif de la maladie : les patients décèdent avant tout de leur LAM. Il existe une forte disparité de la survie nette à 5 ans selon l'âge au diagnostic : de 69 % à 30 ans à 6 % à 80 ans. De 1990 à 2015, il a été constaté une amélioration régulière de la survie nette standardisée (de 1,5 à 10 ans), l'amélioration étant plus marquée chez les personnes les plus jeunes (SPF, 2020).

Bien que la méta-régression de Scholten *et al.* (2022) combine des études de mortalité et d'incidence, celles intégrant le plus grand nombre de sujets sont des études de mortalité.

**Au regard de l'effet critique retenu (LAM), le CES retient l'approche par table de survie dédiée à l'utilisation des données de mortalité qui permet l'utilisation d'une table de survie associée à des données de mortalité toutes causes et des données de mortalité pour l'effet critique.**

○ *Collecte des données de santé pour le risque de fond vie entière*

Le calcul de l'excès de risque vie entière (ELR) consiste à projeter une fonction concentration-risque sélectionnée dans la littérature épidémiologique sur le risque de fond de l'évènement de santé dans la population cible, noté  $R_0$  pour l'approche par table de survie. La population cible est la population française (métropole et départements et régions d'outre-mer).

Les codes CIM retenus pour les pathologies étudiées sont les suivants :

- mortalité toute cause : code A00-Y89 de la CIM10,
- mortalité par LAM : code C92 de la CIM10

Les effectifs de décès et les taux bruts de mortalité en France toutes causes et liés à l'effet critique (item C92) dans une population non exposée ont été collectés pour les hommes et les femmes.

Les données  $R_0$  sont des taux de mortalité d'une pathologie en France. Il s'agit de taux bruts par classe d'âge de <1 an à 84 ans, homme et femme, pour les années 2015, 2016, 2017. Ces taux ont été collectés auprès du Centre épidémiologique sur les causes médicales de décès (CépiDC - Inserm), propriétaire des données.

Afin d'utiliser ces données dans la table de survie, les données de mortalité (CépiDC - Inserm) pour les années 2015, 2016 et 2017 ont été moyennées et pondérées sur les effectifs des hommes et des femmes (effectifs pour la France et pour chaque classe d'âge).

○ *Calcul de l'excès de risque vie entière (ELR) par la table de survie :*

L'ELR se calcule sous la forme d'un extra-risque et nécessite au préalable une phase calculatoire grâce à la table de survie. La table de survie est disponible en Annexe 5 du rapport.

L'estimation du risque est réalisée en utilisant l'équation du modèle linéaire avec constante et ordonnée à l'origine soustraite présenté dans l'étude de Scholten *et al.* de 2022.

Dans le cas de l'utilisation de données épidémiologiques pour des données cancers et en accord avec les lignes directrices de l'US EPA (US EPA, 2005), l'excès de risque vie entière (ELR) a été fixé à 1% pour fixer le point de départ de l'extrapolation linéaire à l'origine (PoD).

Le risque est calculé à l'aide d'une table de survie pour une exposition continue au benzène jusqu'à l'âge de 84 ans. L'exposition observée dans l'étude épidémiologique est convertie en une exposition continue vie entière, en multipliant l'exposition professionnelle par un facteur prenant en compte le nombre de jours d'exposition par année (365/240 jours) et la différence

de quantité d'air inhalé par jour entre les travailleurs et la population générale (20/10 m<sup>3</sup>). Le PoD a été calculé en considérant la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient de régression ( $\beta_{95\%} = 0,0037$ ) en accord avec les lignes directrices de l'US EPA et les pratiques de l'Anses.

L'ERU exprimé en (ppm)<sup>-1</sup> est ensuite converti en (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup> en utilisant le facteur de conversion suivant 1 ppm de benzène est égal à 3190 µg.m<sup>-3</sup> à 25°C.

Tableau 1 : PoD, ERU et concentrations associées à différents niveaux de risque

PoD <sup>1</sup>	ERU <sup>2</sup>	Concentrations pour différents niveaux de risque
2 ppm	0,005 (ppm) <sup>-1</sup>	10 <sup>-4</sup> : 0,02 ppm 10 <sup>-5</sup> : 0,002 ppm 10 <sup>-6</sup> : 0,0002 ppm
6 380 µg.m <sup>-3</sup>	1,6.10 <sup>-6</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>	10 <sup>-4</sup> : 60 µg.m <sup>-3</sup> 10 <sup>-5</sup> : 6 µg.m <sup>-3</sup> 10 <sup>-6</sup> : 0,6 µg.m <sup>-3</sup>

<sup>1</sup>PoD : calculé avec la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient  $\beta$  de la droite de régression ; <sup>2</sup>ERU = 0,01/PoD

**Le niveau de confiance global pour cette VTR cancérigène est estimé à moyen-fort**, en se basant sur les quatre critères suivants : la nature et la qualité des données (moyen), le choix de l'effet critique et le mode d'action (fort), le choix de l'étude clé (fort) et le choix de la dose critique (moyen).

### 3.6. Conclusion du CES

Quatre VTR par voie respiratoire ont été proposées pour le benzène (Tableau 2) :

- une VTR court terme à seuil sur la base du MRL proposé par l'ATSDR en 2007 avec un niveau de confiance moyen ;
- une VTR moyen terme sur la base du MRL proposé par l'ATSDR en 2007 avec un niveau de confiance moyen ;
- une VTR long terme sur la base du MRL proposé par l'ATSDR en 2007 avec un niveau de confiance moyen-fort ;
- une VTR long terme sans seuil sur la base de la méta-régression réalisée par Scholten *et al.* de 2022 avec un niveau de confiance moyen-fort.

Tableau 2 : VTR court, moyen, long terme à seuil par voie respiratoire pour le benzène

Type de VR		Court terme	Moyen terme	Long terme
<b>VR</b>	Organisme	ATSDR	ATSDR	ATSDR
	Année	2007	2007	2007
	Nom	MRL	MRL	MRL
	Valeur	<b>29 µg.m<sup>-3</sup></b>	<b>19 µg.m<sup>-3</sup></b>	<b>9,7 µg.m<sup>-3</sup></b>
<b>Population cible</b>		Population générale	Population générale	Population générale
<b>Effet critique</b>		Diminution de la réponse proliférative des lymphocytes B (action mitogène induite par LPS), diminution des lymphocytes circulants	Retard dans l'alloréactivité <i>in vitro</i> des lymphocytes	Diminution du nombre de lymphocytes
<b>Étude clé</b>	Référence	Rozen et al. 1984	Rosenthal et Snyder 1987	Lan et al. 2004
	Population de l'étude ou espèce	Souris mâles	Souris mâles	Homme (travailleur)
	Exposition (durée, voie)	6h/j pendant 6 jours consécutifs Voie respiratoire	6h/j, 5j/sem. pendant 20 jours Voie respiratoire	En moyenne 6,1 années Voie respiratoire
<b>Point de départ (PoD)</b>		LOAEC = 33 mg.m <sup>-3</sup>	LOAEC = 32,5 mg.m <sup>-3</sup>	BMCL <sub>0,25sd</sub> = 0,33 mg.m <sup>-3</sup>
<b>Ajustement temporel</b>		LOAEC <sub>ADJ</sub> = 8,3 mg.m <sup>-3</sup>	LOAEC <sub>ADJ</sub> = 5,8 mg.m <sup>-3</sup>	BMCL <sub>0,25sd ADJ</sub> = 0,1 mg.m <sup>-3</sup>
<b>Ajustement allométrique</b>		LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 8,3 mg.m <sup>-3</sup>	LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 5,8 mg.m <sup>-3</sup>	-
<b>Facteurs d'incertitude (FI)</b>		300 FI <sub>A-TD</sub> : 3, FI <sub>H</sub> : 10, FI <sub>L</sub> : 10	300 FI <sub>A-TD</sub> : 3, FI <sub>H</sub> : 10, FI <sub>L</sub> : 10	10 FI <sub>H</sub> : 10
<b>Niveau de confiance</b>		<b>Moyen</b>	<b>Moyen</b>	<b>Moyen-fort</b>

MRL : Minimal Risk Level ; LPS : Lipopolysaccharides; FI<sub>A-TD</sub> : Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèce, FI<sub>H</sub> : Facteur d'incertitude interindividuel ; FI<sub>L</sub> : Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL.

Tableau 3 : VTR long terme sans seuil par voie respiratoire pour le benzène

<b>VR</b>	Organisme	Anses
	Année	2024
	Nom	VTR long terme sans seuil
	Valeur	<b>ERU = 1,6.10<sup>-6</sup> (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup></b> 60 µg.m <sup>-3</sup> pour un risque de 10 <sup>-4</sup> 6 µg.m <sup>-3</sup> pour un risque de 10 <sup>-5</sup> 0,6 µg.m <sup>-3</sup> pour un risque de 10 <sup>-6</sup>
<b>Population cible</b>		Population générale
<b>Effet critique</b>		Leucémie aiguë myéloïde
<b>Étude clé</b>	Référence	Scholten et al. 2022
	Espèce	Homme (travailleur)
	Exposition (voie, durée)	Voie respiratoire
<b>Construction</b>		$\ln RR_{UB95\%} = \beta_{UB95\%} \times [\text{benzène}]$ $\beta_{UB95\%}$ = borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient $\beta = 0,0037$ (sans unité) [benzène] = concentration d'exposition professionnelle au benzène (en ppm)  Table de survie avec un ajustement temporel Modèle linéaire avec constante et constante soustraite ELR de 1%
<b>Niveau de confiance</b>		<b>Moyen-Fort</b>

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les propositions de VTR construites pour le benzène et les conclusions du CES « Valeurs sanitaires de référence ».

L'Agence rappelle qu'une valeur toxicologique de référence (VTR) est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Les VTR permettent d'évaluer des effets sanitaires éventuels d'une exposition à des substances. Elles peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisée, à l'échelle populationnelle, dans un contexte d'exposition donné et aider ainsi au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent être également utilisées pour l'élaboration de valeurs guides telles que les valeurs guides de l'air intérieur (VGAI) : l'Anses a d'ailleurs mené parallèlement à cette expertise des travaux pour actualiser les VGAI du benzène proposées en 2008.

L'actualisation des connaissances sur la toxicité du benzène conduit l'Anses à recommander quatre VTR par voie respiratoire : une VTR court terme de  $29 \mu\text{g.m}^{-3}$  (durée de 1 à 14 jours), une VTR moyen terme de  $19 \mu\text{g.m}^{-3}$  (durée de 15 jours mais inférieure à un an), une VTR long terme de  $9,7 \mu\text{g.m}^{-3}$  (durée supérieure à un an), et une VTR cancérigène de  $1,6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  (durée supérieure à un an). Les VTR court terme et moyen terme ont été établies avec un niveau de confiance moyen. Les VTR long terme et cancérigène ont été établies avec un niveau de confiance moyen-fort.

Pr Benoît Vallet

#### MOTS-CLÉS

Valeur toxicologique de référence, VTR, benzène, inhalation

Toxicological reference value, TRV, benzene, inhalation

---

## **Valeurs toxicologiques de référence (VTR) externe**

**Mise à jour des VTR court, moyen et long termes par voie respiratoire pour le benzène (CAS n°71-43-2)**

---

**Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »**

**Saisine n° « 2021-MPEX-0005 »  
Saisine liée n° « 2021-MPEX-0006 »**

# **RAPPORT d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé  
« Valeurs sanitaires de référence »**

**Groupe de travail « VTR Benzène »**

**Janvier 2024**

### Citation suggérée

---

Anses. (2023). Mise à jour des valeurs toxicologiques de référence intérieur relatives au benzène (CAS n°71-43-2). (saisine 2021-MPEX-0005). Maisons-Alfort : Anses, 159 p.

### Mots clés

---

Valeur toxicologique de référence, VTR, benzène, inhalation, court terme, moyen terme, long terme, aigue, subchronique, chronique, cancer, seuil

### Key words

---

Toxicological reference value, TRV, health-based value, HBV, benzene, inhalation, respiratory, short term, long terme, acute, subchronic, chronic, cancer, threshold

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GROUPE DE TRAVAIL

---

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Alain-Claude ROUDOT - Retraité de l'Université de Bretagne Occidentale) – Compétences : Modélisation, VTR, courbe effet dose, expologie, BMD, échantillonnage

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

### RAPPORTEURS

---

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, retraitée du Centre International de Recherche sur le Cancer, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*

### COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Valeurs sanitaires de référence » – 2020-2024

#### Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

#### Vice-président

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine ; toxicologie ; IBE ; métrologie des polluants ; hygiène industrielle – Démission en mars 2023

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : physiologie animale ; électrophysiologie ; biologie cellulaire ; cardiotoxicité – A compter d'avril 2023

## Membres

M. Benoît ATGE – Médecin du Travail, Médecin Toxicologue, AHI33. – Compétences : Toxicologie, Médecine, Santé au Travail, biosurveillance, agents cytotoxiques, évaluation des expositions, contaminations surfaciques

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : toxicologie générale ; neurotoxicologie, écotoxicologie ; chimie analytique ; évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : pharmacien toxicologue ; VTR ; évaluation des risques sanitaires

Mme Céline BOTINEAU – Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA – Compétences : hygiène industrielle ; chimie ; évaluation des risques - Démission à compter du 22/11/2022

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire – Compétences : épidémiologie

M. François CLINARD – Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : pharmacien toxicologue ; épidémiologie ; évaluation des risques sanitaires – Démission en mars 2023

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Retraitée du Centre International de Recherche sur le Cancer, Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. – Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé – École de santé publique, Université de Montréal, Département de santé environnementale et santé au travail – Compétences : toxicologie ; modèle PBPK ; toxicocinétique ; nanotoxicologie ; perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris – Compétences : toxicologie médicale ; santé au travail ; santé environnementale

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain, IREC – Compétences : médecine du travail ; toxicologie professionnelle et environnementale – Démission en mars 2023

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : toxicologie ; génotoxicité ; hépatotoxicité ; toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : Épidémiologie des risques professionnels

M. Jérôme LANGRAND – Praticien hospitalier, Chef de Service du centre antipoison de Paris, AP-HP Hôpital Fernand-Widal, Centre antipoison de Paris – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie professionnelle, pathologies environnementales et professionnelles, toxines

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : toxicologie clinique ; toxicologie analytique ; immunité innée ; reprotoxicité – Démission en mars 2023

Mme Gladys MIREY – Directrice de recherche en toxicologie, Responsable de l'équipe Génotoxicité & Signalisation, INRAE UMR TOXALIM – Compétences : Toxicologie cellulaire, génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : épidémiologie ; perturbateurs endocriniens ; pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : médecine du travail ; toxicologie médicale ; IBE

Mme Magali OLIVA-LABADIE – Praticien hospitalier, Chef de Service, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire, Centre Antipoison de Nouvelle Aquitaine – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie environnementale, toxines

M. Benoît OURY – Retraité de l'INRS – Compétences : métrologie atmosphérique ; air des lieux de travail ; évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Professeur des Universités à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine – Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux - Pharmacien neurobiologiste – Compétences : neurotoxicité ; polluants environnementaux ; comportement animal ; développement cérébral ; exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie ; toxicologie expérimentale ; dermatotoxicologie

M. Antoine VILLA – Praticien hospitalier, médecin du travail, Hôpital de la Timone, Marseille – Compétences : Pathologies professionnelles, toxicologie, médecine, expologie - biosurveillance, fibres d'amiante, agents cytotoxiques

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : toxicologie

---

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Emmanuelle DURAND – Coordinatrice d'expertise. Unité d'Évaluation des risques liés à l'air – Anses

### **Contribution scientifique**

Mme Emmanuelle DURAND – Coordinatrice d'expertise. Unité d'Évaluation des risques liés à l'air – Anses

M. François POUZAUD – Coordinateur d'expertise. Unité d'Évaluation des Valeurs de référence et des Risques des Substances Chimiques - Anses

M. Matteo REDAELLI – Coordinateur d'expertise. Unité d'Évaluation des risques liés à l'air – Anses

### **Secrétariat administratif**

Mme Patricia RAHYR – Anses

## SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants</b> .....	<b>3</b>
<b>Sigles et abréviations</b> .....	<b>9</b>
Organisation de coopération et de développement économiques.....	10
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>12</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>14</b>
<b>1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise</b> .....	<b>15</b>
1.1 Contexte .....	15
1.2 Objet de la saisine .....	15
1.2.1 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	16
1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts .....	16
<b>2 Méthode</b> .....	<b>17</b>
<b>3 Informations générales</b> .....	<b>21</b>
3.1 Identification de la substance .....	21
3.2 Propriétés physico-chimiques .....	21
3.3 Classification .....	22
3.4 Sources et utilisations .....	23
<b>4 Profil toxicologique</b> .....	<b>25</b>
4.1 Toxicocinétique.....	25
4.1.1 Absorption .....	25
4.1.2 Distribution.....	25
4.1.3 Métabolisme .....	25
4.1.4 Excrétion.....	27
4.1.5 Modèle PBPK .....	28
4.2 Toxicité aiguë .....	29
4.3 Irritation .....	31
4.3.1 Données chez l'Homme.....	31
4.3.2 Données chez l'animal.....	32
4.4 Sensibilisation.....	32
4.4.1 Données chez l'Homme.....	32
4.4.2 Données chez l'animal.....	32
4.5 Toxicité subchronique et chronique.....	32
4.5.1 Effets hématologiques .....	32
4.5.2 Effets immunologiques.....	47
4.5.3 Effets neurologiques .....	49
4.5.4 Effets respiratoires.....	50

4.6	Reprotoxicité et toxicité sur le développement .....	52
4.6.1	Données chez l'Homme .....	52
4.6.2	Données chez l'animal .....	54
4.7	Génotoxicité .....	58
4.8	Cancérogénicité .....	65
4.8.1	Cancers hématologiques .....	65
4.8.2	Cancers infantiles .....	84
4.8.3	Cancer pulmonaire .....	86
4.8.4	Autres cancers .....	89
4.9	Populations sensibles .....	89
<b>5</b>	<b>Recueil des valeurs toxicologiques de référence .....</b>	<b>91</b>
5.1	VTR court terme par voie respiratoire .....	91
5.2	VTR moyen terme par voie respiratoire .....	92
5.3	VTR long terme par voie respiratoire .....	93
5.3.1	VTR à seuil .....	93
5.3.2	VTR sans seuil pour les effets cancérogènes .....	95
<b>6</b>	<b>Proposition de VTR court terme à seuil par voie respiratoire .....</b>	<b>107</b>
6.1	Choix de l'effet critique .....	107
6.2	Choix de l'hypothèse de construction .....	107
6.3	Analyse des VTR existantes .....	107
<b>7</b>	<b>Proposition de VTR moyen terme à seuil par voie respiratoire .....</b>	<b>110</b>
7.1	Choix de l'effet critique .....	110
7.2	Choix de l'hypothèse de construction .....	110
7.3	Analyse des VTR existantes .....	110
<b>8</b>	<b>Proposition de VTR long terme à seuil par voie respiratoire .....</b>	<b>112</b>
8.1	Choix de l'effet critique .....	112
8.2	Choix de l'hypothèse de construction .....	112
8.3	Analyse des VTR existantes .....	112
<b>9</b>	<b>Proposition de VTR long terme sans seuil par voie respiratoire .....</b>	<b>115</b>
9.1	Choix de l'effet critique .....	115
9.2	Choix de l'hypothèse de construction .....	115
9.3	Analyse des VTR existantes .....	116
9.4	Construction de VTR .....	117
9.4.1	Choix de l'étude clé .....	117
9.4.2	Construction de l'ERU .....	118

9.4.3	Proposition de VTR long terme sans seuil par voie respiratoire et niveau de confiance	121
<b>10</b>	<b>Conclusions du CES</b>	<b>123</b>
<b>11</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>125</b>
11.1	Publications	125
11.2	Normes	141
11.3	Législation et réglementation	141
<b>Annexe 1 : Suivi des actualisations du rapport</b>		<b>143</b>
<b>Annexe 2 : Recherche bibliographique</b>		<b>144</b>
<b>Annexe 3 : Comparaison des modèles PBPK du benzène (d'après ATSDR 2007 et 2015)</b>		<b>146</b>
<b>Annexe 4 : Etudes prises en compte par le CIRC pour la méta-analyse et la méta-régression et analyse de sensibilité réalisée (CIRC 2018)</b>		<b>149</b>
<b>Annexe 5 : Etudes prises en compte dans l'étude de Scholten <i>et al.</i> 2022</b>		<b>150</b>
<b>Annexe 6 : VTR cancérogène du benzène proposée par l'Anses en 2014</b>		<b>151</b>
<b>Annexe 7 : Cotation du niveau de confiance des VTR court terme, moyen terme et long terme à seuil</b>		<b>153</b>
<b>Annexe 10 : Table de survie</b>		<b>158</b>

## Sigles et abréviations

Anses	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATSDR	: Agency for Toxic Substances and Disease Registry
ALAT	: Alanine amino-transférase
ALP	: Activité des phosphatases
ASAT	: Aspartate amino-transférase
BMD/C	: Benchmark Dose/Concentration
BMDL/BMCL	: Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose/concentration
BMR	: Benchmark Response
BTEX	: Benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CDHS	: California Department of Health Services
CIRC	: Centre International de Recherche contre le Cancer
CITEPA	: Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique
CLP	: <i>Classification, Labelling and Packaging</i> (Classification Étiquetage, Emballage)
CES	: Comité d'experts spécialisé
CFU-E	: Cellules érythroïdes formant colonies
CVF	: Capacité Vitale Forcée
DECOS	: <i>Dutch Expert Committee on Occupational Safety</i>
DEDUCT	: <i>Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity profiles</i>
DEM	: Débit Expiratoire Maximal
DGS	: Direction générale de la santé
ECHA	: <i>European chemicals agency</i> (Agence européenne des produits chimiques)
ELR	: <i>Excess lifetime risk</i> (Excès de risque vie entière)
ERS	: Evaluation de Risques Sanitaires
ERU	: Excès de Risque Unitaire
FI	: Facteur d'incertitude
FI <sub>A</sub>	: Facteur d'incertitude inter-espèces
FI <sub>A-TD</sub>	: Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèce
FI <sub>A-TK</sub>	: Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèce
FI <sub>D</sub>	: Facteur d'incertitude au manque de données
FI <sub>H</sub>	: Facteur d'incertitude interindividuel
FI <sub>H-TD</sub>	: Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-individuel
FI <sub>H-TK</sub>	: Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-individuel
FI <sub>L/B</sub>	: Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD
FI <sub>S</sub>	: Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
GD	: <i>Gestational day</i> (jour de gestation)
GT	: Groupe de Travail
HAP	: Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HEC	: Concentration équivalent humaine (= Human Equivalent Concentration)
HDL	: Lipoprotéines de haute densité
HR	: Hazard Ratio

HSDB	: Hazardous Substances Data Bank (Banque de données sur les substances dangereuses)
INRS	: Institut National de Recherche et de Sécurité
INERIS	: Institut national de l'environnement industriel et des risques
LAP	: Phosphatases alcalines leucocytaires
LDL	: Lipoprotéines de basse densité
LAM	: Leucémie aiguë myéloïde
LANL	: Leucémie Aiguë Non Lymphoïde
LL	: Leucémie Lymphoïde
LLA	: Leucémie Lymphoïde Aiguë
LLC	: Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC	: Leucémie Myéloïde Chronique
LNH	: Lymphome Non Hodgkinien
LPS	: Lipopolysaccharides
LOAEC	: Lowest Observed Adverse Effect Concentration (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
MM	: Myélome Multiple
MPD	: Maladie Myéloproliférative
MPO	: Myélo-péroxydase
MRL	: Minimal Risk Level
NATA	: National-Scale Air Toxics Assessment
NOAEC	: <i>No Observed Adverse Effect Concentration</i> (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NK	: Cellules tueuses naturelles
NTP	: <i>National Toxicology Program</i>
OCDE	: Organisation de coopération et de développement économiques
OR	: <i>Odd Ratio</i>
OEHHA	: <i>Office of Environmental Health Hazard Assessment</i> (Californie - États-Unis)
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OQAI	: Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
PAL	: Phosphatases alcalines leucocytaires
PBPK	: <i>Physiologically-Based Pharmacokinetics</i> (modèle pharmacocinétique à base physiologique)
PE	: Perturbateur Endocrinien
POD	: <i>Point of Departure</i> (point de départ)
RAC	: <i>Risk Assessment Committee</i>
REACH	: <i>Registration, Evaluation and Autorisation of CHemicals</i> (enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques)
ReV	: <i>Reference value</i>
RIVM	: <i>National Institute for public health and the environment</i>
RfC	: <i>Reference Concentration</i>
RR	: Risque Relatif
SIR	: <i>Standardized Incidence Ratio</i>
SMD	: Syndrome Myélodysplasique
SMR	: <i>Standardized Mortality Ratio</i>
SNC	: Système Nerveux Central
SPF	: Santé Publique France

SVHC	:	<i>Substance of Very High Concern</i>
US EPA	:	<i>United States Environmental Protection Agency</i> (États-Unis)
VEMS	:	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VGAI	:	Valeur Guide de Qualité de l'Air Intérieur
VGM	:	Volume Globulaire Moyen
VLEP	:	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VTR	:	Valeur Toxicologique de Référence

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance - benzène .....	21
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du benzène.....	21
Tableau 3 : Classification CLP du benzène .....	22
Tableau 4 : Concentrations en benzène mesurées dans différents environnements intérieurs .....	24
Tableau 5 : Synthèse des NOAEC et LOAEC (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions long terme de l'Homme au benzène (études professionnelles) et pour les effets non cancérogènes.....	38
Tableau 6 : Résumé des études de toxicité à court, moyen et long terme selon l'espèce (souris ou rats) – Effets hématologiques (ATSDR 2007).....	43
Tableau 7 : Synthèse des études expérimentales sur la reproduction et le développement (ATSDR 2007).....	57
Tableau 8 : Résumé de résultats d'études de génotoxicité <i>in vitro</i> du benzène et de certains de ses métabolites (d'après Luitjen <i>et al.</i> 2020).....	60
Tableau 9 : Résumé de résultats d'études de génotoxicité <i>in vivo</i> du benzène et de certains de ses métabolites (d'après Luitjen <i>et al.</i> 2020).....	63
Tableau 10 : synthèse des principales données disponibles sur la mortalité ou l'incidence de cancers hématologiques chez le travailleur .....	76
Tableau 11 : Estimations des risques et intervalles de confiance et de prédiction à 95% pour la LAM en fonction de l'exposition cumulée au benzène (modèle de méta-régression linéaire avec constante). Les estimations sont fournies soit en incluant uniquement les données épidémiologiques sur la LAM soit en prenant en compte les LAM plus les autres données. .	83
Tableau 12 : VTR court terme par voie respiratoire pour le benzène .....	91
Tableau 13 : VTR moyen terme par voie respiratoire pour le benzène .....	93
Tableau 14 : VTR long terme à seuil par voie respiratoire pour le benzène .....	93
Tableau 15 : VTR long terme sans seuil par voie respiratoire disponibles pour le benzène ..	96
Tableau 16 : VTR cancérogène de la Commission Européenne (CE 1998).....	98
Tableau 17 : VTR cancérogène de l'OMS (OMS 2000) .....	99
Tableau 18 : VTR cancérogène du RiVM (RiVM 2001).....	100
Tableau 19 : Concentration en benzène pour un risque de cancer de $10^{-4}$ (RiVM 2001) ....	100
Tableau 20 : VTR cancérogène de l'US EPA (US EPA 2003) .....	101
Tableau 21 : VTR cancérogène de l'OEHHA (OEHHA 2005) .....	103
Tableau 22 : Reconstitution des valeurs utilisées pour aboutir à la VTR de l'OEHHA.....	104
Tableau 23 : VTR cancérogène de la TCEQ (TCEQ 2015) .....	106
Tableau 24 : PoD, ERU et concentrations associées à différents niveaux de risque (25°C) .....	121
Tableau 25: VTR cancérogène sans seuil par voie respiratoire pour le benzène.....	121
Tableau 26 : VTR court, moyen, long terme à seuil par voie respiratoire pour le benzène..	123

Tableau 27 : VTR long terme sans seuil par voie respiratoire pour le benzène<sup>1</sup> ..... 124  
Tableau 28 : VTR cancérogène proposée par l'Anses en 2014 (Anses 2014) ..... 152

## Liste des figures

Figure 1 : Schéma des différentes étapes de proposition d'une VTR.....	19
Figure 2 : Niveau de confiance de la VTR court/moyen/long terme (Anses, à paraître) .....	19
Figure 3 : Logigramme explicitant l'attribution des niveaux de confiance (Anses – à paraître) .....	20
Figure 4 : Métabolisme du benzène (CIRC 2018).....	27
Figure 5 : Structure générale des modèles PBPK du benzène* (ATSDR 2007).....	28
Figure 6 : Niveau de confiance de la VTR court terme (Anses – à paraître) .....	109
Figure 7 : Niveau de confiance de la VTR moyen terme (Anses – à paraître).....	111
Figure 8 : Niveau de confiance de la VTR long terme (Anses – à paraître).....	114
Figure 9 : Niveau de confiance de la VTR long terme sans seuil (Anses – à paraître).....	122

# 1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

## 1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (court, moyen ou long terme) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances (cf. chap. 2).

## 1.2 Objet de la saisine

Dans le cadre des missions pérennes de l'Anses concernant les valeurs de référence, l'Anses a déjà conduit plusieurs expertises sur les valeurs de référence pour le benzène pour la population générale :

- en 2008, l'Anses avait sélectionné les VTR de l'ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) et de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pour la proposition de 4 valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) (Anses 2008) :
  - une VGAI de  $29 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour les effets à seuil liés à une exposition court terme ;
  - une VGAI de  $19 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour les effets à seuil liés à une exposition moyen terme ;
  - une VGAI de  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour les effets à seuils liés à une exposition long terme ;
  - une VGAI long terme sans seuil correspondant à un excès de risque unitaire (ERU) de  $6\cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  protégeant des effets cancérigènes du benzène ;
- en 2014, une VTR long terme sans seuil correspondant à un ERU de  $2,6\cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  a été fondée sur l'étude de Richardson *et al.* de 2008 protégeant des effets cancérigènes du benzène.

Cette expertise a pour objet la mise à jour des VTR par inhalation proposées en 2014. Cette mise à jour s'inscrit dans le cadre :

- d'une saisine de Direction Générale de la Santé (DGS) et de la Direction de la prévention des risques (DGPR) du 2 juillet 2018 visant à évaluer la pertinence d'un potentiel risque cumulé pour les substances benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes (BTEX) et dans la mesure du possible de construire une VTR pour ce mélange. Dans le cadre de ces travaux, une analyse des nouvelles données toxicologiques relatives aux 4 substances a été réalisée (Anses 2022) ;
- d'une mise à jour des VGAI relatives au benzène (2021-MPEX-0006).

### 1.2.1 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe de travail « VTR Benzène », rattaché au comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) l'instruction de cette saisine.

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

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

### 1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

## 2 Méthode

L'Anses définit une VTR comme une appellation générique regroupant tous les types d'indice toxicologique permettant d'établir une relation entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et un effet néfaste (effet à seuil) ou entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et une probabilité d'effet (effet sans seuil), à l'échelle d'une population. Par définition, elles sont construites pour protéger la population dans son ensemble, y compris les populations sensibles (ex. enfants, personnes âgées, etc.), des effets néfastes induits par l'agent chimique.

Les VTR sont spécifiques d'un agent chimique, d'une voie (orale, respiratoire, cutanée), et d'une durée d'exposition (court, moyen ou long terme). Il existe donc des VTR :

- « court terme » pour les expositions d'une journée à deux semaines,
- « moyen terme » pour les expositions supérieures à deux semaines mais inférieures à un an,
- « long terme » pour les expositions de plus d'un an.

Néanmoins, si cela est jugé pertinent, ces durées d'application peuvent être différentes pour certains agents chimiques spécifiques et dans ce cas, les durées retenues seront justifiées.

En fonction du corpus des données et des connaissances disponibles sur le ou les mécanismes d'action biologique de l'agent chimique d'intérêt, deux grands types de VTR long terme peuvent être élaborés :

- les VTR « à seuil de dose » correspondant à une estimation de la quantité ou de la concentration maximale de l'agent chimique à laquelle un individu ou une population peut théoriquement être exposé, sans risque d'effet néfaste sur la santé au cours d'une durée déterminée et sur la base de toutes les informations disponibles au moment de son élaboration. Elles sont construites dans le cas d'agents chimiques provoquant, au-delà d'une certaine dose, des effets dont la sévérité augmente avec la dose absorbée ;
- les VTR « sans seuil de dose » construites dans le cas d'agents chimiques pour lesquels l'effet néfaste peut apparaître quelle que soit la dose reçue, la probabilité de survenue d'effets néfastes augmentant avec la dose. Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérogènes résultant d'un mécanisme génotoxique direct. Les VR « sans seuil de dose » correspondent soit à la probabilité supplémentaire par unité de dose d'exposition à l'agent chimique (ERU), de développer l'effet critique pour un individu ou une population exposé(e) durant sa vie entière, soit à des concentrations/doses correspondant à un niveau de risque déterminé (habituellement  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$ ).

Afin de construire des VTR, l'Anses s'appuie sur son guide d'élaboration des VTR (Anses - à paraître).

Au préalable de l'élaboration des VTR, un recueil de données utiles à la caractérisation de l'agent chimique est réalisé (identification, propriétés physico-chimiques, classifications), ainsi que des informations générales sur les usages, les sources et les expositions.

Un profil toxicologique est également réalisé de manière systématique afin de définir les effets, observés chez l'Homme et l'animal, liés à différents types d'exposition à un agent chimique, caractérisés par leur durée et voie d'exposition (orale, respiratoire, cutanée), ainsi que les mécanismes d'action et les populations sensibles. Les éventuels effets bénéfiques des agents chimiques ne sont pas décrits dans les profils toxicologiques.

Pour le benzène, la synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports d'expertise de l'Anses (Anses 2008, Anses 2014) et de rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international (OEHHA 2014, ATSDR 2015, CIRC 2018, Santé Canada 2023), complétés par une recherche bibliographique réalisée sur la période 2013-2023 (cf. annexe 2). Enfin, une recherche des valeurs de référence par inhalation (VTR, valeur guide) a été réalisée sur le portail substances chimiques de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) et sur les sites des organismes construisant des VTR (US EPA, ATSDR, OEHHA, Santé Canada, OMS, ECHA, RIVM, etc.).

L'élaboration des VTR suit une approche structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes. La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses - à paraître).

En pratique, la construction d'une VTR externe<sup>1</sup> comprend les étapes suivantes (Figure 1) :

- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique sur la base du profil toxicologique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance ;
- choisir une (ou plusieurs) étude(s) clé de bonne qualité scientifique la (ou les) plus pertinente(s) parmi les études épidémiologiques ou toxicologiques permettant d'établir une relation dose-réponse ;
- définir un point de départ (PoD) chez l'Homme ou l'animal à partir de cette(ces) étude(s) ;
- réaliser des ajustements temporels et allométriques si nécessaire ;
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude (FI) à ce PoD de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;
- pour une VTR sans seuil, déterminer une pente et/ou des concentrations/doses associées à plusieurs niveaux de risque ;
- fixer un niveau de confiance.

---

<sup>1</sup> Les VTR externes correspondent à des valeurs généralement exprimées en concentration dans un milieu d'exposition ou en quantité ajustée sur le poids corporel, pour une voie d'exposition donnée, tandis que les VTR internes sont exprimées en concentration dans une matrice biologique de l'organisme humain (Anses – à paraître).

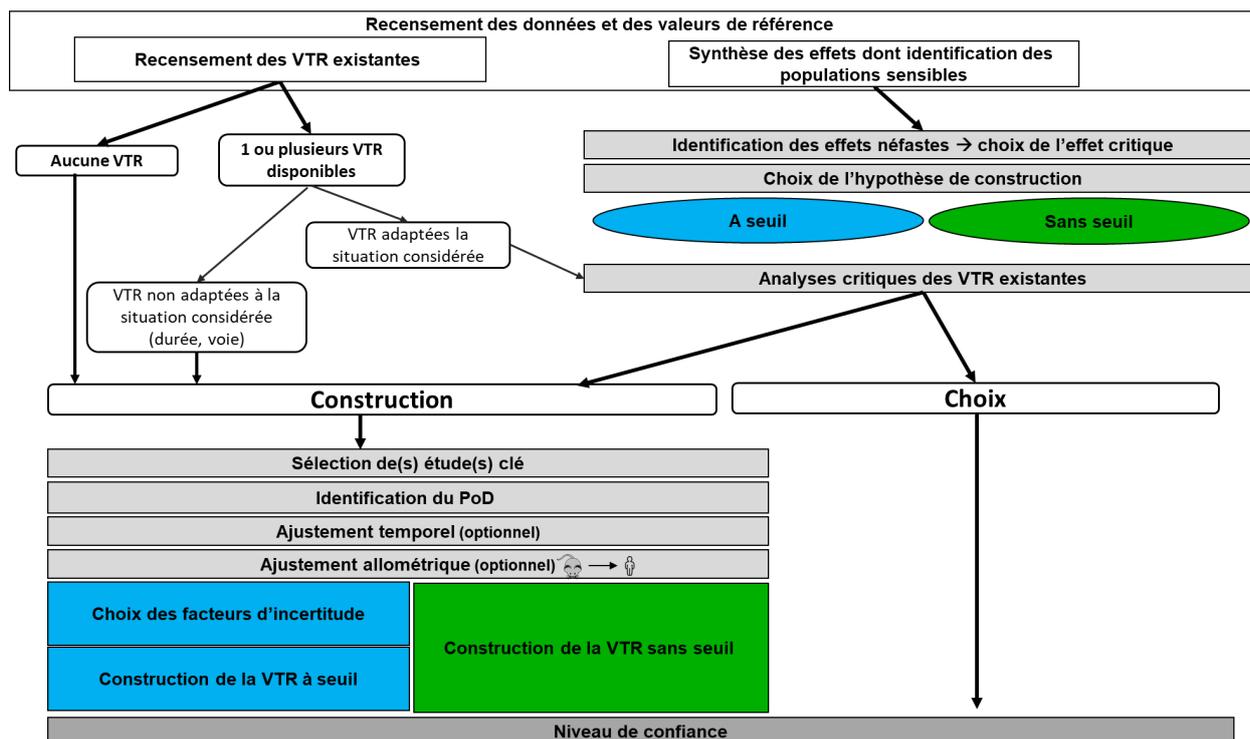


Figure 1 : Schéma des différentes étapes de proposition d'une VTR

L'Anses attribue un niveau de confiance global à chaque VTR externe qu'elle soit élaborée ou choisie. Cinq niveaux de confiance correspondant à cinq couleurs sont possibles : fort, moyen-fort, moyen, moyen-faible ou faible



Figure 2 : Niveau de confiance de la VTR court/moyen/long terme (Anses, à paraître)

Le niveau de confiance global des VTR externes est estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Figure 2), tels que mentionnés dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses, à paraître). Cet outil doit être utilisé en aveugle par trois évaluateurs au minimum ayant participé à la construction ou à la sélection de la VTR ou ayant des connaissances sur le sujet. Le niveau de confiance globale est fixé collégialement sur la base des niveaux de confiance attribués par ces 3 évaluateurs et des arguments associés.

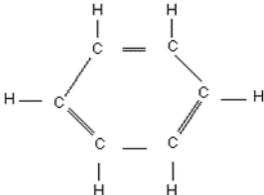
Critères	Sous-critères	Évaluateur 1	Évaluateur 2	Évaluateur 3
1. Corpus de données	Niveau de confiance du critère 1		1 à 5	
2. Choix de l'effet critique	2.1 Caractère néfaste de l'effet		1 à 5	
	2.2 Convergence des études		1 à 5	
	2.3 Transposabilité animal-Homme et MOA		1 à 5	
	Niveau de confiance du critère 2	Moyenne des notes attribuées au 3 sous-critères		
3. Hypothèse de construction	Niveau de confiance du critère 3		1 à 5 PRIS EN COMPTE QUE POUR CANCERO	
4. Choix de(s) étude(s) clé	4.1 Qualité de étude		1 à 5	
	4.2 Voie d'exposition		1 <u>ou</u> 5	
	4.3 Durée		1 à 5	
	Niveau de confiance du critère 4	Moyenne des notes attribuées au 3 sous-critères		
5. Choix PoD	Niveau de confiance du critère 5			
6. Ajustements	6.1 Temporel			
	6.2 Allométrique = Niveau de confiance du critère 6			
7. Choix de facteurs d'incertitude	Niveau de confiance du critère 7		1 à 5	
<b>NIVEAU DE CONFIANCE GLOBAL</b>		Moyenne des niveaux de confiance des critères avec même poids pour à chacun sauf critère 2 (poids double)		
Discussion collégiale → <b>NIVEAU DE CONFIANCE FINAL</b>				

Figure 3 : Logigramme explicitant l'attribution des niveaux de confiance (Anses – à paraître)

## 3 Informations générales

### 3.1 Identification de la substance

Tableau 1 : Identification de la substance - benzène

Nom	Benzène
Numéro CAS	71-43-2
Numéro CE	601-020-00-8
Synonymes	-
Formule	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
Formule développée	

### 3.2 Propriétés physico-chimiques

Les principales propriétés physico-chimiques du benzène sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du benzène

	Valeur	Référence
Forme physique	Liquide incolore	ATSDR 2007
Poids moléculaire	78,11 g.mol <sup>-1</sup>	ATSDR 2007
Point d'ébullition	80,1°C	ATSDR 2007
Point de fusion	5,5 °C	ATSDR 2007
Pression de vapeur	75 mmHg à 20°C	ATSDR 2007
Densité	0,8787 à 15°C/4°C	HSDB
Point d'éclair (en coupelle fermée)	-11°C	HSDB
Facteurs de conversion	1 ppm=3,26 mg.m <sup>-3</sup> à 20 °C et à 1 atm ; 1 mg.m <sup>-3</sup> = 0,31 ppm (1 ppm= 3,19 mg.m <sup>-3</sup> à 25°C)	HSDB
Solubilité dans l'eau	0,18 g/100 mL 1,79.10 <sup>3</sup> mg.L <sup>-1</sup> à 25 °C 0,188% à 25°C 1800 mg.L <sup>-1</sup> à 25 °C	Chemfinder HSDB ATSDR 2007
Solubilité dans les solvants organiques	miscible dans la plupart des solvants organiques	HSDB
LogKow	2,13	ATSDR 2007

	Valeur	Référence
Niveau de perception olfactive	Seuil olfactif = 4,9 mg.m <sup>-3</sup> (1,53 ppm à 25°C) dans l'air	ATSDR 2007

Dans la suite du document, les conversions des ppm en mg.m<sup>-3</sup> sont réalisées en considérant le facteur de conversion à 25°C présenté dans le tableau 2.

### 3.3 Classification

Le benzène est enregistré dans le règlement (CE) n°1907/2006 (REACH). Cette substance est produite ou importée dans l'Union Européenne entre 1 million et 10 millions de tonnes par an.

Le benzène est inscrit à l'annexe XVII du règlement REACH relative aux « restrictions applicables à la fabrication, à la mise sur le marché et à l'utilisation de certaines substances dangereuses et de certains mélanges et articles dangereux » (entrée 5).

À ce titre :

1. le benzène ne peut être utilisé dans les jouets ou parties de jouets mis sur le marché, lorsque la concentration en benzène libre est supérieure à 5 mg/kg (0,0005 %) du poids du jouet ou d'une partie du jouet.
2. les jouets ou parties de jouets ne répondant pas aux exigences du paragraphe 1 ne peuvent être mis sur le marché.
3. ne peut être mis sur le marché, ni utilisé :
  - en tant que substance,
  - ou constituant d'autres substances, ou dans des mélanges, à des concentrations supérieures à 0,1 % en poids.
4. par dérogation, le paragraphe 3 n'est pas applicable :
  - a) aux carburants relevant de la directive 98/70/CE;
  - b) aux substances et aux mélanges destinés à être mis en œuvre dans des procédés industriels ne permettant pas l'émission de benzène en quantité supérieure aux prescriptions de la législation existante;
  - c) au gaz naturel mis sur le marché pour être utilisé par les consommateurs, à condition que la concentration en benzène soit inférieure à 0,1 % volume/volume.

Au titre du règlement (CE) n°1272/2008 (CLP pour Classification, Labelling, Packaging), le benzène dispose d'une classification harmonisée.

**Tableau 3 : Classification CLP du benzène**

Numéro INDEX du benzène : 601-020-00-8			
ATP du CLP	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogrammes
CLP100	Flam. Liq. 2 Skin Irrit. 2 Eye Irrit. 2 Asp. Tox. 1 Muta. 1B Carc. 1A STOT RE 1	H225 H315 H319 H304 H340 H350 H372**	GHS02 GHS08 GHS07 Dgr

### Concernant les effets cancérogènes, le benzène est classé cancérogène :

- par l'Union européenne dans le cadre du règlement CLP en catégorie 1A (substance que l'on sait être cancérogène pour l'Homme) (JOCE, 2004) ;
- par le CIRC – IARC dans le groupe 1 (agent cancérogène pour l'Homme) (1979, 1987, 2012, 2018) (cf. chap. 4,8) ;
- par l'US EPA (IRIS) en catégorie A (substance cancérogène pour l'Homme) (US EPA 1998).

Concernant les effets perturbateurs endocriniens (PE), le benzène n'est pas présent dans les listes l'ED list et les évaluations SVHC (*Substances of Very High Concern*) réalisées dans le cadre de REACH. L'initiative DEDuCT<sup>2</sup> (*Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity profiles*) classe le benzène dans la catégorie III, c'est à dire qu'il existe des données du potentiel PE du benzène issues uniquement d'expériences *in vivo* sur des rongeurs.

## 3.4 Sources et utilisations

L'exposition professionnelle au benzène est possible dans (INRS 2019) :

- l'industrie pétrochimique ;
- l'industrie chimique comme intermédiaire de synthèse (ex : synthèse du phénol, du styrène, du phénol, de l'aniline, du nitrobenzène, du cyclohexane) et pour des produits de base pour la fabrication de matières plastiques, colorants, textiles, colles détergents...
- l'industrie de la parfumerie en tant que solvant d'extraction ;
- l'industrie électronique, comme dégraissant des composants ;
- les laboratoires de chimie en synthèse (recherche).

Le benzène est présent dans les carburants (en particulier dans l'essence sans plomb qui peut en renfermer jusqu'à 1% en volume, dans l'Union européenne (INRS 2019).

A l'intérieur des locaux, la fumée de tabac et plus généralement tous les processus de combustion de matières organiques sont des sources connues d'émission de benzène. Les matériaux de construction et d'ameublement, ainsi que les produits de bricolage et d'entretien sont également des sources potentielles de benzène (Anses 2008). D'après Santé Canada (2023), les principaux facteurs associés aux concentrations de benzène dans les logements sont la présence d'un garage attenant, l'entreposage de peintures, de solvants et d'essence dans le garage ou dans la maison, le fait de fumer à l'intérieur, l'infiltration d'air extérieur et la ventilation.

---

<sup>2</sup> <https://cb.imsc.res.in/deduct/>

La méthodologie DEDuCT est basée sur une analyse de la littérature scientifique existante contenant des preuves expérimentales de PE spécifiques chez l'Homme ou les rongeurs (recherche bibliographique sur PubMed puis enrichie par la littérature scientifique citée dans les trois initiatives : UNEP/WHO, 2013, TEDX, 2018 et la banque de données EDC, 2015 (EDCs Databank, 2015) (Karthikeyan *et al.* 2019). Les substances identifiées sont classées en 4 catégories indiquant le niveau de preuve *a priori* (i.e. sans évaluation approfondie) :

- Catégorie I lorsque les effets de PE de la substance sont rapportés *in vivo* chez l'Homme,
- Catégorie II lorsque les effets sont rapportés *in vivo* chez des rongeurs et *in vitro* dans des expériences utilisant des cellules humaines,
- Catégorie III lorsque les effets sont rapportés uniquement *in vivo* chez les rongeurs
- Catégorie IV lorsque les effets sont rapportés *in vitro* sur des cellules humaines.

En France, les concentrations mesurées dans différents environnements intérieurs à l'occasion de campagnes conduites par l'Observatoire de qualité de l'air intérieur (OQAI) sont présentées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Concentrations en benzène mesurées dans différents environnements intérieurs**

Référence (Environnement)	Période de mesure	N	LD et LQ ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ), Pourcentage de détection et de quantification	Concentrations mesurées ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
OQAI 2006 (Logements)	2003-2005	541 (effectif redressé = 23 392 236)	LD = 0,4 LQ = 1,1 %>LD = 98,6% %>LQ = 85,1%	Min. < LD P25 = 1,4 Méd. = 2,1 P75 = 3,3 Max. = 22,8
OQAI 2016 (Bâtiments performants en énergie)	2013-2014	68	LD = 0,05 LQ = 0,17 %>LQ = 99%	Min. = 0,5 P25 = 1,0 Méd. = 1,5 P75 = 2,2 Max. = 7,0 Moy. Arithmétique (+/- SD) = 1,8 +/- 1,0
OQAI 2019 (Ecoles)	2012-2017	296 écoles (effectif redressé = 66 044)	LD = 0,3 LQ = 0,3 %>LD = 100% %>LQ = 99%	P5 = 0,4 P25 = 0,9 Méd. = 1,2 P75 = 1,6 P95 = 3,1 Moy. Arithmétique (+/- SD) = 1,4 +/- 0,1
OQAI 2023 (Etablissements sanitaires et médico-sociaux)	2019-2020	97	LD = 0,2 LQ = 0,2 %>LD = 85% %>LQ = 85%	P5 < LD P25 = 0,3 Méd. = 0,6 P75 = 1,1 P95 = 2,2 Moy. Arithmétique (+/- SD) = 0,8 +/- 0,7

LD : Limite de détection, LQ : Limite de quantification

En France, les émissions annuelles de benzène sont quantifiées par le Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique (Citepa). Sur la période 1990-2021, les émissions françaises de benzène ont diminué de 70 %. En 2020, le principal secteur émetteur est le résidentiel-tertiaire (65,1 %) en particulier du fait de la combustion du bois, suivi des transports (20,2 %), de l'agriculture (7,4 %), de l'industrie (6,9%) et du traitement des déchets (0,4 %) (Citepa 2023). D'après Géod'air<sup>3</sup>, la moyenne annuelle mesurée en 2023 dans l'air extérieur en France métropolitaine est comprise entre 1 et 3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

<sup>3</sup> Base de données nationale de la qualité de l'air. [Consultation des données | Geod'air : données et statistiques sur la qualité de l'air en France \(geodair.fr\)](https://www.geodair.fr/)

## 4 Profil toxicologique

Les données présentées dans ce chapitre sont reprises des rapports existants de l'Anses de 2008 et 2014. La synthèse des nouvelles données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international (CIRC 2018, ATSDR 2015, OEHHA 2014, Santé Canada 2023) complétés par les résultats d'une recherche bibliographique réalisée sur la période 2013-2023 (cf. Annexe 2).

L'inhalation étant la voie d'exposition au benzène majoritaire de l'Homme, la mise à jour des VTR concerne spécifiquement cette voie d'exposition. Ainsi, à l'exception de quelques données sur l'irritation, seules les données de toxicité suite à une exposition par inhalation sont présentées dans ce rapport.

### 4.1 Toxicocinétique

#### 4.1.1 Absorption

En population générale, la voie d'exposition majeure au benzène est la voie respiratoire. Par voie inhalée, le benzène est rapidement absorbé. Chez l'Homme, deux études indiquent que 50 % de la quantité de benzène inhalée sont absorbés (Nomiyama et Nomiyama, 1974 ; Pekari *et al.* 1992). Dans une autre étude menée chez 23 sujets, exposés par inhalation à 47 et 110 ppm de benzène pendant 3 à 4 heures, le taux d'absorption, mesuré dans les 5 premières minutes après l'exposition, était compris entre 70 et 80 %. Après une heure d'exposition, celui-ci diminuait : il était compris entre 20 et 60 % (Srbova *et al.* 1950). En cas de contact direct avec le liquide, l'absorption transcutanée du benzène est faible relativement à son absorption respiratoire; des travaux conduits chez des volontaires ont montré que la vitesse d'absorption était d'environ 0,4 mg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>, après application sous pansement occlusif au niveau de la face antérieure de l'avant-bras. Le passage transcutané des vapeurs est négligeable (ATSDR 2007).

#### 4.1.2 Distribution

Le benzène adsorbé est distribué dans l'ensemble du corps et s'accumule préférentiellement dans les tissus riches en lipides. En conséquence de sa grande lipophilie, les concentrations tissulaires de benzène sont plus élevées dans les tissus adipeux et la moelle osseuse.

Chez l'Homme, le benzène passe la barrière hémato-encéphalique et peut être retrouvé dans le cerveau (Winek et Collom 1971). Il passe également la barrière placentaire et est présent dans le sang du cordon à des concentrations égales ou supérieures à celles présentes dans le sang maternel (Dowty *et al.* 1976).

La distribution du benzène et de ses métabolites dans les autres tissus et organes indique que la formation d'adduits covalents avec les protéines du sang n'affecte pas la distribution (Bechtold *et al.* 1992 ; Rappaport *et al.* 2002a, 2002b ; Travis et Bowers, 1989).

#### 4.1.3 Métabolisme

Le métabolisme du benzène a été beaucoup étudié, mais les étapes conduisant à sa toxicité ne sont pas encore complètement identifiées. Les données concernant le métabolisme chez l'Homme proviennent principalement dans un premier temps d'études par inhalation.

Qualitativement, le métabolisme et l'élimination du benzène apparaissent comme étant similaires chez l'Homme et chez les petits rongeurs. Le benzène est métabolisé essentiellement dans le foie, mais aussi dans d'autres tissus où il s'est distribué, notamment dans la moelle osseuse. Un schéma du métabolisme du benzène, extrait de la dernière monographie du CIRC sur le benzène est présenté ci-après (figure 4). La première étape consiste en une oxydation en époxybenzène et en oxépine de benzène (formation en équilibre). Cette étape est catalysée par le cytochrome P450 (CYP450) 2E1 (Lindstrom *et al.* 1997). Plusieurs voies sont ensuite impliquées dans le métabolisme de l'époxybenzène : la voie prédominante est un réarrangement non enzymatique conduisant à la formation de phénol (Jerina *et al.* 1968). Le phénol est ensuite oxydé, en présence de CYP450 2E1, en catéchol et en hydroquinone qui sont respectivement oxydés en 1,2 et 1,4-benzoquinone ; au niveau médullaire, cette réaction est catalysée par la myéloperoxydase (MPO) (Nebert *et al.* 2002). Le catéchol et l'hydroquinone peuvent être métabolisés *via* le CYP450 2E1 en 1,2,3-benzènetriol.

L'époxybenzène peut également former *via* l'époxyde hydrolase du dihydrodiol de benzène qui peut conduire à la formation de catéchol grâce à la dihydrodiol déshydrogénase (Nebert *et al.* 2002 ; Snyder *et al.* 1993). D'autres voies métaboliques de l'époxybenzène incluent : (1) une réaction avec le glutathion afin de former l'acide S-phénylmercapturique (Nebert *et al.* 2002 ; Sabourin *et al.* 1988 ; Van Sittert *et al.* 1993) et (2) la formation d'acide trans, trans-muconique *via* un métabolite intermédiaire, le trans,trans-muconaldéhyde (Nebert *et al.* 2002 ; Ross 2000). Les voies métaboliques responsables de la formation de métabolites présumés toxiques (benzoquinone et hexa-2,4-diènedial) correspondraient à un processus saturable à des doses relativement faibles (Hendersen *et al.* 1989 ; Medinsky *et al.* 1989).

Chaque métabolite phénolique du benzène (phénol, catéchol, hydroquinone et 1,2,4-benzènetriol) peut être glucuro- ou sulfo-conjugué. Le phénol et l'hydroquinone ainsi conjugués sont les métabolites majeurs du benzène qui sont excrétés dans les urines (Sabourin *et al.* 1998a ; Wells et Nerland 1991). Le métabolisme du benzène dans la moelle osseuse est complet et indépendant du métabolisme dans le foie (les concentrations de phénol dans la moelle sont plus élevées que celles du catéchol et de l'hydroquinone). Les concentrations des métabolites dans la moelle osseuse excèdent celles dans le sang.

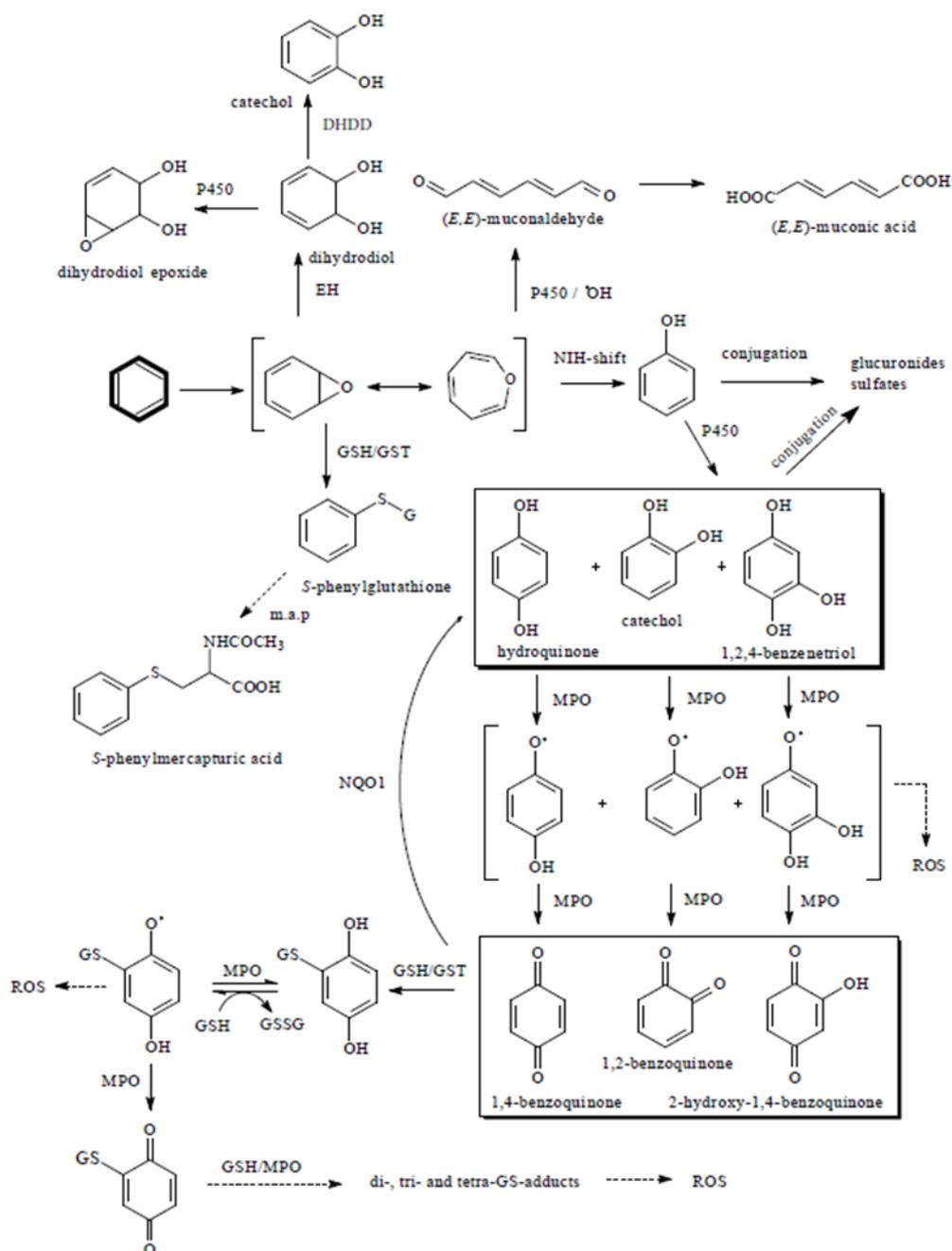


Figure 4 : Métabolisme du benzène (CIRC 2018)

#### 4.1.4 Excrétion

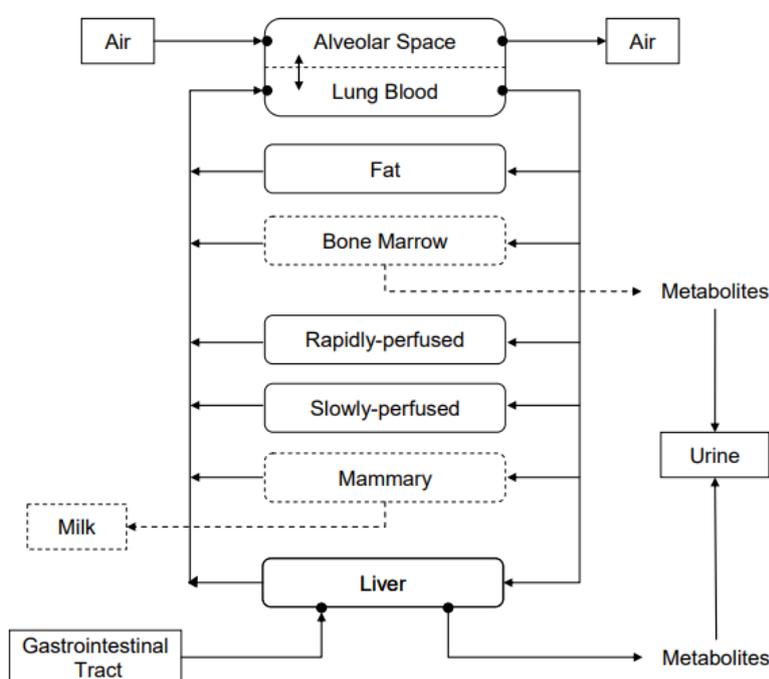
Les données disponibles chez l'Homme à la suite d'une exposition par inhalation au benzène ont montré que la principale voie d'élimination du benzène non métabolisé est l'exhalation.

Le benzène absorbé est également excrété par voie urinaire sous forme de phénols (phénol, catéchol, hydroquinone, trihydroxybenzène sous formes libres, sulfoconjuguées et glucuroconjuguées), acide muconique et acide S-phénylmercapturique, ainsi que sous forme inchangée (Kok et Ong, 1994 et Lagorio *et al.* 1994). Certains de ces métabolites urinaires, de même que le benzène urinaire, peuvent être utilisés comme biomarqueurs de l'exposition au benzène.

### 4.1.5 Modèle PBPK

De nombreux modèles pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) ont été développés pour simuler le devenir du benzène chez l'Homme (Bois *et al.* 1996 ; Brown *et al.* 1998 ; Fisher *et al.* 1997 ; Medinsky *et al.* 1989c ; Sinclair *et al.* 1999 ; Travis *et al.* 1990 cités dans ATSDR, 2007), chez la souris (Cole *et al.* 2001, Medinsky *et al.* 1989a, 1989b; Sun *et al.* 1990; Travis *et al.* 1990 cités dans ATSDR 2007), et chez le rat (Bois *et al.* 1991; Medinsky *et al.* 1989a, 1989b; Sun *et al.* 1990; Travis *et al.* 1990 cités dans ATSDR 2007). La plupart de ces modèles simulent une exposition par voie respiratoire et/ou orale, un modèle simule l'absorption cutanée (Sinclair *et al.* 1999).

La figure 5 présente la structure générale des modèles PBPK applicables au benzène. Les modèles disponibles sont présentés de façon synthétique en annexe 3.



**Figure 5 : Structure générale des modèles PBPK du benzène\* (ATSDR 2007)**

(\*) les compartiments en pointillés ne sont pas inclus dans l'ensemble des modèles. L'échange de benzène entre le sang et les tissus est représenté par un flux limité. Le métabolisme du benzène est simulé selon différents degrés de complexité, dépendants des modèles.

Quatre études ont étendu ou amélioré le modèle PBPK de Cole *et al.* de 2001 pour les souris (Knutsen *et al.* 2013a, 2013b ; Manning *et al.* 2010 ; Yokely *et al.* 2006 cités dans ATSDR, 2015). Yokely *et al.* ont estimé les valeurs des paramètres pour les humains, y compris les distributions en population de plusieurs paramètres du métabolisme (Yokely *et al.* 2006). Knutsen *et al.* ont étendu le modèle humain de Yokely *et al.* de 2006 pour inclure deux compartiments supplémentaires, la moelle osseuse et la vessie (permet de simuler la présence de métabolites conjugués du benzène dans l'urine) (Knutsen *et al.* 2013a, 2013b). Manning *et al.* ont étendu le modèle animal de Cole *et al.* de 2001 pour y inclure un compartiment rénal et ont subdivisé le compartiment hépatique en trois compartiments pour représenter la distribution hétérogène des enzymes qui participent à la production des métabolites du benzène (Manning *et al.* 2010).

## 4.2 Toxicité aiguë

### 4.2.1.1 Données chez l'Homme

Chez l'Homme, dès le début du XXème siècle, des études ont rapporté des cas de décès après une exposition par inhalation massive au benzène (Hamilton, 1922 ; Cronin, 1924). La mort survient soudainement ou quelques heures après l'exposition. Les concentrations de benzène auxquelles ont été exposées les victimes ne sont souvent pas connues.

Cependant, il a été estimé qu'une exposition au benzène, pendant 5 à 10 minutes à la concentration de 20 000 ppm (63 800 mg.m<sup>-3</sup>) était généralement fatale (Flury *et al.* 1928 ; Gerarde, 1960). Le décès constaté après une exposition au benzène est souvent attribué à une asphyxie, à un arrêt respiratoire ou à une dépression du système nerveux central. Dans les études pour lesquelles des autopsies ont pu être réalisées, une cyanose, une hémolyse ainsi qu'une ischémie ou une hémorragie des organes ont été observées (Hamilton, 1922 ; Avis et Hutton, 1993 ; Winek *et al.* 1967). Une laryngite, une bronchite, une gastrite ainsi qu'une hémorragie massive des poumons ont été observées après une autopsie chez un homme de 18 ans exposé volontairement par inhalation au benzène (Winek et Collum, 1971). Dans trois cas d'accidents mortels, les lésions observées étaient des brûlures de second degré de la face, du tronc et des membres avec hémorragies et oedème pulmonaires (Avis et Hutton, 1993).

Dans les formes légères d'intoxication, une excitation puis des troubles de la parole, des céphalées, des sensations vertigineuses, une insomnie, des nausées, des paresthésies des mains et des pieds et de la fatigue sont rapportés. Ces symptômes sont généralement observés pour des concentrations comprises entre 300 et 3 000 ppm (957 et 9 570 mg.m<sup>-3</sup>) (Cronin, 1924 ; Flury, 1928 ; Midzenski *et al.* 1992).

Plus précisément, l'inhalation de 50 à 100 ppm (160 à 319 mg.m<sup>-3</sup>) de benzène pendant 30 minutes entraînait une fatigue et des céphalées et de 250 à 500 ppm (798 à 1 595 mg.m<sup>-3</sup>) des vertiges, des céphalées, des sensations de malaise et des nausées (Hathaway *et al.* 1991). Lors d'expositions professionnelles (15 travailleurs de sexe masculin) à des vapeurs de benzène (supérieures à 60 ppm soit à 191 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 3 semaines, des irritations des muqueuses et de la peau ainsi que des épisodes de dyspnée ont été mis en évidence (Midzenski *et al.* 1992). Les irritations de la peau sont dues à un contact direct entre le benzène liquide et la peau. Cette même étude a également mis en évidence la présence de leucopénie,

d'anémie et de thrombopénie chez les travailleurs exposés plus de deux jours à des concentrations supérieures à 60 ppm (191 mg.m<sup>-3</sup>) de benzène.

À titre indicatif, les chiffres suivants sont donnés par l'INRS pour les symptômes neurologiques induits par une exposition aiguë au benzène : pas d'effet à 25 ppm (80 mg.m<sup>-3</sup>), céphalées et asthénie de 50 à 100 ppm (160 à 319 mg.m<sup>-3</sup>), symptômes plus accentués à 500 ppm (1 595 mg.m<sup>-3</sup>), tolérance seulement pendant 30 à 60 minutes à 3 000 ppm (9 570 mg.m<sup>-3</sup>), mort en 5 à 15 minutes à 20 000 ppm (63 800 mg.m<sup>-3</sup>) (INRS 2019).

D'Andrea *et al.* (2014, 2017a, 2017b) ont conduit une série d'études transversales en population générale chez les adultes et les enfants (< 17 ans), suite à l'explosion d'une raffinerie au Texas, USA en 2010 (40 jours) libérant dans l'air 200 tonnes de produits chimiques dont 3,4 % de benzène). Parmi les autres substances chimiques libérées dans l'air figuraient le toluène, le sulfure d'hydrogène, des oxydes d'azote et le monoxyde de carbone. Différents symptômes ont été évalués par questionnaire et des analyses biologiques ont été conduites pour la mesure de paramètres hématologiques. Chez les enfants, la première étude a porté sur 157 individus (âge moyen = 15,4 ans) résidant à proximité de la raffinerie et 155 enfants témoins non exposés (moyenne = 11,8 ans) (D'Andrea et Reddy, 2014). Quarante-vingt pour cent (80 %) des enfants exposés ont déclaré des symptômes neurologiques (instabilité de la marche, troubles mnésiques, céphalées) et 48 % des symptômes respiratoires. L'analyse des échantillons biologiques, prélevés 143 jours après l'accident a montré une diminution significative du nombre de leucocytes (6,8 ± 2,1 vs. 7,3 ± 1,7 ; p = 0,02) et une augmentation significative de celui des plaquettes (278,4 ± 59,9 vs. 261,6 ± 51,7 ; p = 0,005), comparativement aux témoins. Une augmentation statistiquement significative de l'activité des enzymes hépatiques : phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) (183,7 ± 95,6 vs. 165 ± 70,3 IU/L ; p = 0,04), aspartate amino-transférase (ASAT) (23,6 ± 15,3 vs. 20,5 ± 5,5 IU/L ; p = 0,02), et alanine amino-transférase (ALAT) (19,2 ± 7,8 vs. 16,9 ± 6,9 IU/L ; p = 0,005) a également été observée, comparativement aux témoins.

Chez les adultes, la dernière étude publiée (D'Andrea *et al.* 2017a) porte sur 2162 individus âgés de plus de 18 ans. Plus de 11 300 symptômes ont été déclarés par les participants (moyenne de 5,6 symptômes par participant) : le plus grand nombre de symptômes rapportés concernent les symptômes neurologiques (174 %), suivi des symptômes respiratoires (115 %), cardiaques (28 %), dermatologiques (28 %), gastro-intestinaux (27 %) et oculaires (21 %). Des mesures de phénol urinaire, comme biomarqueur de l'exposition au benzène ont également été réalisées. Les auteurs indiquent que les niveaux mesurés étaient élevés, mais aucune comparaison avec un groupe témoin n'a été réalisée.

Chez les adultes plus âgés (> 60 ans) (D'Andrea *et al.* 2017b), les résultats des analyses biologiques ont montré un niveau significativement plus élevé du nombre de leucocytes (x 10<sup>3</sup> per µL) (7,7 ± 1,9 vs. 6,3 ± 1,5 ; p < 0,001) et de celui des plaquettes (x 10<sup>3</sup> per µL) (256,8 ± 51,6 vs. 237,9 ± 41,9 ; p = 0,01) chez les individus exposés (n = 294), comparativement aux témoins (n = 216). Les niveaux de créatinine, de PAL, d'ASAT et d'ALAT étaient également significativement plus élevés chez les individus exposés, comparativement aux témoins.

Les principales limites de cette série d'études sont l'absence de mesures du benzène dans l'air avant, pendant ou après l'accident, l'absence de prise en compte des co-expositions du fait de l'accident et des facteurs de risque habituels des anomalies biologiques rapportés, ainsi que le caractère subjectif des plaintes collectées.

#### 4.2.1.2 Données chez l'animal

Une exposition aiguë à de fortes concentrations de benzène entraîne le décès de l'animal (ATSDR 2007). Une  $CL_{50}$  de 13 700 ppm (43 703  $mg.m^{-3}$ ) a été calculée chez le rat exposé pendant 4h par inhalation (Drew et Fouts 1974). Une autre étude rapporte le décès de 4 rats sur 6 exposés à 16 000 ppm (51 040  $mg.m^{-3}$ ) de benzène pendant 4h (Smyth *et al.* 1962). Cependant, dans l'étude de Green *et al.* (1981), aucun décès n'a été observé chez la souris mâle CD-1 exposée par inhalation, 6h/j pendant 5 jours, à des concentrations de benzène atteignant 4 862 ppm (15 510  $mg.m^{-3}$ ).

Une exposition à des doses plus faibles (jusqu'à 400 ppm ou 1 276  $mg.m^{-3}$ ) pendant 2 semaines n'a pas non plus engendré de décès chez la souris (Cronkite *et al.* 1985). Une létalité chez les singes et les chats exposés à des concentrations non connues de benzène a été rapportée dans l'étude de Nahum et Hoff (1934). Celle-ci est attribuée à une fibrillation ventriculaire due à une sensibilisation du myocarde à l'adrénaline. L'exposition de lapins à 45 000 ppm (143 550  $mg.m^{-3}$ ) de benzène pendant 30 minutes a engendré une narcose suivie du décès de l'ensemble des animaux (Carpenter *et al.* 1944).

Chez le rat, l'inhalation de 300 ppm (957  $mg.m^{-3}$ ) de benzène pendant 7 jours a entraîné une augmentation des changements apoptotiques dans le parenchyme pulmonaire (Weaver, 2007). Chez la souris, des effets neurocomportementaux ont été observés après des expositions de courte durée (2,5 à 957  $mg.m^{-3}$ ; 0,8 à 300 ppm), notamment des effets sur le système nerveux central (SNC) (ex : léthargie) et des effets comportementaux, comme une diminution du comportement de léchage du lait, de la force de préhension, de l'activité locomotrice et de la performance dans le labyrinthe (OEHHA 2014; US EPA 2003).

Dempster *et al.* (1984) rapportent une diminution de 90 % de la force de préhension des souris C57BL/6 après une exposition au benzène de 6 heures par jour à 1 000 ppm pendant 3 jours ou à 3 000 ppm pendant 1 jour. Des tremblements persistant 30 min ont également été observés après une exposition unique de 6 heures à 3 000 ppm de benzène.

Une diminution de 30% de l'activité électrique cérébrale est rapportée chez le rat Wistar exposé 4h à 929 ppm (mâle) ou 856 ppm (femelle) de benzène (Frantik *et al.* 1994).

Armenta-Resendiz *et al.* (2019) ont mis en évidence des effets de type anxiolytique, une altération de l'apprentissage et un effet antalgique, chez le rat exposé 30 min à 500, 1000, 2000, 4000 et 8000 ppm de benzène. Ces effets étaient concentration-dépendants.

Des effets hématotoxiques et immutotoxiques se manifestent également chez l'animal dans des études par inhalation sur de courtes durées. Les résultats de ces études ont été regroupés avec ceux des études sub-chroniques et chroniques dans les chapitres 3.5.1, 3.5.2 et 3.5.3 du rapport.

### 4.3 Irritation

#### 4.3.1 Données chez l'Homme

Des concentrations élevées de benzène dans l'air entraînent une irritation des muqueuses des yeux, du nez, et du tractus respiratoire. Le contact direct de la peau avec du benzène liquide peut causer un érythème. Le contact cutané peut entraîner une dermatite sèche et squameuse, si l'exposition est répétée ou prolongée. Dans un rapport documentant trois décès dus à une intoxication aiguë aux vapeurs de benzène par expositions cutanée et respiratoire,

des brûlures au deuxième degré au visage, au tronc et aux membres ont été rapportées. Dans l'étude de Yin *et al.* (1987), 300 travailleurs exposés pendant plus d'un an à 33 ppm (105 mg.m<sup>-3</sup>) de benzène pour les hommes et 59 ppm (188 mg.m<sup>-3</sup>) pour les femmes, se plaignaient d'une sensation d'irritation oculaire.

### 4.3.2 Données chez l'animal

Le benzène est un irritant de la peau au cours de tests conduits selon la ligne directrice n° 404 de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). En effet, la peau de 6 lapins exposés pendant 4 heures à du benzène non dilué a présenté un érythème de grade 3 dans les 6 jours (Jacob, 1992).

Érythème, œdème, exfoliation, nécrose modérée ont été observés après 20 applications de benzène non dilué chez des lapins albinos. Smyth *et al.* (1982) ont noté comme réaction la plus grave une irritation de la peau de grade 3 (sur une échelle de 10) chez des lapins albinos.

Une irritation cutanée au niveau du site d'application a été observée chez des rats glabres mâles, après une seule application cutanée occlusive de benzène à 230 µL pendant 1 heure ou des applications répétées non occlusives de 15 µL toutes les 2 heures pendant 8 heures/jour et pendant 4 jours (Chatterjee *et al.* 2005). Les signes d'irritation cutanée comprenaient un érythème, une diminution de la teneur en eau de la peau, une augmentation de la perte en eau transépidermique, une augmentation de l'expression du facteur de nécrose tumorale-α au site d'application et une augmentation de l'interleukine-1α dans le sang. Le scénario d'application répétée sans occlusion était plus irritant que le scénario d'application unique avec occlusion (ATSDR 2015).

## 4.4 Sensibilisation

### 4.4.1 Données chez l'Homme

Il n'a pas été identifié de données humaines sur la sensibilisation cutanée ou respiratoire provoquée par le benzène (INRS 2019).

### 4.4.2 Données chez l'animal

Il n'a pas été identifié de données chez l'animal sur la sensibilisation cutanée ou respiratoire provoquée par le benzène (INRS 2019).

## 4.5 Toxicité subchronique et chronique

### 4.5.1 Effets hématologiques

#### 4.5.1.1 Données chez l'Homme

De nombreuses études épidémiologiques menées chez des travailleurs exposés à différentes concentrations de benzène pendant une durée d'exposition moyen terme (14 jours à un an) ou long terme (> 1 an) ont mis en évidence un certain nombre d'effets hématologiques. Dans la plupart de ces études, il existe des incertitudes concernant l'historique des expositions des travailleurs, la co-exposition à d'autres facteurs et du fait de l'absence de groupe témoin

adéquat. Cependant, suffisamment de données sont disponibles pour montrer que la principale cible du benzène chez l'Homme est le système hématopoïétique.

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

L'anémie aplasique est l'un des effets les plus sévères induit par l'inhalation de benzène, elle se produit lorsque la fonction de la moelle osseuse est altérée et que les cellules souches ne parviennent jamais à maturité. L'anémie aplasique peut évoluer vers un syndrome myélodysplasique puis vers une leucémie (Aksoy, 1980). La présence d'anomalies chromosomiques serait associée à la survenue d'un syndrome myélodysplasique au passage d'une anémie aplasique vers le syndrome myélodysplasique et au développement d'une leucémie.

D'autres types d'études ont été réalisés par Collins et *al.* (1991, 1997) et Tsai et *al.* (1983, 2004). L'approche de ces études consiste à comparer la prévalence de valeurs hématologiques cliniques anormales chez les travailleurs exposés au benzène et chez ceux non exposés au benzène. Collins et *al.* (1991) n'ont trouvé aucune association significative entre l'exposition au benzène et la prévalence de valeurs hématologiques anormales parmi 200 travailleurs exposés à des concentrations de benzène comprises entre 0,01 et 1,4 ppm (0,03 et 4,5 mg.m<sup>-3</sup>). De même, Tsai et *al.* (2004) n'ont mis en évidence aucun effet hématologique parmi 1 200 employés travaillant dans la pétrochimie pour lesquels la moyenne d'exposition au benzène pondérée sur 8 heures était de 0,6 ppm (1,9 mg.m<sup>-3</sup>) entre les années 1977 et 1988 et de 0,14 ppm (0,45 mg.m<sup>-3</sup>) entre les années 1988 et 2002.

Plusieurs autres études ont analysé les effets hématologiques après une exposition au benzène, mais pour des concentrations bien supérieures à 1 ppm (3,19 mg.m<sup>-3</sup>). Ainsi, dans l'étude de Aksoy et *al.* (1971), 217 travailleurs de sexe masculin ayant été exposés entre 4 mois et 17 ans au benzène ont été examinés. La concentration de benzène en milieu de travail était comprise entre 15 et 30 ppm (48 et 96 mg.m<sup>-3</sup>) en l'absence d'utilisation de benzène et pouvait atteindre 210 ppm (670 mg.m<sup>-3</sup>) pendant l'utilisation du benzène. Parmi ces travailleurs, 51 ont développé une leucopénie, une thrombocytopenie, une éosinophilie et une pancytopenie. Une cohorte supplémentaire a été identifiée, incluant 32 personnes travaillant dans une industrie de chaussures qui ont utilisé du benzène pendant une période allant de 4 mois à 15 ans. La concentration en benzène était comprise entre 15 et 30 ppm (48 et 96 mg.m<sup>-3</sup>) en dehors des heures de travail et entre 210 et 640 ppm (670 et 2042 mg.m<sup>-3</sup>) pendant l'utilisation du benzène. Ces travailleurs présentaient une pancytopenie, avec une altération de la moelle osseuse (Aksoy et *al.* 1972). Dans une autre étude conduite 2 à 17 ans après la dernière exposition au benzène, 44 patients ont présenté une pancytopenie après une exposition à des concentrations comprises entre 150 et 650 ppm (479 et 2 074 mg.m<sup>-3</sup>) pendant 4 mois à 15 ans. Parmi ces patients, 23 présentaient une rémission totale, 14 sont décédés à la suite de complications de la pancytopenie, un est décédé en raison d'une métaplasie myéloïde et 6 à la suite d'une leucémie (type de leucémies non précisée) (Aksoy et Erdem, 1978). Une autre étude menée en Turquie en milieu professionnel a montré que les travailleurs exposés à du benzène dont la concentration est comprise entre 15 et 210 ppm (48 et 670 mg.m<sup>-3</sup>) développaient des leucopénies (Aksoy et *al.* 1987). D'autres études ont mis en évidence des signes de préleucémie se traduisant par une diminution des comptes de leucocytes et d'autres éléments sanguins, ainsi que par une augmentation de la taille de la rate (Aksoy et *al.* 1972, 1974). Une étude chinoise (Xia et *al.* 1995) réalisée chez des travailleurs exposés à du benzène (entre 0,69 et 140 ppm (2,2 et 447 mg.m<sup>-3</sup>) - moyenne 6

ppm, soit 19 mg.m<sup>-3</sup>) pour une période moyenne comprise entre 5 et 6 ans a également révélé la présence de leucopénie chez ces travailleurs. L'exposition chronique au benzène (environ 31 ppm, soit 99 mg.m<sup>-3</sup>) peut également entraîner une diminution de l'activité des LAP (d'après Anses 2008). Cette diminution est un indicateur de développement de myélofibrose et est associée à une réduction du nombre d'hématies.

L'étude de Li *et al.* (1994) menée pendant la période 1972 à 1987 a examiné 74 828 travailleurs exposés au benzène dans 672 usines et 35 805 travailleurs non exposés au benzène dans 109 usines, les usines étudiées étant localisées dans 12 villes chinoises. Une légère augmentation du risque de développer un trouble lymphoprolifératif chez les travailleurs des deux sexes a été constatée parmi les travailleurs venant d'industries chimiques, d'industries de caoutchoucs et de peintures.

Rothman *et al.* (1996) ont comparé 44 hommes et femmes fortement exposés (31 ppm, 99 mg.m<sup>-3</sup> en moyenne pour 8 heures de travail) à 44 sujets témoins appariés sur le sexe. Les comptes des leucocytes totaux, des lymphocytes, des plaquettes, des hématies et l'hématocrite étaient abaissés chez les travailleurs exposés comparativement aux témoins. Dans le sous-groupe de 11 salariés avec une valeur moyenne d'exposition de 7,6 ppm (24 mg.m<sup>-3</sup>) sans exposition supérieure à 31 ppm (99 mg.m<sup>-3</sup>), seul le compte absolu de lymphocytes était significativement abaissé. Cette étude suggère que le compté absolu de lymphocytes est le paramètre le plus sensible pour étudier l'hématotoxicité du benzène.

Kipen *et al.* (1988) après avoir conduit une étude longitudinale rétrospective sur une cohorte de 459 ouvriers du caoutchouc, ont observé une corrélation négative entre les concentrations atmosphériques de benzène et le compte des leucocytes. Ces données ont été réanalysées par Cody *et al.* (1993) qui ont montré une diminution significative des comptes des leucocytes et des hématies dans un groupe de 161 salariés par comparaison aux données avant exposition pour la période allant de 1946 à 1949.

Dans les études de Qu *et al.* (2002, 2003), une diminution significative des comptes des hématies, des leucocytes totaux et des polynucléaires neutrophiles (mais pas des plaquettes et les lymphocytes) a été observée chez 130 travailleurs exposés au benzène (exposition chronique entre 0,08 et 54,5 ppm soit entre 0,26 et 174 mg.m<sup>-3</sup>). Le groupe témoin était constitué de 51 travailleurs non exposés au benzène. D'après les auteurs, ces résultats suggèrent que les lymphocytes ne sont pas plus sensibles au benzène que les polynucléaires neutrophiles.

L'étude de Lan *et al.* (2004) a été réalisée chez 250 travailleurs chinois exposés au benzène et chez 140 travailleurs chinois non exposés. Les travailleurs exposés au benzène l'ont été pendant une durée moyenne de 6,1 ans ( $\pm$  2,9 ans). Trois groupes de travailleurs ont été déterminés selon leur exposition au benzène : < 1 ppm, de 1 à < 10 ppm et  $\geq$  10 ppm (< 3,19 mg.m<sup>-3</sup>, de 3,19 à 31,9 mg.m<sup>-3</sup> et  $\geq$  31,9 mg.m<sup>-3</sup>). La population témoin prise en compte travaillait dans une usine dans laquelle les concentrations en benzène étaient toutes inférieures à la limite de détection (0,04 ppm, soit 0,13 mg.m<sup>-3</sup>). Pour une moyenne d'exposition d'un mois au benzène, les comptes des leucocytes et des plaquettes ont diminué significativement chez les travailleurs exposés par rapport aux travailleurs considérés comme non exposés et ceci dès la plus faible concentration de benzène (< 1 ppm). À cette concentration, les diminutions des comptes des cellules sanguines étaient comprises entre 8 et 15 %. Pour la plus forte concentration ( $\geq$  10 ppm), ces diminutions étaient comprises entre 15 et 36 %. La concentration sanguine d'hémoglobine diminuait également, mais uniquement pour le groupe exposé à la plus forte concentration de benzène ( $\geq$  10 ppm). Les auteurs de

ces études ont comparé les effets hématologiques observés chez un groupe de travailleurs ayant été exposés à des concentrations de benzène inférieures à 1 ppm pendant une année (année précédente) à ceux développés chez un groupe de travailleurs exposés pendant toute la durée de leur vie à des concentrations cumulées de benzène inférieures ou égales à 40 ppm-années (128 mg.m<sup>-3</sup>.années). Une diminution des mêmes types cellulaires a été constatée dans les deux groupes de travailleurs, mais les pourcentages de diminution de ces types cellulaires étaient différents. Dans une étude transversale des mêmes auteurs, publiée en 2005, conduite chez 49 travailleurs d'usines de chaussures en Chine exposés au benzène (concentration moyenne +/- écart-type en benzène mesurée de 15,8 ± 17,9 ppm) et 45 témoins non exposés au benzène, une diminution statistiquement significative des comptes des leucocytes, des granulocytes et une diminution proche de la signification statistique de celui des lymphocytes ( $p = 0,054$ ) ont été observées chez les travailleurs exposés, comparativement aux témoins (Lan et al. 2005). L'analyse par sous types montre une diminution significative des lymphocytes B, des CD4+ et du ratio CD4+/CD8+.

Uzma et al. (2008) ont examiné 154 travailleurs exposés au benzène dans des stations-service (dont 94 pendant 10 ans) et 33 individus témoins appariés sur des critères socio-démographiques. Une diminution du taux de lymphocytes (par rapport au nombre total de leucocytes) est rapportée chez les travailleurs des stations-service par rapport aux témoins (32,3 % ± 1,65 chez les travailleurs avec 10 ans d'exposition,  $p = 0,03$ ). La durée d'exposition était significativement corrélée à la diminution du compte des lymphocytes. Le niveau de confiance attribuable à ces observations est limité du fait du faible nombre de participants, de l'absence de données de mesures du benzène et de la non prise en compte des co-expositions (ATSDR 2015).

Dans l'étude de Li et al. (2009), les paramètres hématologiques (leucocytes, hématies, hémoglobine, plaquettes) de différents groupes de travailleurs exposés au benzène et de 27 individus témoins non exposés au benzène ont été évalués. Cette étude ne rapporte pas de différences significatives entre les niveaux des paramètres hématologiques de 68 travailleurs de la même usine exposés à des concentrations moyennes de 11,7 ppm (37,3 mg.m<sup>-3</sup>) et ceux témoins. En revanche, des diminutions significatives de l'ensemble des paramètres hématologiques ont été observées comparativement aux témoins, chez les travailleurs provenant d'usines différentes chez lesquels des expositions chroniques au benzène ont été rapportées. Cependant, les niveaux d'expositions au benzène de ces groupes spécifiques de travailleurs n'étaient pas connus (ATSDR 2015).

Schnatter et al. (2010) ont réalisé une étude des paramètres hématologiques chez 855 travailleurs de 5 usines en Chine exposés à une large gamme de concentrations en benzène (témoins N = 73). Les concentrations individuelles de benzène variaient de 0,002 à 270 ppm (0,06 à 861 mg.m<sup>-3</sup>), avec une concentration médiane de 2,3 ppm (7,3 mg.m<sup>-3</sup>). Les présences d'anémie et de macrocytose ont été observées pour des expositions supérieures à 10 ppm (31,9 mg.m<sup>-3</sup>). Les paramètres les plus sensibles, d'après l'analyse de régression, étaient la diminution du compte des polynucléaires neutrophiles (7,77 ppm) et la diminution du volume moyen des plaquettes (8,24 ppm) (OEHHA 2014 ; ATSDR 2015).

L'équipe de Zhang et al. (2016) a étudié la fréquence de la présence de micronoyaux dans les leucocytes circulants, chez 317 travailleurs (173 hommes et 144 femmes) chinois exposés à une concentration médiane de benzène de 1,6 ppm (0,80 à 12,09 ppm) sur 3 sites de production d'une même usine et chez 102 travailleurs non-exposés (50 hommes et 52 femmes). Les concentrations d'exposition cumulée chez les travailleurs exposés variaient de 1,12 à 159,03 ppm-années, avec une médiane à 11,37 ppm-années. L'objectif de cette étude

était d'étudier la relation dose-réponse entre l'exposition professionnelle au benzène et deux marqueurs potentiels de cytotoxicité : réduction de la concentration en leucocytes circulants et augmentation de la fréquence des micronoyaux dans les leucocytes circulants. Une modélisation de la relation dose-réponse par benchmark dose (BMD) a également été réalisée pour évaluer le risque pour la santé chez le travailleur, en dérivant une valeur limite d'exposition professionnelle (tous âges confondus/plus de 30 ans/moins de 30 ans) en prenant la limite inférieure à 95 % de la BMD (BMDL) comme point de départ et en la divisant par 40 années. La modélisation de la dose repère pour l'augmentation de la fréquence de micronoyaux et pour la diminution du compte des leucocytes pour tous les groupes d'âge a été effectuée à l'aide des modèles de Hill et log-probit, les limites inférieures étant comprises entre 0,22 – 2,10 ppm-années pour la fréquence de micronoyaux et entre 0,29 – 11,82 ppm-années pour la diminution du compte des leucocytes. Les résultats obtenus par cette approche montrent que la VLEP-8h en vigueur en Chine (1,85 ppm) est supérieure à la VLEP construite en prenant comme effet critique l'augmentation de la fréquence des micronoyaux dans les leucocytes circulants chez les travailleurs exposés au benzène.

Harati *et al.* (2017) ont conduit une étude transversale chez des peintres employés dans une usine automobile (n = 40 exposés et n = 40 non exposés). La durée moyenne d'exposition était de 6,9 ans. Ont été observées des augmentations significatives de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et de la numération des polynucléaires éosinophiles chez les travailleurs exposés à des concentrations atmosphériques de benzène inférieures à 3,19 mg.m<sup>-3</sup> (1 ppm).

Bassig *et al.* (2016) ont aussi rapporté des effets hématotoxiques chez des travailleurs exposés à de faibles concentrations de benzène (inférieures à 1 ppm). Les effets observés étaient les suivants : diminution significative du compte de lymphocytes et de celui des cellules myéloïdes (granulocytes, plaquettes). Les travailleurs exposés à des concentrations supérieures à 1 ppm ont présenté une diminution significative du compte des lymphocytes B (15 %), de lymphocytes T CD4+ (14 %) et du rapport CD4+/CD8+ (14 %). Les niveaux d'exposition supérieurs à 31,9 mg.m<sup>-3</sup> (10 ppm) de benzène ont été associés à une diminution significative du CD27 soluble et à une diminution non significative du CD30 soluble par rapport aux travailleurs non exposés (marqueurs immunitaires de l'activation des lymphocytes B).

L'étude de Schnatter a tenté d'établir une valeur limite d'exposition professionnelle au benzène en utilisant des outils d'évaluation de la qualité des études épidémiologiques. Soixante-dix-sept études de génotoxicité et trente-six études d'hématotoxicité chez des travailleurs exposés au benzène ont été évaluées en termes de qualité, en se concentrant sur les effets les plus sensibles et pertinents pour la dérivation d'une valeur limite. Les LOAEC<sup>4</sup> et NOAEC<sup>5</sup> ont été dérivées des études de plus haute qualité. Les résultats indiquent que la LOAEC la plus faible pour l'hématotoxicité est de 2 ppm (8 h TWA), pour une NOAEC correspondante de 0,59 ppm. Pour la génotoxicité, la LOAEC est de 2 ppm et la NOAEC de 0,69 ppm (Schnatter *et al.* 2020).

Plus récemment, Vermeulen *et al.* (2022) ont mené une étude cas-cohorte auprès de 110 631 travailleurs en Chine, employés entre les années 1949 et 1987 et suivis sur la période 1972-1999 pour analyser le risque « d'intoxication par le benzène » (« *benzene poisoning* »). Cette « intoxication » serait caractérisée par un compte de leucocytes durablement inférieur à 4000/μL de sang. Cinq cents cinquante-quatre cas présentaient cette baisse du compte des

<sup>4</sup> Lowest Observed Adverse Effect : concentration ou concentration minimale entraînant un effet néfaste observé),

<sup>5</sup> No Observed Adverse Effect : concentration ou concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé

leucocytes, avec un diagnostic qualifié de « définitif » pour 529 travailleurs, et de « probable » ou possible pour respectivement 23 et 2 employés. L'exposition cumulée au benzène a été estimée pendant une fenêtre d'exposition de 5 ans, suivie d'une période de latence de 9 mois avant le diagnostic de l'intoxication par le benzène. L'excès estimé de risque absolu d'intoxication par le benzène à 60 ans est passé de 0,5 % pour les sujets appartenant à la catégorie d'exposition au benzène la plus faible (0 à 10 ppm-années) à 5,0 % pour ceux de la catégorie la plus élevée (>100 ppm-années) par rapport aux sujets non exposés. Les auteurs concluent que cette étude montre une association claire entre l'exposition au benzène et le risque d'intoxication par le benzène, dès de faibles niveaux d'exposition cumulée au benzène, avec des risques plus élevés pour les travailleurs plus jeunes.

En ce qui concerne les relations doses-effets, le tableau 5 regroupe l'ensemble des NOAEC, LOAEC et valeurs assimilées identifiées pour les effets liés aux expositions de l'Homme au benzène, considérées comme moyen terme ou long terme (études individuelles uniquement).

**Tableau 5 : Synthèse des NOAEC et LOAEC (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions long terme de l'Homme au benzène (études professionnelles) et pour les effets non cancérogènes**

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

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Conc. (ppm et mg.m <sup>-3</sup> )	NOAEC (ppm)	LOAEC (ppm)
					variations ne sont pas statistiquement différentes	
Kipen <i>et al.</i> 1988 et 1989	1 à 25 ans	Anémie et leucopénie	264 travailleurs	75 ppm (244 mg.m <sup>-3</sup> ) 35 – 137 ppm (114 – 445 mg.m <sup>-3</sup> ) 15 – 20 pm (49 - 65 mg.m <sup>-3</sup> )	20 ppm	75 ppm
Lan <i>et al.</i> 2004	6,1 ans en moyenne	Réduction des comptes des leucocytes et des plaquettes (7 à 18 % inférieur au témoin)	240 travailleurs	Trois catégories : < 1 ppm (n = 109) (moyenne = 0,57 ppm +/- 0,24) Entre 1 et < 10 ppm (n = 110) (moyenne = 2,85 ppm +/- 2,11) > 10 ppm (n = 31) (moyenne = 28,75 ppm +/- 20,75)	-	0,57ppm
Qu <i>et al.</i> 2002, 2003	4,5 à 9,7 ans (durée moyenne)	Réduction des comptes des polynucléaires neutrophiles et des hématies, environ 12 % inférieurs au témoin	130 travailleurs	3 groupes d'exposition : < 1 ppm ; entre 1 et 10 ppm et > 10 ppm	-	2,26 ppm
Rothman <i>et al.</i> 1996	6,3 ans (moyenne)	Réduction du compte de lymphocytes, environ 16 % inférieur au témoin	22 travailleurs	3,2 - 1 066 mg.m <sup>-3</sup> (1 - 328 ppm) 2 groupes d'exposition : < 31 ppm et > 31 ppm	-	7,6 ppm

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Conc. (ppm et mg.m <sup>-3</sup> )	NOAEC (ppm)	LOAEC (ppm)
Tsai <i>et al.</i> 1983	1 à 21 ans	Compte de leucocytes, lymphocytes, hématies, plaquettes, Hémoglobine, hématocrite	454 travailleurs de sexe masculin exposés au benzène. L'examen des paramètres hématologiques a été réalisé chez 303 travailleurs.	3 groupes d'exposition : < 1 ppm ; entre 1 et 10 ppm et > 10 ppm ; médiane d'exposition = 0,53 ppm (1,67 mg.m <sup>-3</sup> )	0,53 ppm pour l'ensemble des paramètres hématologiques	-
Xia <i>et al.</i> 1995	5 à 6 ans	Leucopénie	165 travailleurs	0,69 – 140 ppm (2,3 – 455 mg.m <sup>-3</sup> )	-	0,69 ppm (less serious) (leucopénie)
Schnatter <i>et al.</i> 2010		Diminution des neutrophiles et diminution du volume moyen des plaquettes	855 travailleurs	0,02 à 270 ppm (0,07-872 mg.m <sup>-3</sup> )	-	7,7 ppm
Zhang <i>et al.</i> 2016	30 ans	Augmentation de la fréquence des micronoyaux dans les leucocytes circulants	317 travailleurs	Groupes d'exposition : 0 ppm-années, 3,55 ppm-années (11 400 µg.m <sup>-3</sup> -année); 6,51 ppm-années (20 800 µg.m <sup>-3</sup> -année); 10,72 ppm-années (34 300 µg.m <sup>-3</sup> -année); 20,02 ppm-années (64 100 µg.m <sup>-3</sup> -année); et 40,71 ppm-années (130 200 µg.m <sup>-3</sup> -années).	BMDL comprises entre 0,22 et 2,10 ppm-années pour le BMR considéré.	
Harati <i>et al.</i> 2017	De 2 à 16ans (moyenne : 6,9 ans)	Augmentations de la CCMH et du compte de polynucléaires éosinophiles.	49 travailleurs	Concentration moyenne = 0,775 ppm (3,2 mg.m <sup>-3</sup> )	-	0,775 ppm

#### 4.5.1.2 Données chez l'animal

Les études chez l'animal évaluant la toxicité du benzène sont nombreuses. Les résultats de ces études disponibles sont synthétisés dans le tableau 6 présentant les informations clés (espèces, voie d'exposition, durée, NOAEC / LOAEC, effets toxiques, sources) (ATSDR 2007).

Chez la souris, quelle que soit la voie d'administration, le système hématopoïétique est l'organe cible des effets du benzène. En effet, les expositions répétées ont induit des altérations dès 10 ppm (31,9 mg.m<sup>-3</sup>). Dans ces études chez la souris, le benzène induit de manière dose dépendante une leucopénie et une lymphopénie, ainsi qu'une anémie (plutôt de type macrocytaire et hypochrome) pour une exposition de 14 jours à 50 ppm. Diverses études ont également montré qu'une exposition prolongée au benzène entraîne une diminution du nombre de cellules souches hématopoïétiques. Par ailleurs, 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 (ATSDR 2007).

Chez le rat, aucun effet sur la lignée des cellules érythrocytaires n'a été observé après une administration de benzène par voie orale ou par inhalation (ATSDR 2007).

Des études des relations dose-réponse telles que celle de Ward *et al.* (1985) ont permis d'identifier une NOAEC et une LOAEC. Dans cette étude subchronique, les auteurs ont examiné le sang périphérique et la moelle osseuse de souris CD-1 et de rats Sprague-Dawley, mâles et femelles, exposés à des niveaux de benzène de 0, 1, 10, 30, ou 300 ppm (0 ; 3,19 ; 31,9 ; 96 ou 957 mg.m<sup>-3</sup>), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant plus de 13 semaines. Aucun effet hématologique n'a été observé, quelle que soit l'espèce considérée à des niveaux d'exposition de 1 à 30 ppm. Les souris exposées à 300 ppm pendant 90 jours présentaient une réduction de la concentration d'hémoglobine, des comptes des hématies, des leucocytes et des plaquettes, du pourcentage de lymphocytes et des ratios lignée myéloïde / lignée érythroïde. Plusieurs de ces effets sont apparus dès le quatorzième jour et ont persisté durant l'exposition mais leur sévérité n'a pas augmenté avec la durée de l'exposition. Les rats, moins sévèrement affectés que les souris, présentaient à 300 ppm une diminution du compte des leucocytes circulants et une diminution des cellules de la moelle osseuse fémorales. Les auteurs concluent que les effets hématologiques observés dans cette étude sont similaires à ceux rapportés par d'autres auteurs. Cette étude fournit une LOAEC de 300 ppm (957 mg.m<sup>-3</sup>) et une NOAEC de 30 ppm (96 mg.m<sup>-3</sup>) associées aux anomalies du sang périphérique chez la souris et le rat. Le grand nombre d'animaux utilisés (50 rats/sexe, 150 souris/sexe) dans cette étude et l'évaluation de plusieurs paramètres relatifs à l'hématotoxicité renforcent les conclusions des auteurs.

Dans l'étude de Rozen *et al.* (1984), des souris mâles C57BL/6J (7 à 8 souris par lot) ont été exposées 6 heures par jour pendant 6 jours consécutifs à 0 - 10,2 – 31 – 100 et 301 ppm de benzène (soit 0 – 33 – 99 – 319 et 960 mg.m<sup>-3</sup>). Une diminution significative du compte des érythrocytes circulants a été observée chez les souris exposées à 100 et 301 ppm (319 et 960 mg.m<sup>-3</sup>). Une diminution du compte des lymphocytes circulants a été observée dès la plus faible concentration. Un test de transformation lymphoblastique par des lipopolysaccharides ou la phytohémagglutinine a été réalisé sur les lymphocytes médullaires et spléniques. A la concentration de 10,2 ppm (33 mg.m<sup>-3</sup>), une diminution significative des colonies de lymphocytes B induit par les lipopolysaccharides (LPS) (*in vitro*, rate et moelle osseuse) a été constatée sans diminution significative du nombre total

de lymphocytes B (*in vitro*) à cette concentration. Une diminution des blastes de la rate induits par phytohémagglutinine (*in vitro*, rate) a été notée à la concentration de 31 ppm (99 mg.m<sup>-3</sup>), sans altération significative du nombre total de lymphocytes T (*in vivo*) à cette concentration.

Dans une étude expérimentale, réalisée par inhalation pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 20 jours chez la souris mâle C57BL/6, Rosenthal et Snyder (1987) n'ont pas observé de modifications des comptes de lymphocytes B et T à 100 ppm. Néanmoins, une réaction lymphocytaire significativement retardée a été observée *in vitro* à 10 ppm (31,9 mg.m<sup>-3</sup>). Une analyse complémentaire a montré que cette réponse retardée n'était pas due à la présence de cellules suppressives induites par le benzène, ce qui indique que le benzène a altéré les capacités fonctionnelles des cellules T alloréactives.

**Tableau 6 : Résumé des études de toxicité à court, moyen et long terme selon l'espèce (souris ou rats) – Effets hématologiques (ATSDR 2007)**

Espèces (sexe)		Type d'études	Protocole	NOAEC <i>ppm</i>	LOAEC <i>ppm</i>	Effet observé		
Dempster et Snyder, 1990	Souris (mâles)	DBA/2J	Court terme	10, 30, 100 ppm	6 h/j, 5 j	10	↓ nombre de précurseurs érythroïdes	
Rozen <i>et al.</i> 1984	Souris (mâles)	C57B1/6J	Court terme	10, 31, 100 ppm	6 h/j, 6 j	10	↓ nombre de lymphocytes circulants	
Aoyama <i>et al.</i> 1986	Souris (mâles)	BALB/c	Court terme	50, 200 ppm	6 h/j, 7 ou 14 j	50	↓ poids de la rate et du thymus, ↓ nombre de leucocytes, lymphocytes B et T dans le sang et la rate	
Li <i>et al.</i> 1986	Rat (femelles)	Wistar	Court terme	20, 50, 100 et 300 ppm	8h/j, 7j	50	100	↑ activité des LAP, ↓ nombre de leucocytes, ↓ gain du poids
Toft <i>et al.</i> 1982	Souris (mâles)	NMRI	Court terme	En continu : 24 h/j : 1, 10, 21, 50, 95 ppm, 4-10 j  14 ppm, 1-8 sem.  Par intermittence : 8 h/j : 1, 10,5, 21, 50, 95, 107 ppm, 5 j/sem., 2 sem.		10,5	21	↓ nombre de cellules de la moelle osseuse, ↑ nombre d'érythrocytes polychromatiques micro nucléés  ↑ nombre d'érythrocytes polychromatiques micro nucléés dans la moelle osseuse

Espèces (sexe)		Type d'études	Protocole	NOAEC ppm	LOAEC ppm	Effet observé
			14 ppm, 1-8 sem.	14		↑ nombre d'érythrocytes polychromatiques micro nucléés dans la moelle osseuse  -
Cronkite <i>et al.</i> 1985	Souris B57B1/6 BNL (mâles et femelles)	Court et terme	10, 25, 100, 400 ppm 6 h/j, 5j/sem. 2 sem.	10	25	↓ nombre de lymphocytes circulants
Neun <i>et al.</i> 1992	Souris Webster C57B1/6J (mâles)	Swiss et terme	Court terme 300 ppm, 6 h/j, 4j/sem., 2 sem.		300	↓ nombre de cellules de la moelle osseuse et développement de colonies formant unité-érythroïde
Gill <i>et al.</i> 1980	Souris (mâles)	C5B1/6  Moyen terme  Court terme	1000, 2000, 4000 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 6sem.  100, 500, 1000, 2000, 4000 ppm, 24 h/j, 8 j		100	↓ nombre des leucocytes circulants  > 2 000 ppm : morts dans les 24 heures 500 et 1000 ppm : morts au cours des 3-4 j, début ↓ nombre de leucocytes circulants après 24h 100 ppm : ↓ nombre de leucocytes circulants après 24h
Farris <i>et al.</i> 1997	Souris B6C3F1/CrIBR (mâles)	Court terme/ Moyen terme	1, 10, 100, 200 ppm, 6 h/j, 5j/s, 1, 2, 4, 8 sem.	10	100	↓ nombre et % d'érythrocytes polychromatiques, hématies, ↓ nombre de plaquettes et des leucocytes circulants

	Espèces (sexe)	Type d'études	Protocole	NOAEC ppm	LOAEC ppm	Effet observé
Cronkite <i>et al.</i> 1982	Souris BNL (mâles)	Hale Stoner Moyen terme	400 ppm, 6 h/j, 5j /s, > à 65 j et 14 jours de rétablissement		400	↓ nombre d'hématies et de leucocytes circulants
Cronkite <i>et al.</i> 1985	Souris BNL (mâles et femelles)	B57B1/6 Moyen terme	300 ppm, 6 h/j, 5 j/s 2,4,8,16 sem.		300	↓ nombre de cellules de lignées pluripotentes dans la moelle osseuse
Seidel <i>et al.</i> 1989	Souris (femelles)	BDF1 Moyen terme	100, 300, 900 ppm, 6h/j, 5 j/sem., supérieure à 16 sem.		100	↓ nombre de colonies formant unité-érythroïde dans la moelle osseuse
Green <i>et al.</i> 1981	Souris (mâles)	CD-1 Court Terme	1,1, 10, 100, 306, 603, 1276, 10 2416, 4862 ppm, 6 h/j, 5 j		100	↑ poids de la rate, ↓ nombre de leucocytes, des lymphocytes, polynucléaires le sang périphérique
			9,6 ppm 6h/j, 5 j/s, 50 j		9,6	↑ poids de la rate
			Moyen terme 302 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 26 sem.		302	↓ poids de la rate, ↓ nombre de leucocytes et hématies,% de lymphocytes
Cronkite <i>et al.</i> 1989	Souris BNL (mâles et femelles)	CBA/Ca Moyen terme Court terme	316 ppm, 6 h/j, 5j/s, 19 j / ou 3000 ppm 6 h/j, 2 j		316	Pour les deux doses: ↓ non réversible nombre de leucocytes, des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, dans le sang circulant, au-delà de 214 j après exposition (sauf pour les polynucléaires neutrophiles dans le groupe exposé à 3000 ppm)

	Espèces (sexe)	Type d'études	Protocole	NOAEC ppm	LOAEC ppm	Effet observé	
Baarson <i>et al.</i> 1984	Souris (mâles)	C57B1/6J	Moyen terme	10 ppm (32mg.m <sup>-3</sup> ) 6h/j, 5j/sem. > 178 j	10	↓ nombre des hématies, lymphocytes dans le sang circulant et des érythrocytes nucléés spléniques	
Ward <i>et al.</i> 1985	Souris (mâles et femelles)	CD-1	Moyen terme	1, 10, 30, 300 ppm ; 6h/j, 5j/s >13 sem.	300	300	↓ nombre des hématies, leucocytes, lymphocytes, plaquettes, du taux d'hémoglobine, et ↑ du volume corpusculaire moyen et de la concentration corpusculaire en hémoglobine moyenne, altérations morphologiques des hématies
Luke <i>et al.</i> 1988a	Souris (mâles et femelles)	DBA/2	Moyen terme	300 ppm 6 h/j, 13 sem., 3 j/sem. ou 5j/sem.	300	↑ fréquence des érythrocytes polychromatiques micro nucléés et des érythrocytes monochromatiques micro nucléés médullaires	
Rosenthal Snyder 1985	et Souris (mâles)	C57B1/6J	Moyen terme	300 ppm 6 h/j, 5 j/sem., 6, 30, 115 j	300	↓ poids du thymus et de la rate, ↓ nombre de cellules nucléées de moelle osseuse, thymus et rate	
Rosenthal Snyder 1987	et Souris (mâles et femelles)	C57B1/6J	Moyen terme	10, 30, 100 ppm ; 6 h/j, 5j/sem., 20j	10	Réaction lymphocytaire significativement retardée ( <i>in vitro</i> )	
Snyder <i>et al.</i> 1980	Souris (mâles)	AKR/J	Long terme	100 ppm vie entière  300 ppm vie entière	100	Lymphopénie, faible diminution du nombre des hématies hypoplasie de la moelle osseuse, tendance à la neutrophilie	

	Espèces (sexe)	Type d'études	Protocole	NOAEC ppm	LOAEC ppm	Effet observé
	Souris C57B1/ 6J (mâles)					↓ gain de poids, ↓ hématies circulantes, lymphopénie, neutrophilie
Snyder et al. 1988	Souris C57B1 et CD-1 (mâles)	Long terme	300 ppm, 6 h/j, 5j/sem., interruption de 2 sem., jusqu'à la mort		300	Anémie, lymphocytopenie persistante
Sun et al. 1992	Souris (mâle)	Kumming Moyen terme	0,78; 3,13; 12,52 ppm, 2h/j, 30 j	3,13	12,52	↓ nombre de cellules de la moelle osseuse
Songnian et al. 1982	Rat (mâles et femelles)	Moyen terme	14,6 mg/L, 4 h/j, 6j/sem., 20 sem.		14.6 mg.L <sup>-1</sup>	↑ activité des LAP, ↓ comte leucocytes
Robinson et al. 1997	Rat Sprague Dawley (mâles)	Moyen terme	30, 200, 400 ppm, 6h/j, 5j/sem., 2 ou 4 sem.	200	400	400 ppm/ 2 semaines: ↓ des lymphocytes B spléniques 400 ppm/4 semaines: ↓ des lymphocytes B et T
Ward et al. 1985	Rat Sprague Dawley (mâles)	Moyen terme	1,10, 30, 300 ppm, 6h/j, 5j/s, > 13 semaines	30	300	↓ nombre de leucocytes % de lymphocytes dans le sang circulant, ainsi que des cellules fémorales
Deichman et al. 1963	Rat Sprague Dawley (mâles)	Moyen terme	15, 29, 31, 44, 47, 61, 65, 831 ppm, 5 h/j, 4 j/sem., de 5 sem. à 7 mois		15	Leucopénie

PAL : Phosphatases Alcalines Leucocytaires

## 4.5.2 Effets immunologiques

### 4.5.2.1 Données chez l'Homme

Il existe des preuves solides que le benzène est immunosuppresseur. De nombreuses études chez l'Homme ont confirmé l'hématotoxicité du benzène, allant, pour des expositions faibles, de la diminution du nombre de leucocytes jusqu'à l'anémie aplasique et à la pancytopenie pour des expositions plus élevées. Par ailleurs, de nombreuses études expérimentales chez l'animal ont montré une hématotoxicité et des effets immunosuppresseurs conséquents sur les analyses fonctionnelles des cellules humorales et à médiation cellulaire (CIRC 2018).

Des effets immunologiques ont été rapportés lors d'expositions professionnelles. Des peintres exposés aux benzène (3-7 ppm soit 9,6 à 22 mg.m<sup>-3</sup>), toluène et xylènes pendant 1 à 21 ans, au travers de leur activité professionnelle, présentaient une augmentation des immunoglobulines IgM et une diminution des IgG et IgA (Lange *et al.* 1973). La réduction des IgG et IgA résulte de la diminution des lymphocytes produisant ces immunoglobulines. Une réaction entre des leucocytes et des agglutinines a été observée chez 10 travailleurs parmi les 35 étudiés. Ce résultat suggère le développement de dyscrasie allergique chez certaines personnes exposées au benzène. Toutefois, comme les travailleurs ont été exposés à un mélange de substances, le rôle spécifique du benzène est incertain.

Une diminution significative des IgM et des IgA chez 10 travailleurs d'entretien des citernes de cargaison contenant des résidus de pétrole brut, comparativement aux témoins (n = 9), est rapportée dans l'étude de Kirkeleit *et al.* (2006). Les concentrations en benzène dans l'air variaient de 0,01 à 0,62 ppm (moyenne = 0,15 ppm). En revanche, aucun effet statistiquement significatif n'a été observé chez les travailleurs exposés concernant les IgG, les IgE, les lymphocytes totaux, les CD3, CD8, CD19, CD56, ou le ratio CD4/CD8.

D'autre part, le benzène altère l'immunité cellulaire, c'est à dire qu'il affecte les lymphocytes responsables de cette immunité (ATSDR 2007). Des cas de lymphopénie ont été rapportés dans une série d'études effectuées chez les travailleurs exposés au benzène dans différentes industries (cf. chapitre 4.5.1).

Brandão *et al.* (2005) ont comparé les comptes de lymphocytes de 24 sujets avec un diagnostic d'exposition chronique au benzène et 24 sujets témoins souffrant d'autres pathologies. Une proportion significativement plus élevée de CD8 et significativement plus faible de CD4 chez les individus souffrant d'intoxication chronique au benzène a été rapportée par les auteurs. Les limites de cette étude sont le faible nombre de participants, l'absence de données d'exposition au benzène et le fait que le groupe témoin ne soit pas constitué d'individus en bonne santé (ATSDR 2015).

Récemment, Guo *et al.* (2022) ont effectué une revue systématique des effets immuno-suppresseurs et d'inflammation chronique associés à l'exposition au benzène. Sur la base de toutes les études humaines sélectionnées, les auteurs ont identifié un effet immunosuppresseur induit par le benzène sur le système immunitaire adaptatif et l'activation du système immunitaire inné provoquant une inflammation. En particulier, le benzène réduit de manière significative les comptes de leucocytes circulants, notamment celui des lymphocytes, en particulier ceux des cellules T CD4+, des cellules B et des cellules tueuses naturelles (NK). Le benzène augmente en parallèle le nombre de cellules pro-inflammatoires ainsi que les biomarqueurs pro-inflammatoires.

#### 4.5.2.2 Données chez l'animal

Le benzène est un dépresseur de l'immunité cellulaire et humorale chez la souris dès l'exposition à 10 ppm (31,9 mg.m<sup>-3</sup>) 6 h par jour pendant 6 jours (Anses 2014). Fan *et al.* (1989) ont étudié les effets du benzène, du phénol et de l'hydroquinone sur l'activité des cellules NK de la rate de souris *in vitro*. Les auteurs ont observé que le benzène inhibe l'activité des cellules NK à des concentrations de 1 à 5.10<sup>-5</sup> mol.L<sup>-1</sup>, le phénol à des concentrations de 1.10<sup>-7</sup> à 5.10<sup>-5</sup> mol.L<sup>-1</sup> et l'hydroquinone à des concentrations de 1.10<sup>-6</sup> à 1.10<sup>-5</sup> mol.L<sup>-1</sup>. Cette étude suggère que le benzène et ses métabolites, en particulier l'hydroquinone et le phénol, ont un effet potentiellement toxique sur l'immunité cellulaire, en altérant l'activité des cellules NK.

Les résultats indiquent qu'une exposition au benzène, quelle que soit la voie d'exposition (respiratoire ou orale), affecte défavorablement la réponse immunitaire. Les principaux effets observés chez les souris sont la diminution de la réponse aux mitogènes, l'augmentation de l'activité cytotique et la diminution de la production d'anticorps. Les données chez les rats n'ont pas révélé d'effet spécifique sur la réponse immunitaire humorale (ATSDR 2007).

### 4.5.3 Effets neurologiques

#### 4.5.3.1 Données chez l'Homme

Des études relativement anciennes ont montré que l'exposition long terme à de fortes concentrations de benzène pouvait induire des anomalies neurologiques.

Parmi 8 patients ayant été exposés à des solutions contenant entre 9 et 88 % de benzène au travers de leur activité professionnelle, 6 présentaient une anémie aplasique et 2 une « pré-leucémie ». Parmi les 6 patients ayant une anémie aplasique, 4 ont développé une neuropathie périphérique avec atrophie musculaire des membres. La concentration en benzène dans l'atmosphère de travail était inférieure ou égale à 210 ppm (670 mg.m<sup>-3</sup>) (Baslo et Asksoy, 1982).

Kahn et Muzyka (1973) ont étudié les effets liés à une exposition long terme au benzène et au toluène chez 121 travailleurs exposés pendant 2 à 9 ans. La concentration de benzène dans le milieu de travail entre 1962 et 1965 était comprise entre 6 et 15,6 ppm (19 à 50 mg.m<sup>-3</sup>) alors que la concentration en vapeur de toluène n'excédait pas 5 mg.m<sup>-3</sup>. Soixante-quatorze de ces travailleurs se sont plaints de maux de tête fréquents (souvent à la fin de la journée de travail), de fatigue, de troubles du sommeil et de difficultés mnésiques. Les limites de cette étude résident dans le fait que les travailleurs ont été exposés au benzène et au toluène et que les concentrations précises d'exposition au benzène ainsi que les durées d'exposition sont inconnues.

Herregods *et al.* (1984) ont diagnostiqué une myélite transverse chez un jeune homme exposé quotidiennement au benzène en travaillant dans l'entrepôt d'un fournisseur de produits chimiques et de produits pharmaceutiques. La durée de l'exposition n'a pas été indiquée par les auteurs et les co-expositions ne sont pas prises en compte.

Lee *et al.* (2007) ont rapporté une association significative ( $p < 0,05$ ) entre la prévalence de la dyschromatopsie acquise de l'œil gauche (mais pas de l'œil droit) et l'augmentation de l'exposition au benzène (concentrations moyennes variant de 0,27 à 2,43 ppm-années) chez 736 travailleurs d'une industrie pétrochimique, comparativement à un groupe de 172 témoins non exposés au benzène. La prévalence de dyschromatopsie était significativement corrélée à l'âge et la durée d'emploi.

Des modifications des fonctions cognitives (problèmes graves d'orientation, de mémoire à court terme, d'attention, de langage et de fonctions visuospaciales, score MMSE et MOCA<sup>6</sup> inférieurs à 10) et des régions cérébrales associées (anomalies étendues du signal de la substance blanche, particulièrement dans le lobe frontal, le lobe temporal et les noyaux gris centraux), ont été documentées chez une patiente souffrant d'une intoxication chronique par le benzène (Hu, 2020). Une amélioration significative de l'état de santé de la patiente a été observé 3 mois après son hospitalisation.

#### 4.5.3.2 Données chez l'animal

Par inhalation, le benzène induit, après une exposition de 8 mois, des effets neurologiques comprenant un ralentissement de la transmission de l'influx cérébral chez le rat et la souris, une diminution des réflexes ainsi que le déclenchement d'une narcose chez le lapin (Carpenter, 1944). Evans *et al.* (1981) ont évalué l'activité comportementale de deux souches de souris (CD-1 et C57BL/6) exposées à 300 ou 900 ppm de benzène 6 h/j pendant 5 jours. L'exposition a été répétée après 2 semaines de non-exposition. Une augmentation de l'activité comportementale a été observée chez les deux souches de souris, dès 300 ppm. Cette augmentation était plus importante à 300 ppm, ce qui suggère selon les auteurs un effet narcoleptique du benzène à de plus fortes concentrations.

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 (2,5 ; 10 et 50 mg.m<sup>-3</sup>) a induit une augmentation significative de la contraction des membres antérieurs dès 0,78 ppm (2,5 mg.m<sup>-3</sup>) puis une diminution de ces effets aux concentrations supérieures. Dans cette même étude, une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase cérébrale a été notée (Sun *et al.* 1992).

### 4.5.4 Effets respiratoires

#### 4.5.4.1 Données chez l'Homme

Peu de données sur les effets respiratoires d'une exposition au benzène sont disponibles dans la littérature.

Des études épidémiologiques ont rapporté des associations entre l'exposition au benzène dans l'air extérieur et la diminution de la fonction pulmonaire ou l'exacerbation de symptômes de l'asthme chez les enfants vivant en Argentine, en Espagne et en France (Wichmann *et al.* 2009; Morales *et al.* 2015; Charpin *et al.* 2009; Zhou *et al.* 2013 cité dans Santé Canada 2023). Les concentrations en benzène dans l'air extérieur variaient de 0,3 à 0,9 ppb (0,96 à 2,9 µg.m<sup>-3</sup>). Ces études prenaient en compte le tabagisme des parents, mais pas la co-exposition à d'autres polluants de l'air extérieur pour lesquels des corrélations similaires ont été observées (Santé Canada 2023).

Martins *et al.* (2012) ont étudié la relation entre l'exposition au benzène dans l'air intérieur et extérieur et la prévalence de symptômes respiratoires chez des enfants au Portugal. Une augmentation de 10 µg.m<sup>-3</sup> (3,13 ppb) de benzène par semaine a été associée de façon significative à une diminution de 4,33 % du VEMS<sup>7</sup> (IC<sub>95</sub> % : -7,13 ; -1,13), à une diminution de 1,17 % du rapport VEMS/CVF<sup>8</sup> (IC<sub>95</sub> % : -3,24 ; -0,18), à une diminution de 5,89 % du débit expiratoire maximal 25-75 (DEM25-75)

<sup>6</sup> Mini-Mental State Examination (MMSE) = 7/30 (altération sévère)

Montreal Cognitive Assessment (MOCA) = 5/30 (altération sévère)

<sup>7</sup> VEMS = Volume expiratoire maximal par seconde

<sup>8</sup> CVF : Capacité vitale forcée

(IC<sub>95%</sub> : -10,16 ; -1,62), à une augmentation de de 2,79 % de la variation du VEMS ( $\Delta$  VEMS<sup>9</sup>) (IC<sub>95%</sub> : 0,92 - 4,65) et à une diminution du pH du condensat de l'air exhalé (marqueur d'inflammation des voies respiratoires). Cette étude prend en compte le tabagisme des parents et d'autres caractéristiques socio-démographiques et physiques, mais pas la co-exposition à d'autres polluants de l'air intérieur et extérieur pour lesquels des associations positives ont également été observées (PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, toluène, éthylbenzène) (Santé Canada 2023).

Ferrero et al. (2017) ont analysé le lien entre l'exposition au benzène *via* l'air intérieur et extérieur et la santé respiratoire de 352 enfants de 1 ans de la cohorte INMA (« *Infancia y Medio Ambiente* », Valence, Espagne). Les expositions au benzène ont été évaluées dans et à l'extérieur des logements par mesures passives sur des durées de 15 jours. Les concentrations étaient significativement plus élevées à l'intérieur des logements qu'à l'extérieur. De plus, 42 % des mesures en intérieur et 31 % des mesures en extérieur dépassaient respectivement la valeur guide de l'OMS de 1,7 µg.m<sup>-3</sup>. La santé respiratoire des enfants durant la première année de vie a été évaluée par questionnaire auprès des parents (toux, infections respiratoires, sifflements). Après ajustements sur les principaux facteurs de confusion, aucune association entre l'exposition au benzène et la santé respiratoire des enfants n'a été mise en évidence. Ces résultats sont en accord avec ceux d'une précédente étude de la même équipe n'ayant pas mis en évidence d'association significative entre l'exposition maternelle au benzène et la survenue de symptômes respiratoires durant la première année de vie de l'enfant (Aguilera et al. 2013).

Dans une étude transversale, Borghini et al. (2017) ont étudié l'association entre l'exposition atmosphérique au benzène et aux PM<sub>10</sub> et les manifestations cliniques de 88 patients souffrant de sclérodermie systémique. Le calcul du coefficient de corrélation de Spearman a montré que les concentrations atmosphériques de benzène étaient positivement corrélées au score d'atteinte cutanée (R = 0,3 ; p ≤ 0,05) et négativement corrélée à la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone utilisé comme indicateur de l'atteinte pulmonaire (R = - 0,36 ; p = 0,04). Ces résultats indiquent selon les auteurs un rôle potentiel de l'exposition au benzène dans le développement d'atteintes cutanées diffuses et leur progression vers des manifestations pulmonaires de sclérose systémique.

Récemment, Liu et al. en 2022 ont réalisé une méta-analyse de 15 études épidémiologiques sur le lien entre l'exposition au benzène dans l'air intérieur et extérieur et la survenue de symptômes respiratoires. Cette étude rapport un méta-RR de 1,08 (IC<sub>95%</sub> : 1,02-1,14) pour une augmentation de 1 µg.m<sup>-3</sup> de la concentration atmosphérique benzène. Aucune association statistiquement significative n'a été observée pour la rhinite ou la bronchite.

#### 4.5.4.2 Données chez l'animal

Snyder et al. (1978, 1984) n'ont pas rapporté d'effet du benzène sur le tissu pulmonaire de rats Sprague-Dawley exposés à 0, 100 ou 300 ppm, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant la vie entière. Aucun effet pulmonaire n'a été observé chez des souris AKR/J ou C57BL/65 exposées vie entière à 300 ppm de benzène (Snyder et al. 1978, 1980).

<sup>9</sup>  $\Delta$ VEMS : Aumentation du VEMS en pourcentage du VEMS initial, après prise de bronchodilatateur

## 4.6 Reprotoxicité et toxicité sur le développement

### 4.6.1 Données chez l'Homme

Les études menées en milieu professionnel suggèrent que le benzène induit une diminution de la fertilité féminine (Mukhametova et Vozovaya, 1972 ; Vara et Kinnunen, 1946). Cependant, il est difficile de conclure en raison des incertitudes concernant l'évaluation des expositions et des limites concernant les données collectées.

Dans l'étude de Vara et Kinnunen (1946), 30 femmes présentant des symptômes liés à une intoxication par le benzène ont été examinées. Les concentrations de benzène présent dans l'air n'ont pas été spécifiées, mais les auteurs précisent que ces concentrations étaient bien supérieures à 1 ppm (3,19 mg.m<sup>-3</sup>). Douze de ces femmes présentaient des troubles du cycle menstruel. Des informations sur la fertilité ont été fournies pour 10 d'entre elles. Deux de ces femmes ont subi un avortement spontané et n'ont eu aucun enfant pendant la durée de leur activité professionnelle, même si elles n'utilisaient pas de moyen de contraception. Toutefois, les auteurs n'ont pas étudié le lien entre l'absence de naissance et la fertilité. Un examen gynécologique chez 5 de ces femmes a montré que les perturbations du cycle menstruel étaient dues à une atrophie des ovaires.

Une autre étude (Michon, 1965) a également mis en évidence des perturbations du cycle menstruel chez des femmes exposées professionnellement à des hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylènes). Les niveaux d'exposition au benzène et au toluène étaient inférieurs à 0,25 ppm (0,8 mg.m<sup>-3</sup>). Cinq-cent (500) femmes de 20 à 40 ans ont été comparées à un groupe témoin de 100 femmes. Vingt-et-un pour cent (21 %) des femmes exposées ont présenté des cycles menstruels irréguliers comparés à 12 % des femmes dans le groupe témoin. Des menstruations courtes (jusqu'à 2 jours), longues (6 à 9 jours) et prolongées (plus de 9 jours) ont été constatées chez 26 % des femmes exposées, comparé à 13 % chez les témoins. Toutefois, cette étude présente de nombreuses limites : les femmes ont été exposées à un mélange de trois substances, les concentrations en benzène ne sont pas bien définies, et les durées d'exposition et l'activité professionnelles des témoins n'ont pas été renseignées.

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

Plus récemment, Katukam *et al.* (2012) ont analysé le volume et la qualité du sperme de 160 travailleurs exposés au benzène et 200 témoins non exposés. Les travailleurs ont été répartis en 4 groupes selon la durée d'exposition (groupe 1, 0– 5 ans d'exposition, n = 52 ; groupe 2, 5–10 ans d'exposition, n=73 ; groupe 3, 10–15 ans d'exposition, n = 35). Aucune différence significative des caractéristiques du sperme (volume, apparence, pH, viscosité, temps de liquéfaction) n'a été

observée entre les travailleurs exposés et les témoins. Néanmoins, des relations ont été observées chez les travailleurs exposés en fonction de la durée d'exposition, après ajustement sur l'âge : décroissance significative du nombre et de la motilité des spermatozoïdes ( $p < 0,05$ ), augmentation significative des pourcentages de spermatozoïdes morphologiquement anormaux et de la longueur de la queue des comètes des spermatozoïdes. Cette étude ne rapporte pas d'évaluation du succès de la reproduction (ATSDR 2015).

Les données disponibles sur les effets d'une exposition au benzène sur le développement chez l'Homme sont également limitées et peu concluantes (ATSDR 2007). Elles sont limitées en raison notamment d'un manque d'information sur les niveaux d'exposition, et/ou d'une exposition à de multiples substances.

Chez l'Homme, le benzène traverse la barrière placentaire et est présent dans le cordon ombilical à une concentration supérieure ou égale à celle se trouvant dans le sang maternel.

Dans une étude où des travailleurs ont été exposés à du benzène, Forni *et al.* (1971) ont étudié le cas d'une femme enceinte exposée au benzène dans le cadre de son travail pendant toute sa grossesse. Cette femme présentait une pancytopenie et une augmentation des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulants. A la naissance, l'enfant était sain et aucune aberration chromosomique n'a été mise en évidence. L'année suivante, cette femme mit au monde une fille qui était également en bonne santé.

Dans l'étude de Fumes-Cravioto *et al.* (1977), une augmentation de la fréquence des cassures de chromatides et d'isochromatides ainsi que des échanges de chromatides sœurs a été observée sur les lymphocytes de 14 enfants dont les mères ont été exposées professionnellement à du benzène ainsi qu'à d'autres solvants organiques pendant la grossesse. Il n'a pas été mentionné si les mères présentaient des signes de toxicité pendant leur grossesse.

Chen *et al.* (2000) ont étudié la corrélation entre l'exposition au benzène et d'autres facteurs de risque professionnels (par exemple le stress) chez 792 femmes enceintes employées dans l'industrie pétrochimique entre 1996 et 1998. Ils ont montré une interaction entre l'exposition au benzène et le stress au travail sur la réduction du poids de naissance.

Dans une étude cas-cohorte, Lupo *et al.* (2011) ont évalué l'association entre l'exposition maternelle à des polluants atmosphériques, dont le benzène, et le risque d'anomalies du tube neural (spina bifida, anencéphalie). Les concentrations atmosphériques en benzène sont issues de travaux de modélisation de l'US Environmental Protection Agency (US EPA) et 5 niveaux d'exposition ont été définis (bas :  $0,12-0,45 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (niveau de référence), médium/bas :  $>0,45-0,98 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , médium :  $>0,98-1,52 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , médium/élevé :  $>1,52-2,86 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , élevé :  $>2,86-7,44 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). L'étude ne rapporte pas d'association significative entre l'exposition au benzène et le risque d'anencéphalie, quel que soit le niveau d'exposition. En ce qui concerne le risque de spina bifida, des associations significatives ont été observées pour les catégories d'exposition médium/bas, médium et élevé, mais pas pour médium/élevé indiquant une absence de relation monotone entre l'exposition au benzène et ces atteintes (ATSDR 2015).

Une étude cas-témoin menée aux États-Unis auprès de femmes enceintes (exposition moyenne =  $2,1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) rapporte un risque accru de naissance prématurée (RR = 1,09; IC<sub>95%</sub> : 1,06 - 1,13) associé à l'exposition dans l'air extérieur au benzène provenant du trafic routier pendant toute la grossesse. Les résultats proviennent d'un modèle à un seul polluant corrigé pour prendre en compte l'âge, l'origine ethnique, l'éducation et la parité de la mère. D'autres expositions découlant du trafic routier, y compris les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), le carbone élémentaire et le diesel, étaient fortement corrélées à l'exposition au benzène et également associées à un risque accru de naissance prématurée (Wilhelm *et al.* 2011).

Zahran *et al.* (2012) ont rapporté une association statistiquement significative entre l'augmentation des concentrations atmosphériques en benzène et la réduction du poids à la naissance dans une étude aux USA. Dans cette étude, un écart du poids moyen à la naissance de 41,1g était observé entre la catégorie la plus fortement exposée au benzène et la catégorie la plus faiblement exposée (3328,8 g vs. 3369,9 g). Les concentrations annuelles en benzène par quintiles étaient respectivement de : 1/ 0,430 à 1,049  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ; 2/ 1,050 à 1,306  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ; 3/ 1,307 à 1,571  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ; 4/ 1,572 à 1,973  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et 5/ 1,974 à 4,929  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

L'étude de Ramakrishnan *et al.* (2013) ne rapporte pas d'association significative entre les concentrations atmosphériques de benzène et le risque de fentes orales chez les enfants de femmes enceintes entre 1999 et 2008 au Texas (concentration annuelle moyenne en benzène = 0,85  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , 90<sup>ème</sup> percentile = 1,37  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Cependant, ces trois études sont limitées du fait de l'utilisation de données de mesures annuelles issues de modélisations de l'US EPA et non de mesures d'exposition individuelles (ATSDR 2015).

Trois autres études récentes ne rapportent pas d'association entre l'exposition environnementale *in utero* au benzène et la survenue d'anomalies congénitales (Vincetti *et al.* 2016, Janitz *et al.* 2018), d'altérations cognitives ou du développement psychomoteur de l'enfant à 15 mois (Lertxundi *et al.* 2015).

L'étude de cohorte de Estarlich *et al.* (2016) menée en Espagne conclut à un risque accru de naissance prématurée associé à l'exposition au benzène dans l'air ambiant (médiane = 1,3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) pendant la grossesse. Après prise en compte des facteurs de confusion (notamment tabagisme, caractéristiques socio-démographiques) et de l'exposition au NO<sub>2</sub>, le RR était de 1,45 (IC<sub>95</sub> % : 1,00 - 2,09) pour chaque augmentation de 1  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  de l'exposition au benzène au cours du troisième trimestre chez les femmes enceintes ayant passé plus de 15 heures par jour à la maison au cours de leur troisième trimestre (Santé Canada 2023).

Enfin, Dos Santos *et al.* (2019) rapportent une association significative entre l'exposition maternelle au benzène et la survenue de naissances prématurées 5 jours avant le terme. Aucune association n'a cependant été retrouvée pour les autres fenêtres d'exposition, à savoir 10 jours, 15 jours, 60 jours ou 90 jours avant le terme (concentration journalière moyenne en benzène = 6,56  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).

#### 4.6.2 Données chez l'animal

De nombreuses études pour lesquelles les animaux ont été exposés pendant la gestation au benzène ont été menées (Coate *et al.* 1984 ; Grenn *et al.* 1978 ; Kuna et Kapp, 1981 ; Murray *et al.* 1979 ; Ungvary et Tatrai, 1985). Aucune de ces études ne montre que le benzène est tératogène, même à des concentrations induisant une toxicité maternelle et fœtale. Des altérations de l'hématopoïèse ont été observées chez le fœtus et la descendance de souris gestantes exposées à de « faibles » concentrations en benzène ( $\leq 20$  ppm) (Keller et Snyder 1986, 1988). Ces études sont décrites ci-dessous.

La foetotoxicité a été mise en évidence par une diminution du poids corporel du fœtus et par une augmentation du risque de malformations squelettiques, telles que la présence de côtes surnuméraires chez la souris et le lapin (Murray, 1979 ; Ungvary et Tatrai 1985). Aucune autre malformation et aucun effet sur l'issue de la gestation n'est rapporté dans ces études. Une augmentation des résorptions et des avortements a été observée à 312 ppm chez le lapin (Ungavary et Tatrai, 1985), mais cet effet n'a pas été observé dans d'autres études (Green *et al.* 1978, Murray *et al.* 1979).

Chez le rat, l'étude de Green *et al.* (1978) rapporte une diminution significative du poids des fœtus exposés *in utero* à 2 200 ppm de benzène 6h/j du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation (GD). Dans cette même étude, un retard de l'ossification est rapporté à 300 et 2 200 ppm et une augmentation du nombre de fœtus avec sternèbres manquantes à 100 et 2 200 ppm. Ces effets affectaient davantage la descendance femelle. Une toxicité maternelle (réduction du gain de poids corporel) a été observée à 2 200 ppm.

Kuna et Kapp (1981) ont observé une réduction du poids des fœtus exposés *in utero* à 50 ppm de benzène. Des effets isolés sur l'ossification ont été rapportés à 500 ppm. Ces anomalies n'étaient pas significativement plus nombreuses que dans le groupe témoin et pourraient résulter d'un stress maternel (ATSDR 2007).

L'étude de Coate *et al.* (1984) menée chez 250 femelles en gestation exposés à 1, 10, 40 et 100 ppm (3,19 – 31,9 – 128 – 319 mg.m<sup>-3</sup>) de benzène 6 heures par jour de GD6 à GD15 a montré une diminution significative du poids des fœtus à partir de 100 ppm (319 mg.m<sup>-3</sup>) de benzène comparé au groupe témoin ( $p < 0,05$ ). Aucune fœtotoxicité, aucun effet toxique maternel, ni aucun effet tératogène, n'a été observé pour les rates exposées à 40 ppm (128 mg.m<sup>-3</sup>) de benzène ou à des concentrations plus basses.

Aucune malformation squelettique n'a été observée chez des rats exposés *in utero* à 47 ppm de benzène pendant 8 jours, 24 heures par jour. Une diminution du poids des fœtus à 47 ppm et une augmentation de la mortalité des fœtus à 141 ppm ont été rapportées (Tatrai *et al.* 1980b). Chez les rats CFY exposés à l'air pur ou à 125 ppm de benzène sur la période GD 7-14, Tatrai *et al.* (1980a) ont observé une diminution de 17 % du poids du placenta, une diminution du poids moyen des fœtus et un retard de l'ossification. L'exposition continue de rates gestantes à 6 concentrations de benzène comprises entre 0,3 et 210 ppm pendant 10 à 15 jours avant accouplement et jusqu'à 3 semaines après, n'a engendré ni diminution du poids des nouveau-nés, ni malformations (Gofmekler 1968). Une légère diminution de la taille des portées a été observée à 20 ppm et une absence totale de portées à 210 ppm, sans qu'il soit possible de déterminer si cela était dû à un échec de l'accouplement, à une infertilité ou à des pertes précoces d'ovules fécondés avant l'implantation.

Des altérations de l'hématopoïèse ont été observées chez les fœtus et la progéniture de souris gravides exposées au benzène 6 heures/jour de GD6 à GD15 (Keller et Snyder 1986). Les réponses étaient différentes chez les animaux exposés *in utero* à 20 ppm ou à des concentrations plus faibles. Par exemple, à 20 ppm de benzène, les taux de cellules érythroïdes formant colonies (CFU-E) chez les fœtus étaient diminués, alors qu'ils étaient augmentés à 5 et 10 ppm. Chez les nouveau-nés de 2 jours exposés *in utero* à 5 ppm, le taux de CFU-E était revenu aux valeurs des témoins, mais une réponse bimodale était observée chez les nouveau-nés exposés à 10 ppm. Par ailleurs, les taux de cellules granulocytaires formant des colonies (GM-CFU-C) étaient plus élevés chez les nouveau-nés de 2 jours exposés *in utero* à 20 ppm de benzène, mais pas chez les fœtus exposés à 5 ou 10 ppm. Selon les auteurs, une explication possible de ces observations est une perte de l'homéostasie hématopoïétique induite par le benzène provoquant des élévations transitoires du nombre de cellules progénitrices, en surcompensation de la perte d'homéostasie. L'exposition à 20 ppm de benzène induirait une perturbation plus sévère de l'homéostasie que les expositions aux concentrations inférieures, ce qui se traduirait par une surcompensation plus sévère et un temps de récupération allongé par rapport aux expositions plus basses. Cela expliquerait l'élévation du nombre de GM-CFU-C observée chez les nouveau-nés de 2 jours exposés à 20 ppm, et non chez les nouveau-nés exposés à 10 ppm et à 5 ppm. Aucun test n'a été effectué sur les mères après l'exposition au benzène, ce qui limite la portée des résultats (ATSDR 2007).

Dans une étude de la même équipe, des souris Swiss Webster gravides ont été exposées, 6 heures par jour, de GD6 à GD15, à 5, 10 ou 20 ppm de benzène (Keller et Snyder 1988). Aucun effet non hématologique n'a été observé chez les fœtus et les nouveau-nés. Aucun changement notable des paramètres hématopoïétiques n'a été rapporté chez le fœtus de 16 jours. En revanche, les nouveau-nés de 2 jours exposés *in utero* présentaient une diminution dose-dépendante des précurseurs érythroïdes, quelle que soit la concentration d'exposition et à 20 ppm, une augmentation des cellules blastiques hépatiques et des précurseurs granulopoïétiques. Les souris adultes de six semaines exposées *in utero* à 20 ppm de benzène présentaient également une granulopoïèse accrue. Ces animaux présentaient un nombre élevé de cellules blastiques hématopoïétiques hépatiques et de précurseurs granulopoïétiques, accompagné d'une diminution des précurseurs érythroïétiques. Cependant, cet effet n'était pas clairement évident chez les souris adultes de 6 semaines exposées *in utero* à 5 ou 10 ppm (ATSDR 2007).

D'après l'ATSDR (2007), les résultats des études d'inhalation menées sur des animaux de laboratoire sont cohérents d'une espèce à l'autre. Il a été suggéré que la fœtotoxicité du benzène chez l'animal est liée à une toxicité maternelle, les effets observés se produisant habituellement lorsqu'il y a une diminution du poids maternel (Tatrai et al. 1980b). Toutefois, le mécanisme qui sous-tend cette toxicité n'a pas été entièrement élucidé, du fait du peu de données sur l'effet du benzène sur la consommation alimentaire maternelle et sur les concentrations sanguines maternelles et fœtales de benzène et de ses métabolites. Comme indiqué ci-dessus, il existe des preuves d'anomalies hématopoïétiques persistantes chez les animaux exposés *in utero* au benzène à 20 ppm (Keller et Snyder 1988). Elles pourraient également exister à des concentrations plus faibles, mais des tests adéquats n'ont pas été effectués.

Les résultats des études sur le développement sont synthétisés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Synthèse des études expérimentales sur la reproduction et le développement (ATSDR 2007)

Référence	Espèce (souche)	Exposition / Durée	NOAEC (ppm)	LOAEC (ppm)
Coate et al. 1984	Rat (Sprague-Dawley)	GD 6-15, 6h/j	40	100 (réduction du poids des fœtus)
Green et al. 1978	Rat (Sprague-Dawley)	GD 6-15, 6h/j	-	100 (augmentation du nombre de fœtus avec sternèbres manquantes)
Tatrai et al. 1980a	Rat (CFY)	GD 7-14, 24h/j	-	125 (diminution du poids des fœtus, retard de l'ossification, diminution de 17 % du poids du placenta chez les fœtus)
Tatrai et al. 1980b	Rat (CFY)	GD 7-14, 24h/j	-	47 (diminution du poids des fœtus, retard de l'ossification) 141 (mortalité fœtale)
Murray et al. 1979	Souris (CF-1)	GD 6-15, 7h/j	-	500 (diminution du poids des fœtus, retard de l'ossification)
Murray et al. 1979	Lapin (New-Zealand)	GD 6-18, 7h/j	-	500 (malformations squelettiques mineures)
Ungvary et Tatrai 1985	Lapin (NZ)	GD 7-20, 24h/j	156,5	313 (augmentation des résorptions et des avortements, diminution du poids des fœtus, malformations squelettiques mineures)
Ungvary et Tatrai 1985	Souris (CFLP)	GD 6-15 12h/j	-	156,5 (diminution du poids des fœtus, retard de l'ossification)
Keller et Snyder 1988	Souris (Swiss-Webster)	GD 6-15, 6h/j	10	20 (diminution des précurseurs érythroïdes, augmentation des précurseurs granulopoïétiques)

## 4.7 Génotoxicité

D'après le CIRC, le benzène présente les principales caractéristiques des agents cancérigènes. En particulier, il existe des preuves solides, y compris chez l'Homme, que le benzène est métaboliquement activé en métabolites électrophiles, qu'il induit des dommages oxydatifs de l'ADN, qu'il est génotoxique, immunosuppresseur et provoque une hématotoxicité (CIRC 2018). De plus, il existe des preuves provenant des études expérimentales que le benzène altère la réparation de l'ADN et cause une instabilité génomique, en inhibant la topo-isomérase II, enzyme de réplication de l'ADN qui joue un rôle dans la réparation de l'ADN. Les métabolites du benzène, en particulier la 1,4-benzoquinone et l'hydroquinone inhibent directement la topo-isomérase II dans les études *in vitro* sur cellules humaines et chez la souris.

Dans les études chez le travailleur, le benzène induit des lésions oxydatives à l'ADN, des cassures de brins d'ADN, des mutations par duplication de gène, des aberrations chromosomiques et des micronoyaux. Les changements cytogénétiques spécifiques induits comprennent l'aneuploïdie, des translocations et divers autres changements structurels des chromosomes. Ces conclusions, fondées sur les études épidémiologiques sont largement confirmées par les études *in vitro* et *in vivo*. Dans la moelle osseuse des animaux de laboratoire exposés *in vivo*, le benzène provoque des adduits d'ADN, des aberrations chromosomiques et des micronoyaux. De même, dans les cellules humaines *in vitro*, le benzène ou ses métabolites induisent des adduits d'ADN, des lésions à l'ADN et des aberrations chromosomiques (CIRC 2018).

La revue de Luitjen *et al.* (2020) résume les principaux résultats des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* du benzène et de ses métabolites. Ces résultats sont présentés dans les tableaux 8 et 9. *In vitro*, l'administration de benzène a induit des micronoyaux dans une lignée cellulaire de poumon de hamster chinois (V79), ainsi que dans les cellules B-lymphoblastoïdes humaines MCL-5<sup>10</sup> ; il n'a pas été détecté de réponse dans les cellules lymphoblastiques humaines AHH-1. Dans une étude de validation inter laboratoires utilisant des cellules V79 avec un seul traitement et un seul moment d'échantillonnage, le benzène n'a pas produit d'effet après trois heures d'exposition avec activation métabolique et une période de récupération de 21 heures. D'autre part, l'induction de micronoyaux a été observée dans une lignée cellulaire dérivée de V79 génétiquement modifiée exprimant à la fois le CYP2E1 humain et la sulfotransférase humaine SULT1A, confirmant le rôle clé du CYP2E1 et des enzymes de phase II dans le métabolisme du benzène et la production de métabolites actifs. Les données du NTP concernant les aberrations chromosomiques sont globalement négatives après une exposition à 16-1000 µg.L<sup>-1</sup> de benzène. Des résultats positifs pour les échanges de chromatides sœurs ont été observés dans les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) en l'absence d'activation métabolique. Une réponse clastogène au benzène a été observée dans les lymphocytes humains exposés *in vitro* ainsi qu'une augmentation significative de l'aneuploïdie en l'absence d'activation métabolique. Des résultats positifs ont également été observés avec d'autres types de cellules (cellules pulmonaire de hamster chinois (CHL), les cellules ovariennes de hamster chinois et cellules embryonnaires de hamster syrien (SHE)).

<sup>10</sup> Les MCL-5 sur-expriment les CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4 et CYP2E1, ainsi que et l'hydrolase d'époxyde microsomale, ce qui pourrait expliquer les différences observées entre la lignée MCL-5 et la lignée parentale AHH-1

Concernant les tests d'Ames, malgré une légère toxicité à la concentration la plus élevée testée et une augmentation des révertants dans la souche TA97 (bien que non dose-dépendante), les résultats présentés dans la base de données du NTP sont globalement négatifs. Ces résultats négatifs pourraient être liés, selon les auteurs, à l'inadéquation du système d'activation microsomale S9. Un résultat positif, mais non dose-dépendant, a été obtenu uniquement dans la souche TA1535 en présence de fractions post-mitochondriales fortifiées au NADPH (mélange S9) à partir d'homogénats de foie de rat et de hamster syrien.

Dans les tests de mutation génique sur des cellules de mammifères, il a été rapporté que le benzène induisait des mutations géniques directes dans les cellules de lymphome de souris L5178Y Tk+/- (MLA). En revanche, aucune augmentation de telles mutations n'a été signalée dans la base de données du NTP. Les résultats obtenus pour le locus hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (*Hprt*) étaient principalement négatifs.

Concernant les données *in vivo*, l'exposition au benzène par inhalation n'a entraîné qu'une augmentation marginale (< deux fois) et contradictoire de la fréquence des mutants dans les poumons et la rate chez les rongeurs transgéniques<sup>11</sup>. Cependant, une plus grande augmentation de la fréquence des mutants a été observée dans les cellules T spléniques chez les souris après des expositions longues (jusqu'à 38 semaines) à des doses élevées (200 à 300 ppm). L'inhalation de benzène a induit des niveaux accrus d'altérations de l'ADN (test de comètes) dans le sang périphérique, la moelle osseuse et le foie à différentes doses chez la souris. Les résultats des tests des micronoyaux ont montré une augmentation des micronoyaux dans la moelle osseuse chez les souris (sauvages et génétiquement modifiées<sup>12</sup>) et les rats dès 1 ppm. Chez les souris exposées 4 semaines, des augmentations des micronoyaux ont également été observées dans le sang périphérique dès 1 ppm. Des aberrations chromosomiques ont été observées dans les lymphocytes des souris exposées par inhalation, même à des doses très faibles (Meyne *et al.* 1980, William *et al.* 1991).

---

<sup>11</sup> Souris transgéniques exprimant le gène lambda/lacI

<sup>12</sup> Modifications génétiques affectant le gène p53 (Tg.p53+/-) et un gène associé à l'activation cellulaire (Tg.AC)

Tableau 8 : Résumé de résultats d'études de génotoxicité *in vitro* du benzène et de certains de ses métabolites (d'après Luitjen *et al.* 2020)

Substance	Micronoyaux		Aberrations chromosomiques (AC)		Echange de chromatides sœurs (ECS)		Test d'Ames		Mutations géniques	
	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats
Benzène	(+)	(-) AHH-1 (+) CHL(IU) et MCL-5  (-) V79 (Exposition 3h, prélèvement 21h)	(+)	(+) Lymphocytes humains ; (+) CHO; (+) CHL; (+) SHE, aneuploïdie			(-)	(-) TA97, TA98, TA100, TA1535 avec ou sans S9; (E) TA97 avec S9; (-) TA102 avec CYP2E1; (+) TA1535 mais pas dose-dépendant avec S9	(E)	Tk: (+) cellules de lymphome; Hprt : généralement (-) ; (+) une seule étude
Phénol	(+)	(+) CHO avec ou sans S9; (+) V79 sans S9; faible (+) lymphocytes humains sans S9	(l)	n.t.			(-)	(-)TA97, TA98, TA1535, TA1537, TA2637, TA102, TA104, avec ou sans S9	(+)	Tk : faible [+] ; Hprt : faible (+) V79 ; (-) V79 à 24h de l'exposition ; (+) SHE

Substance	Micronoyaux		Aberrations chromosomiques (AC)		Echange de chromatides sœurs (ECS)		Test d'Ames		Mutations géniques	
	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats
								(plusieurs études)		
Catéchol	(+)/(-)	(+) V79 ; (+) lymphocytes humaines ; (-) faible augmentation dans les lymphocytes humains	(+)	(+) SHE, aneuploïdie ; (+) CHO	(+)	ECS (plusieurs études)	(-)	(-) TA97, TA98, TA1535, TA1537, TA2637, TA102, TA104, avec ou sans S9	(+)	Tk : [+] cellules de lymphome ; locus Hprt : (+) SHE ; (+) V79
Hydroquinone	(+)	(+) CHL(IU)	(+)	(+) AC à < 10 µg.mL-1 possible aneuploïdie	(+)		(-)	(-) TA97, TA98, TA100, TA1535, TA137 avec ou sans S9	(+)	Tk : [+] cellules de lymphome
Benzène oxide	(I)	n.t.	(I)	n.t.			(I)	(-) TA98, TA100 avec ou sans S9; (+) TA100; (-) TA1535 avec S9; (+) TA98,		n.t.

Substance	Micronoyaux		Aberrations chromosomiques (AC)		Echange de chromatides sœurs (ECS)		Test d'Ames		Mutations géniques	
	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats	Appréciation générale selon les auteurs	Résultats
								TA100 avec S9		
1,2-dihydro-1, 2-dihydroxybenzène	(-)	Faible réponse dans V79	(-)	(-)	Pas d'évidence d'ECS dans V79		(-)	(-) TA98 avec ou sans S9; (-) TA100, TM677/8 AZAG avec ou sans S9; (+) TA100, TM677/8 AZAG avec S9; faible (+) TA98 ; (+) TA104 ; (+) TA1535 avec S9	(+)	Faible augmentation mutation géniques (résistance 6-thioguanine) dans V79

Données issues des études suivantes : Glatt *et al.* (1989), Whysner *et al.* (2004), Stark and Rastetter (1996), Kirkland *et al.* (2016), et NTP (2019).

(E) : Une appréciation équivoque correspond à un résultat douteux ou inconsistant au sein d'une étude, si une réponse positive ne peut pas être écartée, ou si différentes études de validité égales montrent des résultats positifs et négatifs ; (I) : Une appréciation peu probante correspond à un résultat négatif ou peu certain, pour lequel aucune conclusion ferme ne peut être tirée en termes de satisfaction des exigences des lignes directrices de l'OCDE ou des recommandations de bonnes pratiques ; n.t. : non testé ; AHH-1 : Aryl Hydrocarbon Hydroxylase (cellules lymphocytaires humaines génétiquement modifiées pour exprimer de manière stable la luciférase du gène bactérien luxAB sous le contrôle du promoteur inductible CYP1A1) ; CHL : cellules pulmonaires de hamster chinois ; CHO : cellules ovariennes de hamster chinois ; MCL-5 : cellules B-lymphoblastoïdes humaines ; Hprt : hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase ; Tk : Thymidine kinase ; V79 : lignée cellulaire de poumon de hamster chinois ; SHE : cellules embryonnaires de hamster syrien.

Tableau 9 : Résumé de résultats d'études de génotoxicité *in vivo* du benzène et de certains de ses métabolites (d'après Luitjen *et al.* 2020)

Espèce/souche	Exposition	Résultats	Références
<b>Mutations géniques</b>			
Souris B6C3F1 transgénique lambda/lacl	300 ppm, 6h/j, 5j/sem., 12 semaines	Augmentation marginale de la fréquence des mutants dans le poumon et la rate à 300 ppm	Mullin <i>et al.</i> (1995, 1998)
Souris C57BL/6 p53 <sup>+/-</sup> et C57BL/6 WT	100-200 ppm, 6h/j, 5j/sem., 38 semaines	Augmentation de la fréquence des mutants dans les cellules T spléniques à 100 ppm	Albertini <i>et al.</i> (2010)
<b>Dommmages à l'ADN (comètes)</b>			
Souris BDFI	100-900 ppm, 6h/j, 5j/sem., 6 semaines	Foie, sang périphérique et moelle osseuse : positif à 100 ppm	Plappert <i>et al.</i> (1994)
<b>Aberrations chromosomiques</b>			
Souris diverses non consanguines	1-100 ppm, 6h/j, 5j/sem., 4 semaines	MN : positif moelle osseuse et sang périphérique à 1 ppm	French <i>et al.</i> (2015)
Souris DBA/2	10-1000 ppm, 6h	MN : positif moelle osseuse à 10 ppm	Erexson <i>et al.</i> (1986)
Rats Sprague-Dawley	0,1-30 ppm, 6h	MN : positif moelle osseuse à 1 ppm	Erexson <i>et al.</i> (1986)
Souris Tg. p53 <sup>+/-</sup> , souris Tg. AC et souris FVB/N et C57BL/6	100-200 ppm, 6h/j, 5j/sem., 38 semaines	MN : positif moelle osseuse à 100 ppm	Healy <i>et al.</i> (2001)
Souris B6C3F1	1-200 ppm, 6h/j, 5j/sem., 1-2-4 ou 8 semaines	MN : positif moelle osseuse et sang périphérique à 100 ppm	Farris <i>et al.</i> (1996)
Souris DBA/2	300 ppm, 13 semaines	MN : positif moelle osseuse à 300 ppm	Luke <i>et al.</i> (1988)
Souris B6C3F1, DBA/2 et C57BL/6	300 ppm, 5j/sem., 13 semaines	MN : positif sang périphérique à 100 ppm	Tice <i>et al.</i> (1989)
Souris CD-1	40, 100, 1000 ppb. 22h/j, 7j/sem., 6 sem.	AC : positif dans les lymphocytes de la rate à 40 et 100 ppb	Au <i>et al.</i> 1991

MN : Micronoyaux, AC : Aberrations chromosomiques

Les aberrations chromosomiques seraient à l'origine des leucémies observées chez les personnes exposées au benzène. Une augmentation significative des échanges de chromatides sœurs dans des cellules de moelle osseuse et dans les lymphocytes d'animaux exposés au benzène, corrobore le potentiel génotoxique du benzène.

Les données disponibles montrent que ce sont les métabolites du benzène qui possèdent une action génotoxique. Il est possible que chaque métabolite produise ses propres effets ce qui expliqueraient les différences observées dans les résultats des différents tests pratiqués (Anses 2014).

En effet, le benzène est métabolisé au niveau du foie *via* les cytochromes P450 2E1 (CYP2E1) (et CYP2F1) en phénol, hydroquinone et catéchol. D'autres voies de transformation aboutissent à la production d'acide *trans*-muconique et d'acide S-phénylmercapturique (cf. chapitre 4.1.3) Les intermédiaires de transformation (aldéhyde muconique) après ouverture du noyau benzénique peuvent également donner de l'acide *trans*-muconique. Un métabolisme similaire à celui du foie a lieu au niveau de la moelle osseuse. Les métabolites phénoliques (phénol, hydroquinone, catéchol, 1,2,4-benzènetriol, 1,2- et 1,4-benzoquinone) apparaissent comme jouant un rôle majeur dans la toxicité du benzène. Ces derniers peuvent être métabolisés par les peroxydases telles que la MPO, en radicaux semi-quinoniques et quinones hautement réactifs, capables de stimuler la production d'espèces radicales oxygénées. Les métabolites génèrent par des mécanismes divers des altérations de la tubuline, des histones, de la topoisomérase II, ainsi que d'autres protéines associées à l'ADN expliquant les effets pléiotropes génotoxiques (clastogène, translocation, aneuploïdie...) (Smith *et al.* 1996a, 1996b). Le métabolisme du benzène implique la production de métabolites réactifs qui agissent directement sur les macromolécules cellulaires (protéines et ADN). Les effets observés du benzène sont certainement dus à plusieurs métabolites tels que l'époxybenzène, le catéchol, l'hydroquinone, la 1,4-benzoquinone et le *trans-trans*-muconaldéhyde. Des adduits à l'époxybenzène ont été retrouvés dans le sang et dans la moelle osseuse de souris exposées au benzène (McDonald *et al.* 1994). De l'époxybenzène ainsi que des adduits à l'hémoglobine et l'albumine ont été détectés dans le sang des travailleurs exposés au benzène (Rappaport *et al.* 2002a, 2002b ; Yeowell-O'Connell *et al.* 1998).

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

Par ailleurs, il est rapporté que l'exposition au benzène chez l'Homme conduit à des types d'aberrations chromosomiques présentes dans certaines affections hématologiques malignes, telles que la leucémie aiguë myéloïde (LAM) et les syndromes myélodysplasiques (SMD) (Smith et Zhang, 1998 ; CIRC 2018). Les aberrations comprennent des gains ou des pertes spécifiques de chromosomes ainsi que des translocations, des délétions et des inversions, pour la plupart situées sur les chromosomes 5, 7, 8, 9, 21 ou 22. Dans les lymphocytes de travailleurs chinois ayant subi une exposition professionnelle au benzène, une fréquence plus élevée d'altérations chromosomiques et génomiques particulières telles que l'hyperploïdie du chromosome 9, des translocations entre les chromosomes 8 et 21 et des aneusomies des

chromosomes 8 et 21 ont été décrites (Zhang *et al.* 1996 ; Smith et Zhang, 1998). Des hausses significatives des taux de monosomie pour les chromosomes 5 et 7 ( $p < 0,001$  et  $p < 0,0001$ , respectivement) et des hausses de la fréquence de la trisomie et de la tétrasomie des chromosomes 1, 5, et 7 ont aussi été signalées (Zhang *et al.* 1998a, 1998). Bon nombre de ces anomalies chromosomiques ont aussi été observées *in vitro* dans des lignées cellulaires humaines traitées par des métabolites du benzène. Stillman *et al.* (1997) ont noté des augmentations dose dépendante de l'aneuploïdie des chromosomes 5 et 7 dans des cellules hématopoïétiques humaines traitées par l'hydroquinone ou le 1,2,4-trihydroxybenzène. L'exposition de lymphocytes humains à l'hydroquinone a entraîné une hyperdiploïdie pour le chromosome 9 (Eastmond *et al.* 1994).

Dans sa monographie du benzène de 2012, le CIRC détaille les mécanismes d'action génotoxiques impliqués pour chaque type de leucémie. Concernant la LAM, les deux mécanismes d'action majoritaire sont (CIRC 2012) :

- des cassures au niveau du centromère, provoquant des aberrations chromosomiques dites déséquilibrées (perte de parties de chromosome sur le bras long ou de la totalité d'un chromosome ie 5q-/-5 ou 7q-/-7). Ce même type d'aberration est observé après les thérapies par des agents alkylants qui sont des composés génotoxiques directs sans seuil de dose ;
- l'inhibition des topoisomérases II, provoquant des aberrations chromosomiques dites équilibrées par des translocations ou inversions de chromosomes non homologues (t(21q22), t(15 ;17) et inv(16)). Les traitements anticancéreux par des médicaments inhibiteurs de la topoisomérase II sont également un facteur de risque de LAM.

## 4.8 Cancérogénicité

Le benzène est classé comme agent cancérogène pour l'Homme (groupe 1) par le CIRC depuis 1979, sur la base d'indications suffisantes chez l'Homme et l'animal selon lesquelles il provoque des leucémies. Cette évaluation a été confirmée spécifiquement pour la LAM et les leucémies aiguës non lymphoïdes (LANL) chez l'adulte dans les monographies du CIRC publiées en 2012 puis en 2018. En 2012, le CIRC a également conclu qu'il existait des associations positives avec la leucémie lymphoïde aiguë (LLA), la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le myélome multiple et les lymphomes non hodgkiniens (LHN). En plus de ces localisations de cancers, le CIRC a conclu en 2018 qu'il existait des associations positives avec la leucémie myéloïde chronique (LMC), le cancer du poumon et la LAM chez l'enfant.

Compte tenu de la multitude d'études disponibles dans la littérature sur la cancérogénicité du benzène, seuls les résultats des études chez l'Homme sont rapportés.

### 4.8.1 Cancers hématologiques

#### 4.8.1.1 Cohorte Pliofilm

La cohorte « Pliofilm » de l'Ohio constitue une base de données valable pour l'évaluation du risque de cancer chez l'Homme découlant d'une exposition au benzène. En effet, cette cohorte est celle qui a été la moins exposée en milieu de travail à d'autres substances potentiellement cancérogènes qui pourraient influencer sur l'analyse du risque associé au benzène. De plus, les travailleurs de cette cohorte ont été exposés à un plus grand éventail de concentrations

estimées de benzène que les travailleurs impliqués dans d'autres études de cohortes. Rinsky *et al.* (1981, 1987) ont été les premiers à réaliser des études poussées de cette cohorte, qui comprenait 748 travailleurs masculins de 3 installations de l'Ohio, ayant été exposés au benzène de 1940 à 1949 dans le cadre de leur travail et ayant été suivis jusqu'à fin 1981. Les auteurs ont estimé que les concentrations de benzène auxquelles les travailleurs ont été exposés se situaient entre 100 ppm en 1941 et 10 ppm (concentration moyenne pondérée pour une période de 8 heures) en 1949.

Dans la première publication de cette équipe (Rinsky *et al.* 1981), une hausse statistiquement significative de la mortalité attribuable à des affections malignes des tissus lymphohématopoïétiques (code CIM9 200-205) (SMR<sup>13</sup> = 3,3 ;  $p < 0,01$ ) a été signalée, dont sept décès par leucémie (SMR = 5,6 ;  $p < 0,001$ ). Chez les travailleurs exposés pendant plus de 5 ans, le SMR pour les leucémies (code CIM9 204) était égal à 21. Rinsky *et al.* (1987) ont ultérieurement élargi l'étude de cohortes de l'Ohio, de façon à inclure des personnes ayant travaillé au moins une journée par semaine entre 1940 et 1965, le nombre de personnes-années à risque étant calculé à partir de 1950. La cohorte élargie se composait de 1 165 hommes caucasiens suivis jusqu'en 1981. Le suivi a duré 6,5 années de plus que lors de l'étude antérieure et les auteurs ont estimé l'exposition individuelle. La durée de l'emploi et les estimations de l'exposition individuelle durant cette période ont servi à estimer le risque d'après les données groupées. Là encore, une forte tendance positive liée au degré d'exposition au benzène a été observée pour la mortalité par leucémie (code CIM9 204). Une hausse statistiquement significative a été notée pour tous les cancers des tissus lymphohématopoïétique (code CIM9 200-205) (15 décès) comparativement aux taux attendus dans la population générale (SMR = 2,27, IC<sub>95%</sub> : 1,27-3,76). Pour ce qui est du nombre total de décès par leucémie (9 décès), le SMR s'élevait à 3,37 (IC<sub>95%</sub> : 1,59-6,41). Un risque accru de myélome multiple (4 décès) a aussi été enregistré (SMR = 3,98, IC<sub>95%</sub> : 1,10-10,47).

Des analyses effectuées par d'autres auteurs (Paustenbach *et al.* 1992 ; Paxton *et al.* 1994a, 1994b ; Crump, et Allen 1984 ; Crump, 1994) ayant prolongé les périodes de suivi et amélioré les estimations de l'exposition se sont traduites par des résultats légèrement différents. Cependant, les différences étaient comprises dans le même intervalle d'incertitude.

En 2002, Rinsky *et al.* ont publié une actualisation des données de la cohorte « Pliofilm » avec pour objectif d'examiner l'influence de l'extension de la période de suivi « après exposition » sur les valeurs de l'excès de risque (Rinsky *et al.* 2002 ; Silver, 2002). Les nouvelles données comprennent les statuts vitaux de 1 845 employés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1940 et le 31 décembre 1965 (date de la fermeture d'une des deux usines de caoutchouc, la seconde a été fermée en 1976) suivi jusqu'en 1996 (le suivi allait jusqu'en 1981 dans les études précédentes). Cinq nouveaux cas de décès par maladie hématologique maligne ont été ajoutés, dont 4 cas de myélomes multiples (dont 3 chez des personnes considérées comme non exposées). L'extension de la durée de suivi diminue le SMR des leucémies (codes CIM 203-208) qui passe de 13,55 (Silver *et al.* 2002) pour le suivi jusqu'en 1961, à 3,37 (IC<sub>95%</sub> : 1,54-6,41) pour le suivi jusqu'en 1981 et à 2,56 (IC<sub>95%</sub> : 1,43-4,22) pour le suivi jusqu'en 1996. Les auteurs concluent que les résultats confirment l'association entre exposition au benzène et augmentation du risque de leucémie, mais que cet excès de risque diminue avec le temps après l'exposition. En raison de la diminution de l'excès de risque de leucémie après la fin de l'exposition, les valeurs limites d'exposition professionnelles basées sur des excès de risques calculés pour

---

<sup>13</sup> Standardized Mortality Ratio

une longue période après l'exposition ne sont pas appropriées pour protéger la santé des travailleurs.

En 2008, Richardson (Richardson, 2008) a ré-analysé les données de la cohorte « Pliofilm », telles qu'elles ont été définitivement établies en 1996 par Rinsky *et al.* (2002). Les expositions à chaque poste de travail, chaque année et pour chaque usine sont issues de cette publication (Rinsky *et al.* 2002). L'exposition annuelle a été calculée par Richardson en multipliant la durée d'emploi dans un poste par la concentration d'exposition à ce poste (issue d'une matrice emploi - exposition). Pour chaque employé, l'exposition cumulée a été obtenue en additionnant les expositions annuelles pendant toute la durée de son emploi dans l'usine. L'objectif de l'étude était d'analyser les variations du risque de leucémie (codes CIM9 204) en fonction de l'âge auquel commence l'exposition et en fonction de la durée entre le dernier jour d'exposition et l'apparition de la maladie. Pour une exposition cumulée de 10 ppm-années au benzène, dans les 10 ans suivant la fin de l'exposition l'excès de risque ( $RR^{14} = 1,19$  ;  $IC_{95\%} : 1,10-1,29$ ) était supérieur à celui de la période 10 à 20 ans après l'exposition ( $RR = 1,05$  ;  $IC_{95\%} : 0,92-1,09$ ). L'association entre l'exposition au benzène et la survenue de leucémie disparaissait 20 ans après l'exposition. Le risque de leucémie était plus fort pour les personnes dont l'exposition avait commencé à l'âge de 45 ans ou plus ( $RR = 1,11$  ;  $IC_{95\%} : 1,04-1,17$ ) que pour celles dont l'exposition avait commencé plus tôt ( $RR = 1,01$  ;  $IC_{95\%} : 0,92-1,09$ ). L'auteur précise que le faible nombre de leucémies ( $n = 17$ ) n'autorisait pas une analyse par type de leucémie et que l'utilisation de données de mortalité ne permettait pas de déterminer si le benzène influençait l'incidence de la maladie ou son pronostic (réduction de la durée de vie).

Plus récemment, Rhomberg *et al.* (2016) ont réalisé une mise à jour de la cohorte Pliofilm en affinant l'évaluation de l'exposition de chaque employé grâce à une classification plus précise des emplois (interviews et mesures supplémentaires) et l'utilisation de technique de Monte-Carlo pour déterminer une distribution de l'exposition plutôt qu'une valeur déterminée. L'exposition cumulée a été estimée pour 5 délais entre la fin de l'exposition et le diagnostic (0, 5, 10, 15 et 20 ans avant le diagnostic), permettant la catégorisation de l'exposition par quantile de la distribution de l'exposition en ppm-années de l'ensemble des employés pour chaque délai. Au total, l'étude inclut 1 696 travailleurs masculins, dont 893 décédés à la fin de la période de suivi (1996). Huit cas de décès par LANL dont 6 décès par LAM sont rapportés. Concernant les décès par LAM, sans considérer de période de latence, tous les cas ont été observés dans la catégorie d'exposition cumulée la plus élevée ( $\geq 80,11$  ppm-années) conduisant à un risque significativement élevé ( $SMR = 10,11$  ;  $IC_{95\%} = 3,71-22,01$ ). Aucun décès par LAM n'a été rapporté dans les catégories d'exposition cumulées inférieures. Les résultats sont similaires en considérant un délai de 5 ou 10 ans. Des cas de LAM ont été rapportés dans les catégories d'exposition inférieures pour des délais de 15 ou 20 ans, ce qui suggère, selon les auteurs, que l'exposition entraînant la LAM est survenue au cours des 10 dernières années. Les conclusions des auteurs concernant les LANL sont similaires. Le fait d'observer des SMR significativement élevés uniquement dans les catégories d'exposition les plus élevées est, selon les auteurs, en faveur de l'existence d'un seuil d'exposition au benzène pour les LANL et les LAM.

#### 4.8.1.2 Cohorte des travailleurs chinois CAPM+NCI

Entre 1997, 2000 et 2001, Hayes *et al.* ont publié les résultats de leur étude de la cohorte chinoise CAPM-NCI (Hayes *et al.* 1997, 2000, 2001). La cohorte comprend 74 828 personnes

---

<sup>14</sup> Risque Relatif

exposées au benzène et 35 805 non exposées donnant un total de 352 000 personnes-années). Pour les personnes exposées en moyenne à 10 ppm, le RR de néoplasmes hématologiques (LNH, LAM, SMD et autres leucémies) était de 2,2 (IC<sub>95%</sub> : 1,1-4,2) et celui de la LAM plus les SMD de 3,2 (IC<sub>95%</sub> : 1,0-10,1). Ce dernier augmentait jusqu'à 7,1 (IC<sub>95%</sub> = 2,1-23,7) lorsque l'exposition était constamment égale à 25 ppm ou plus. Les RR pour les LNH (RR = 4,2 ; IC<sub>95%</sub> : 1,1-15,9) augmentaient lorsque l'exposition avait duré plus de 10 ans (p de tendance = 0,01). Cette association était plus forte lorsque le délai entre le début de l'exposition et le diagnostic augmentait (p de tendance = 0,005). Au contraire, pour les LAM, les RR étaient plus élevés lorsque le début de l'exposition était proche du diagnostic (p = 0,003) et la relation disparaissait lorsque l'exposition était très ancienne. Les auteurs concluent que ces résultats confirment la relation entre exposition au benzène et excès de risques de néoplasmes hématologiques, y compris lorsque l'exposition était inférieure à 10 ppm. La durée de l'exposition et le temps écoulé entre le début de l'exposition et le diagnostic de la maladie influencent la force de l'association de manière contradictoire selon les cancers considérés.

Plus récemment, Linet *et al.* ont publié plusieurs mises à jour de la cohorte CAPM + NCI (Linet *et al.* 2015 ; 2019 ; 2020).

Les résultats de l'étude de 2015 montrent une augmentation significative du risque de mortalité toutes causes confondues (RR = 1,1 ; IC<sub>95%</sub> : 1,1-1,2), par cancer (RR = 1,3 ; IC<sub>95%</sub> : 1,2-1,4), par cancer du poumon (RR = 1,5 ; 95%CI : [1,2-1,9]), par maladies respiratoires (RR = 1,7 ; IC<sub>95%</sub> : 1,2-2,3), et par maladie des organes hématopoïétiques (RR = ∞ ; IC<sub>95%</sub> : 3,4, ∞)<sup>15</sup>, tant chez les hommes que chez les femmes. Des excès de risque de l'incidence de l'ensemble des proliférations des lignées myéloïdes, principalement de la LAM (RR = 2,7 ; IC<sub>95%</sub> : 1,2-6,6), de la LMC (RR = 2,5 ; IC<sub>95%</sub> : 0,8-11) et des augmentations de l'incidence de LNH (RR = 3,9 ; IC<sub>95%</sub> : 1,5-13) et de toutes les leucémies lymphoïdes (RR = 5,4 ; IC<sub>95%</sub> : 1-99) sont également rapportés. Les auteurs concluent que ces résultats confirment un effet de l'exposition au benzène sur la survenue de cancers lymphoïdes ou myéloïdes ainsi que sur la survenue du cancer du poumon et de maladies respiratoires. Par ailleurs, ces résultats suggèrent des associations possibles avec d'autres pathologies malignes ou non (Linet *et al.* 2015).

L'étude publiée en 2019 avait pour objectif de vérifier l'existence d'un effet du benzène sur le risque de cancers myéloïdes, en améliorant la mesure des expositions au benzène et à d'autres expositions professionnelles (Linet *et al.* 2019). Pour cela, les auteurs ont effectué une étude « cas-cohorte » : la population étudiée est composée de tous les cas incidents ou décédés de LAM, d'anémie réfractaire (SMD) et de LMC extraits de l'ensemble de la cohorte décrite dans l'article précédent et d'une sous-cohorte (comprenant 1 100 exposés et 400 non exposés) obtenue en 2002 par échantillonnage stratifié selon le sexe, le statut d'exposition et l'âge au début du suivi. Les cas ont été vérifiés à l'aveugle sur le statut vis à vis de l'exposition. Dans ce sous-ensemble, sont évaluées les expositions au benzène (ainsi qu'au toluène et au xylène) à partir de mesures et de documents propres aux industries décrivant les tâches et les process. Tous les historiques professionnels ont été vérifiés. A partir de ces données, un modèle bayésien hiérarchique a été construit pour estimer les expositions mensuelles au benzène. Il permet d'effectuer une classification automatique des mesures par usine, par atelier, par poste de travail et date (mois). Une matrice emploi-exposition spécifique a été utilisée pour les évaluations des autres expositions associées à un excès de risque de cancers myéloïdes (formaldéhyde, butadiène et solvants chlorés). Les résultats de l'étude mettent en évidence un risque augmenté de SMD/LAM avec l'exposition cumulée dans la fenêtre définie

<sup>15</sup> Aucun décès chez les non-exposés et respectivement 7 et 14 chez les exposés

*a priori* de 2 à 10 ans avant le diagnostic. Cette augmentation est plus forte pour une première exposition (dans la fenêtre), lorsqu'elle a lieu avant l'âge de 30 ans avec des RR respectivement de : 1,12 (IC<sub>95%</sub> : 0,27-4,29), 5,58 (IC<sub>95%</sub> : 1,65-19,68) et 4,50 (IC<sub>95%</sub> : 1,22-16,68) pour des expositions cumulées de <40 ppm-années, 40 à <100 ppm-années et ≥100 ppm-années, comparées à une exposition nulle. Le risque de LMC était augmenté chez les exposés par rapport aux non exposés mais semblait augmenter puis décroître avec l'augmentation de l'exposition. Ces résultats étaient peu modifiés lorsque l'analyse était ajustée sur l'exposition au toluène ou aux xylènes ou sur la durée d'exposition au formaldéhyde, au butadiène ou aux solvants chlorés. Il en est de même des différentes analyses de sensibilité (sur les périodes, sur les usines, sur l'année calendaire comme variable d'ajustement). Les auteurs concluent que pour les cancers myéloïdes (LAM + SMD), les effets les plus forts étaient observés pour une première exposition avant l'âge de 30 ans et dans la fenêtre de 2 à 10 ans avant le diagnostic.

L'objectif de la dernière étude publiée en 2020 était d'explorer les liens entre l'exposition au benzène et le risque de cancers lymphoïdes, selon la même méthodologie que pour les cancers myéloïdes (Linnet *et al.* 2020). La même méthode que dans l'étude précédente a été déployée pour l'étude des cancers lymphoïdes : LNH, LLC, LLA et MM. En raison du trop faible nombre de cas dans certaines catégories, seulement 4 regroupements ont été étudiés : les LNH (n = 32), les leucémies lymphoïdes (notées LL, groupe qui regroupe les LLA et les LLC, n = 12), les LLA (n = 10), et l'ensemble des cancers lymphoïdes (n = 49). Trois fenêtres d'exposition (fourchettes des délais entre le début de l'exposition et le diagnostic de la maladie) ont été considérées, fixées *a priori* à partir de la littérature : premièrement en excluant l'exposition dans les 2 ans précédant le diagnostic, deuxièmement en excluant celle reçue dans la période de 2 à 10 ans avant le diagnostic et, enfin et, particulièrement pour les LNH celle correspondant à plus de 10 ans avant le diagnostic.

Les résultats de l'étude montrent que les LNH et les autres cancers lymphoïdes étaient augmentés chez les exposés par rapport aux non exposés, mais aucune relation dose-réponse n'était observable. Les RR à 100 ppm-années pour l'exposition cumulée en utilisant une fenêtre d'au moins 2 ans (au moins deux ans avant la survenue de la tumeur, pour les cas) étaient de 1,05 (IC<sub>95%</sub> : 0,97-1,27) pour le LNH, de 1,1 (IC<sub>95%</sub> : < 0-1,66) pour les LL, de 1,21 (IC<sub>95%</sub> : < 0-3,53) pour les LAL et 1,02 (IC<sub>95%</sub> : < 0-1,16) pour l'ensemble des cancers lymphoïdes. Aucune tendance significative n'était observée pour les deux autres fenêtres. Les risques de LNH n'étaient pas significativement modifiés par des ajustements sur le sexe, l'âge ou l'année de première exposition, l'âge atteint ou le délai depuis la fin de l'exposition. Les auteurs concluent qu'il y a peu de preuves d'une relation dose-réponse entre l'exposition au benzène et le risque de cancers lymphoïdes tous types confondus et quel qu'en soit le type.

#### 4.8.1.3 Cohortes de travailleurs de l'industrie pétrolière

Une étude de cohorte de travailleurs suédois dans les raffineries et la distribution des carburants a été publiée par Jarvholm *et al.* en 1997. L'incidence des cancers dans cette cohorte comprenant 4 128 hommes et 191 femmes a été comparée à leur incidence nationale. Les cas de cancers ont été identifiés dans le registre national des cancers. La durée moyenne d'emploi était de 11 ans pour les hommes. Cent-quarante-six (146) cas de cancers, tous types confondus, ont été observés contre 157 attendus (SMR = 0,93 ; IC<sub>95%</sub> : 0,8-1,1). Seuls les travailleurs des raffineries avaient un excès de risque de leucémies (codes CIM9 204-207), 6 cas observés contre 1,7 attendus (SMR = 3,5 ; IC<sub>95%</sub> : 1,5-7,0). Les travailleurs dans le

transport et la distribution de carburants n'avaient aucun excès de risque de cancer (Jarvholm *et al.* 1997).

En 1997, Lyngé *et al.* ont publié une étude de cohorte incluant 19 000 employés de stations-service, au Danemark, en Norvège, en Suède et en Finlande, avant l'introduction du libre-service dans les années 1970. Sur la base de résultats de mesures publiés dans la littérature, l'exposition moyenne au benzène pondérée sur 8 heures a été évaluée dans une fourchette de 0,5 à 1 mg.m<sup>-3</sup>. Après 20 ans de suivi, les auteurs ont dénombré 1 300 cas de décès par cancers. Les taux d'incidence nationaux ont été utilisés pour la comparaison. L'incidence des leucémies, tous types regroupés, n'était pas augmentée (nombre de cas observés = 28, SIR<sup>16</sup> = 0,9 ; IC<sub>95%</sub> : 0,6-1,3) ; celle de la LAM non plus (nombre de cas observés = 13, SIR = 1,3 ; IC<sub>95%</sub> : 0,7-2,1). L'incidence des cancers du rein est légèrement augmentée (nombre de cas observés = 57, SIR = 1,3 ; IC<sub>95%</sub> : 1,0-1,7), ainsi que celles des cancers du larynx, du pharynx et des poumons. Un excès de risque de cancer nasal a été également observé (nombre observé = 12, SIR = 3,5 ; IC<sub>95%</sub> : 1,8-6,1) (Lyngé *et al.* 1997).

En 1997, Rushton et Romaniuk ont publié une étude cas témoins nichée dans une cohorte de travailleurs dans l'industrie et la distribution du pétrole au Royaume-Uni. L'étude comprend 91 cas de décès par leucémie (acte de décès ou registre des cancers). Quatre témoins par cas ont été tirés au sort dans la même entreprise et appariés sur l'âge. L'historique d'emploi informait sur le lieu de travail, la composition des carburants et les mesures de concentration en benzène. Les odds ratio (OR) ont été ajustés sur les variables associées au risque de leucémie. L'effet potentiel de ces variables de confusion a été analysé par régression logistique. Les analyses ont été effectuées pour l'ensemble des leucémies (codes CIM9 204-208) et séparément pour la LLA et pour la LLC, la LAM et la LMC. Le risque de leucémie, tous types confondus n'était pas associé à l'exposition cumulée ou à l'intensité de l'exposition au benzène. En revanche, il était deux fois plus élevé chez les travailleurs exposés plus de 10 ans. Le risque de LAL était augmenté chez les salariés employés après 1950, dont l'exposition avait commencé après 30 ans et dont l'exposition cumulée était faible. Le risque de LLC augmentait avec la durée de l'emploi et était maximal chez les salariés opérant dans les bureaux, sans exposition directe aux hydrocarbures. Les auteurs n'ont observé aucune association entre le risque de LLC et l'intensité moyenne de l'exposition, son intensité maximale ou l'exposition cumulée. L'OR pour la LAM était de 2,8 (IC<sub>95%</sub> : 0,8-9,4) pour une exposition cumulée comprise entre 4,5 et 45 ppm-années, par comparaison avec celle observée pour une exposition cumulée < 0,45 ppm-années. Pour une intensité d'exposition moyenne comprise entre 0,2 et 0,4 ppm et par comparaison avec le groupe d'exposition < 0,02 ppm-années, l'OR était de 2,8 (IC<sub>95%</sub> : 0,9-8,5). Ce risque n'augmentait pas avec l'exposition cumulée, ou avec l'intensité maximale. Les limites de l'étude incluent des incertitudes et le manque d'information dans les sous-catégories d'exposition qui peut expliquer l'étendue des IC à 95%. Les auteurs concluent que leurs résultats n'apportent aucune preuve d'une association entre l'exposition au benzène et les risques de LAL ou de LLC. Ils suggèrent la possible existence d'une relation entre l'exposition au benzène et le risque de leucémie myéloïde, en particulier la forme aiguë, mais l'évaluation des expositions reste trop incertaine pour être plus affirmatif (Rushton et Romaniuk, 1997).

Nilsson *et al.* ont publié en 1998 une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de marins travaillant sur des navires de transport de pétrole et produits dérivés. Chez les marins exposés au minimum pendant un mois aux vapeurs des cargaisons, les auteurs observaient des OR

---

<sup>16</sup> Standardized Incidence Ratio

de 3,2 pour le risque de lymphomes, de 4,0 pour celui de MM et de 1,6 pour celui de leucémies (codes CIM9 204-207). Ces excès de risque n'étaient statistiquement significatifs que pour les lymphomes non hodgkiniens (OR : 3,3 ; IC<sub>95%</sub> : 1,1-10,6). Il n'y avait pas d'excès de risque significatifs pour des marins exposés dans des pétroliers transportant du brut, mais ces groupes avaient peu de cas exposés et l'exposition cumulée au benzène et à d'autres hydrocarbures légers était relativement basse. Les auteurs concluent qu'une des causes possibles de ces résultats est l'exposition au benzène pendant le chargement, le déchargement et le nettoyage des réservoirs (Nilsson *et al.* 1998).

Dans un article publié en 1999, Consonni *et al.* ont présenté les résultats de l'étude d'une cohorte (extension) d'ouvriers employés dans une raffinerie de pétrole italienne. Mille-cinq-cent-quatre-vingt-trois (1 583) ouvriers ont été employés de 1949 à 1982 et suivis jusqu'au 31 mai 1991. Des mesures des concentrations atmosphériques au poste de travail ont permis de documenter l'exposition au benzène. Les SMR et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés en référence aux taux nationaux de mortalité pour la période 1949-1968 et régionaux pour la période 1969-1991. Des SMR élevés sont rapportés pour les mortalités par lymphome (7 décès, SMR : 1,90 ; IC<sub>95%</sub> : 0,76-3,91) et par leucémie (codes CIM9 204-207) (8 décès, SMR : 2,25 ; IC<sub>95%</sub> : 0,97-4,43). Il n'a pas été observé d'association statistiquement significative avec la durée de l'exposition. Cependant, l'excès de risque de leucémie était particulièrement et significativement augmenté chez des ouvriers ayant été employés plus de 15 ans (4 décès ; SMR : 3,77 ; IC<sub>95%</sub> : 1,01-9,65) (Consonni *et al.* 1999).

En 1999, Wong *et al.* ont publié une étude cas témoins nichée dans une étude de cohorte incluant 18 000 travailleurs américains dans le transport maritime de carburants contenant de 2 à 3 % de benzène. L'objectif de cette étude cas-témoins était de définir les risques notamment pour les cancers des tissus lymphohématopoïétiques dans leur ensemble, les leucémies (codes CIM9 204-207), les LAM, les MM et les LNH. Plusieurs index quantitatifs d'exposition aux carburants ont été utilisés dans les analyses : durée d'exposition, exposition cumulative, fréquence d'exposition maximale et date de première exposition à partir de données de mesure des hydrocarbures totaux dans l'air au poste de travail. Aucun risque accru pour les quatre cancers étudiés n'a été observé pour aucune catégorie de travailleurs (ouvriers, manutentionnaires, bâtiments, mécaniciens, employés de bureau, contremaîtres ou surveillants, maintenance, conducteurs, chargeurs, autres). Les analyses avec des modèles de régression logistiques fondés sur la durée d'exposition, l'exposition cumulative et la fréquence d'exposition maximale n'ont pas montré de risque accru ou de relation dose-effet (Wong *et al.* 1999).

Une étude cas-témoins nichée dans une étude de cohorte de travailleurs australiens dans l'industrie du pétrole a été publiée par Glass *et al.* en 2003. Soixante-dix-neuf (79) cas de leucémies (tous types confondus, codes CIM9 204-208) ont été appariés sur l'âge avec 5 témoins par cas, issus de la même entreprise. L'exposition a été estimée pour chaque personne à partir de son historique d'emploi, des informations spécifiques à chaque site et d'un algorithme utilisant les résultats de mesures du benzène ambiant fournis par l'industrie pétrolière australienne. Les facteurs de confusion pris en compte sont les consommations d'alcool et de tabac. Les résultats montrent une augmentation du risque de leucémie pour les expositions cumulées au benzène supérieures à 2 ppm-années et une intensité d'exposition maximale supérieure à 0,8 ppm dans un des emplois occupés. Le risque augmentait avec l'exposition cumulée ; pour une exposition cumulée d'au moins 8 ppm-années, l'OR était de 11,3 (IC<sub>95%</sub> : 2,85-45,1). Le risque de leucémie n'était associé ni à la date de début de l'exposition, ni à sa durée. Les risques de leucémie aiguë non lymphocytaire et de LLC étaient

également augmentés chez les travailleurs les plus fortement exposés. Aucune association n'a été observée pour les LNH et le MM (Glass *et al.* 2003).

En 2005, les mêmes auteurs ont publié une ré-analyse de cette étude cas-témoins nichée au sein d'une cohorte en ré-évaluant l'exposition (Glass *et al.* 2005). Ils indiquent que plus de la moitié des travailleurs de la cohorte ont commencé leur travail après 1965. La durée moyenne de leur exposition était de 20 ans. Les expositions cumulées étaient faibles avec 85 % des employés exposés à moins de 10 ppm-années. Pour les 7 cas de leucémie ayant une exposition supérieure à 16 ppm-années, l'OR était de 51,9 (IC<sub>95%</sub> : 5,6-477) par comparaison aux deux plus faibles catégories d'exposition. Lorsque les auteurs prenaient en compte les pics d'exposition dus à des fuites « accidentelles », seuls 25 % des travailleurs voyaient leurs niveaux d'exposition augmenter d'environ 5 %. La prise en compte des pics d'exposition faisait diminuer les OR (Glass *et al.* 2005).

Une étude de cohorte conduite chez les travailleurs de l'industrie pétrolière australienne a été publiée par Gun *et al.* en 2006. Elle comprenait 16 547 hommes et 1 356 femmes inclus entre 1981 et 1999 et chez lesquels l'incidence des cancers a été surveillée jusqu'au 31 décembre 2000 et la mortalité jusqu'au 31 décembre 2001. L'analyse de cette cohorte était basée sur la comparaison de l'incidence des cancers chez les travailleurs à celle de la population générale (SMR et SIR). Une augmentation des risques de mésothéliomes (SIR : 1,77 ; IC<sub>95%</sub> : 1,05-2,79), de mélanomes (SIR : 1,37 ; IC<sub>95%</sub> = 1,19-1,58) et de cancer de la prostate (SIR : 1,18 ; IC<sub>95%</sub> : 1,04-1,34) a été observée. Les chauffeurs de camions citernes avaient une augmentation significative du risque de cancer du rein (SIR : 2,05 ; IC<sub>95%</sub> : 1,06-3,59). Les excès de risque de leucémie tous types confondus et de LANL n'étaient pas significatifs mais il est précisé que les 11 cas de LANL étaient tous survenus dans la classe d'exposition moyenne ou forte (Gun *et al.* 2006).

Kirkeleit *et al.* (2008) ont conduit une étude de cohorte prospective incluant 27 919 employés de l'industrie pétrolière offshore norvégienne entre 1981 et 2003 et 366 114 témoins issus de la population générale et appariés sur l'âge, le sexe, et le lieu de résidence. Tous ont été suivis pour l'incidence des cancers dans le registre du cancer de Norvège jusqu'à la fin décembre 2003 (Kirkeleit *et al.* 2008). Un excès de risque de tumeurs des tissus lymphohématopoïétique a été observée chez les opérateurs offshore (les plus exposés au pétrole brut) (RR : 1,90 ; IC<sub>95%</sub> : 1,19-3,02). Il était essentiellement expliqué par l'augmentation des risques de LAM (RR 2,89 ; IC<sub>95%</sub> : 1,25-6,67) et de MM (RR 2,49 ; IC<sub>95%</sub> : 1,21-5,13). Aucune estimation quantitative de l'exposition au benzène n'est présentée dans l'article.

Stenehjem *et al.* (2015) ont réalisé une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de 24 917 travailleurs masculins de l'industrie pétrolière, ayant travaillé au moins 20 jours en mer entre 1965 et 1999. La cohorte a été établie au moyen d'un questionnaire postal en 1998, demandant aux participants de faire état de leurs antécédents professionnels et de facteurs de confusion potentiels. Environ 50 % des travailleurs offshore étaient communs à la cohorte de travailleurs offshore masculins et féminins enregistrée et suivie par Kirkeleit *et al.* (2008). Les périodes de suivi des deux études ne se chevauchent que de 5 ans sur un total de 31 ans d'observation : Kirkeleit *et al.* (2008) ont couvert la période 1981-2003 et Stenehjem *et al.* (2015) la période 1999-2011. Le chevauchement est décrit dans Stenehjem *et al.* (2014). Les cancers incidents ont été identifiés prospectivement par couplage avec le registre du cancer de Norvège (Stenehjem *et al.* 2015). Au total, 112 cas de cancers des systèmes lymphatique et hématopoïétique, diagnostiqués entre 1999 et 2011 ont été identifiés et comparés à une sous-cohorte de référence de 1661 travailleurs à l'aide d'un plan cas-cohorte emboîté (Stenehjem *et al.* 2015). Une matrice emploi-exposition a été développée pour évaluer les

expositions au benzène. Les scores obtenus par cette matrice emploi-exposition ont ensuite été traduits en valeurs ppm correspondantes estimées sur la base des données de mesures du benzène industriel en Norvège (Steinsvåg *et al.* 2007 ; Bratveit *et al.* 2011). Le calcul des HR (Hazard Ratio) a été effectué au moyen d'une régression de Cox adaptée au design cas-cohorte, la variable de temps étant l'âge. Dans toutes les analyses, un ajustement a été effectué pour tenir compte de l'exposition au benzène provenant d'un autre travail (codé comme oui ou non, en fonction des titres d'emploi autodéclarés et/ou du secteur industriel où le travailleur avait déjà été employé, par exemple transport maritime, industrie chimique, peinture et traitement de surface, agriculture et sylviculture, ou autre industrie) et du statut tabagique (oui, non, inconnu). Les principaux points forts de cette étude étaient son caractère prospectif, la fiabilité des données d'incidence et les estimations détaillées de l'exposition (Steinsvåg *et al.* 2007). L'exposition au benzène était globalement faible, avec une intensité médiane de 0,008 ppm et une exposition cumulée variant entre moins de 0,001 à 0,948 ppm-années. Les auteurs ont observé une relation dose-réponse entre l'exposition cumulée au benzène et les risque de LAM d'une part et de MM d'autre part. L'exposition cumulée a été divisée en tertiles (T1, T2, T3), pour les comparaisons statistiques.

Pour la LAM, les résultats observés étaient les suivants :

- HR : 0,85 (IC95% : 0,08–9,29) pour T2 (> 0,037–0,123 ppm-années) vs. T1 (< 0,001–0,037) ;
- HR : 4,85 (IC95% : 0,88–27,00) pour T3 (0,124–0,948 ppm-années) vs. T1 avec un p de tendance égal à 0,052.

Pour les MM, les résultats obtenus étaient les suivants :

- HR : 1,15 (IC95% : 0,26–5,10) pour T2 vs. T1
- HR : 3,25 (IC95% : 1,00–10,00) pour T3 vs. T1, avec un p de tendance significatif de 0,024.

Pour la LLC, les auteurs ont observé des risques augmentés mais non significatifs avec l'intensité ; toutefois une relation dose-réponse est non significative (p de tendance = 0,094).

Une analyse poolée de trois études de cohorte de travailleurs de l'industrie pétrolière menées en Australie (Glass *et al.* 2003), au Canada (Schnatter *et al.* 1996) et au Royaume-Uni (Rushton et Romaniuk, 1997) a été publiée en 2012 par Schnatter *et al.* Cette analyse cas-témoins poolée repose sur des mises à jour incluant de nouveaux cas de cancers du système lymphatique et hématopoïétique (LAM, LMC, LLC, SMD et syndromes myéloprolifératifs (SMP)) diagnostiqués jusqu'en décembre 2006 (Australie), 1994 (Canada) et 2005 (Royaume-Uni). Seuls les cas masculins et les témoins appariés ont été inclus dans l'analyse (370 cas potentiels de leucémie et 1587 témoins). Tous les diagnostics de maladie hématologique maligne ont été revus par des hématopathologistes. Les analyses finales portaient sur 60 cas de LAM, 29 cas de SMD, 28 cas de LMC, 30 cas de SMP, 80 cas de LLC. L'exposition au benzène a été réévaluée pour permettre la comparaison entre les trois études, en utilisant les données de mesure de l'exposition et les antécédents professionnels obtenus à partir des registres des entreprises au Canada et au Royaume-Uni, ou auprès d'enquêteurs formés en Australie. Six paramètres d'exposition ont été estimés : exposition cumulée (ppm-années), durée d'emploi (années), intensité moyenne (ppm), intensité maximum (ppm), pic d'exposition (au moins 1 an dans un emploi avec > 3 ppm pendant 15-60 min au moins une fois par semaine) et exposition cutanée (aucune, faible, moyenne, élevée ; définie comme la

probabilité la plus élevée de contact cutané spécifique à l'emploi pendant au moins un an). Peu ou pas d'informations sur les facteurs de confusion potentiels (par exemple, le tabagisme ou les expositions multiples autres que le benzène sur le lieu de travail) étaient disponibles. Pour l'exposition cumulée au benzène, une relation dose-réponse a été observée pour les SMD, mais pas pour les LAM. Deux interprétations sont possibles selon les auteurs : 1/ les SMD sont les effets liés à une exposition au benzène les plus pertinents à prendre en compte et il existe des erreurs possibles de classification de SMD en LAM ou en anémie aplasique (les auteurs estiment que 10 à 30 % des SMD dégénèrent en LAM) ; 2/ le benzène induit des SMD à un niveau plus faible que pour les LAM. Dans une étude ultérieure, ces auteurs ont suggéré de faire reposer l'évaluation des risques liés au benzène sur les SMD plutôt que sur la LAM ou les leucémies, tous types confondus (Li et Schnatter, 2018). En effet, des études épidémiologiques rigoureuses ont mis en évidence un risque excédentaire de SMD chez les travailleurs exposés au benzène. Par ailleurs, le risque de SMD pouvait ne pas avoir été pris en compte dans les populations précédemment étudiées, les critères diagnostiques étant moins bien développés qu'aujourd'hui.

Koh *et al.* 2014 ont conduit une étude transversale à partir d'une cohorte de travailleurs temporaires de maintenance travaillant dans un complexe pétrochimique Coréen comprenant une raffinerie sur la période 2002-2007. L'analyse a consisté à comparer l'incidence des cancers et la mortalité des salariés à celles de la population générale par le calcul de SIR et de SMR en utilisant les taux nationaux par âge. Pour la mortalité, deux périodes ont été considérées : 2002-2006 et 2007. Le nombre attendu de décès a été calculé pour chaque groupe d'âge de 5 ans (de 20 à 80 ans) et chaque période avec l'effectif de la population Coréenne de 2004 et de 2007. Pour l'incidence, les taux d'incidence de référence sont ceux de l'année 2003. En termes de résultats, les seuls résultats significatifs sont un SMR de 3,61 (IC<sub>95%</sub> : 1,32-7,87) et un SIR de 3,18 (IC<sub>95%</sub> : 1,3-7,42), observés pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx. Des excès non significatifs sont rapportés pour les leucémies (codes CIM10 C91-C95) (SMR = 1,46 ; IC<sub>95%</sub> : 0,30-1,47, SIR = 2,71 ; IC<sub>95%</sub> : 0,56-7,91) et les LNH (SMR = 1,24 ; IC<sub>95%</sub> : 0,15-4,47, SIR = 1,83 ; IC<sub>95%</sub> : 0,38-5,34). Les auteurs concluent que cette étude suggère une association entre les cancers de la cavité buccale et du pharynx et le fait d'être agent de maintenance temporaire dans l'industrie pétrochimique. L'étude, de type descriptif, n'est pas utilisable pour évaluer les risques.

Collins *et al.* 2015 n'ont pas observé d'excès statistiquement significatifs de décès par leucémie tous types confondus (codes CIM10 C91-C95) ni par LAM, LANL et SMD chez les travailleurs de l'usine de Dow chemical dans le Michigan (USA). Cette 3<sup>ème</sup> mise à jour de l'étude de cohorte rétrospective a porté sur 2 266 travailleurs suivis de 1940 à 2009. Le statut vital et les causes de décès ont été recherchés dans la base de données de la compagnie, régulièrement alimentée par le registre national des décès. L'exposition au benzène a été estimée à partir des mesures d'hygiène industrielle. L'objectif était de vérifier si l'excès de décès par LAM et par SMD observé à forte exposition était retrouvé à faible exposition. Un excès de risque modéré et statistiquement non significatif a été observé pour les leucémies, tous types confondus (SMR = 1,21 ; IC<sub>95%</sub> : 0,74-1,97) et la LAM (SMR = 1,11 ; IC<sub>95%</sub> : 0,36-2,58). Le risque de LANL n'était pas augmenté (SMR = 1,04 ; IC<sub>95%</sub> : 0,34-2,44). Un seul cas de décès par SMD a été recensé.

#### 4.8.1.4 Cohortes d'autres secteurs professionnels

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de travailleurs du groupe EDF-GDF en France a été publiée en 2002 par Guénel *et al.* Cette étude comprend 72 cas de leucémies et 285 témoins appariés sur la date de naissance. Les facteurs de risques étudiés étaient les expositions au benzène, aux champs électromagnétiques, à l'amiante, aux goudrons de charbon, aux solvants chlorés, aux pesticides et aux radiations ionisantes. Ces expositions ont été évaluées individuellement, grâce à des matrices emploi-exposition. Parmi tous les facteurs de risques étudiés, seule l'exposition au benzène était associée à un excès de risque significatif et dose dépendant de leucémie. Dans la catégorie des expositions cumulatives les plus fortes, (> 16,8 ppm-années), l'OR pour le risque de leucémie (codes CIM9 204-208) était de 3,6 (IC<sub>95%</sub> : 1,1-11,7). La relation dose-réponse pour une augmentation de l'exposition de 10 ppm-années était un OR de 1,2 (IC<sub>95%</sub> : 1,0-1,5). Les excès de risque les plus importants ont été observés pour les leucémies aiguës (LAM et LLA) mais aucun d'entre eux ne restait significatif lorsque les résultats étaient stratifiés en fonction du type de leucémie. Ils restaient élevés, significatifs et dose-dépendants en tenant compte d'une latence de 2, 5 et 10 ans. L'exposition moyenne continue (c'est-à-dire exposition professionnelle discontinuée convertie en exposition continue) était de 0,16 ppm chez les travailleurs de cette cohorte exposée au benzène. Les auteurs concluent que ce niveau moyen d'exposition dans la cohorte était plus bas que celui habituellement rapporté dans les études ayant trouvé une association positive entre l'exposition au benzène et l'excès de risque de leucémie. Ceci peut être dû à une sous-estimation de l'exposition ou à l'existence de facteurs de risques professionnels non pris en compte dans les analyses statistiques (Guénel *et al.* 2002).

En 2003, Costantini *et al.* (2003) ont publié l'actualisation d'une précédente étude de mortalité dans une cohorte de travailleurs employés dans une usine de fabrication de chaussure en Italie du nord (Paci *et al.* 1989). Elle comprenait 1 687 personnes employées à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1950 et suivies jusqu'au 31 décembre 1999. Les expositions cumulées (concentration au poste de travail multipliée par le nombre d'années travaillées) étaient comprises entre 0 et 500 ppm-années. Elles résultaient de l'utilisation de colles contenant du benzène et appliquées au pinceau par les employés pour la fabrication de chaussures. Les SMR ont été calculés sur la base des taux de mortalité nationaux ou régionaux. Le risque de leucémie (codes CIM8 204-207) augmentait avec l'exposition, mais le SMR n'était significatif que dans la plus forte catégorie d'exposition (>200 ppm-années) (SMR : 7,0 ; IC<sub>95%</sub> : 1,9-18,0). En conclusion, l'exposition cumulée au benzène augmentait le risque de décès par leucémie, mais la taille de l'étude ne permet pas de conclure quant aux effets du benzène à faible dose.

#### 4.8.1.5 Synthèse des données disponibles

Le Tableau 10 présente une synthèse des principales données disponibles sur la mortalité ou l'incidence de cancers hématologiques chez les travailleurs.

**Tableau 10 : synthèse des principales données disponibles sur la mortalité ou l'incidence de cancers hématologiques chez le travailleur**

Référence	Population	Effet critique	Excès de risques (IC <sub>95%</sub> ) (nombre de cas/décès)	Exposition	Co-variables prises en compte et commentaires
Hayes <i>et al.</i> 1997	Cohorte chinoise CAPM+NCI	Ensemble des néoplasmes hématologiques (Codes CIM9 : 200-208)	RR = 2,2 (1,1-4,2) (24)	< 10 ppm en moyenne	
		Leucémies (Codes CIM9 204-208)	RR = 2,0 (0,9-4,5) (15)	< 10 ppm en moyenne	
		Leucémies (Codes CIM9 204-208)	RR = 2,8 (1,0-7,4) (7)	≥ 25 ppm constamment	
		LANL/MDS (Codes CIM9 205,0 ; 206,0 ; 207,0 / Codes CIM02 9980-9989)	RR = 3,2 (1,1-10,1) (11)	< 10 ppm en moyenne	
		LANL/MDS (Codes CIM9 205,0 ; 206,0 ; 207,0 / Codes CIM02 9980-9989)	RR = 7,1 (2,1-23,7) (8)	≥25 ppm constamment	
		LNH (Codes CIM9 200,202)	RR = 4,7 (1,2-18,1) (7)	≥25 ppm en moyenne	

Référence	Population	Effet critique	Excès de risques (IC <sub>95%</sub> ) (nombre de cas/décès)	Exposition	Co-variables prises en compte et commentaires
Silver <i>et al.</i> 2002	Cohorte « Pliofilm »	Leucémies (Codes CIM9 203-208)	SMR <sub>en 1960</sub> = 11,42 (4,17-24,87) SMR <sub>en 1996</sub> = 2,47 (1,38-4,07)	NC NC	
Guénel <i>et al.</i> 2002	EDF-GDF (France)	Leucémies (CIM9 : codes 204-208) Leucémies aiguës (NR)	OR = 3,6 (1,1-11,7) (1) OR = 4,6 (1,2-17,4) (2)	> 16,8 ppm-années > 16,8 ppm-années	
Costantini <i>et al.</i> 2003	Fabrication chaussures (Italie)	Leucémies CIM8 : codes 204-207	SMR = 1,4 (0,2-5,0) (2) SMR = 3,7 (0,1-20,6) (1) SMR = 3,0 (0,4-10,9) (2) SMR = 7,0 (1,9-18) (4)	< 40 ppm-années 40-99 ppm-années 100-199 ppm-années > 200 ppm-années	
Glass <i>et al.</i> 2003	Industrie pétrolière australienne	Leucémies (Codes CIM9 : 204-208)	OR = 11,3 (2,85-45,1)	≥ 8 ppm-années	
Glass <i>et al.</i> 2005	Industrie pétrolière australienne	Leucémies (Codes CIM9 : 204-208)	OR = 51,9 (5,6-477)	> 16 ppm-années	
Kirkeleit <i>et al.</i> 2008	Industrie pétrolière (Norvège)	LLA LAM LMC	RR = 2,17 (0,29-16,6) (1) RR = 2,89 (1,25-6,67) (6) RR = 1,44 (0,19-10,70) (1)	Exposés	Sexe, âge, année 1 <sup>ère</sup> exposition, éducation
Richardson <i>et al.</i> 2008	Cohorte	Leucémies	RR = 0,8 (0,2-3,2) (3)	1-<50 ppm-années	

Référence	Population	Effet critique	Excès de risques (IC <sub>95%</sub> ) (nombre de cas/décès)	Exposition	Co-variables prises en compte et commentaires
	« Pliofilm »	(Code CIM9 204)	RR = 2,5 (0,6-10,2) (4) RR = 10,5 (2,3-46,6) (4) RR = 13,9 (0,7-116,1) (1)	50-250 ppm-années 250-500 ppm-années ≥500 ppm-années	
Schnatter <i>et al.</i> 2012	Industrie pétrolière. Analyse poolée (Canada, Royaume-Uni, Australie)	LAM  LMC  SMD  LLC	OR = 1 (20) OR = 1,04 (0,50-2,19) (19) OR = 1,39 (0,68-2,85) (21)  OR = 1 (4) OR = 5,04 (1,45-17,5) (16) OR = 2,20 (0,63-7,68) (8)  OR = 1 (6) OR = 1,73 (0,55-5,47) (8) OR = 4,33 (1,31-14,3) (15)  OR = 1 (24) OR = 1,49 (0,81-2,76) (32) OR = 1,05 (0,56-1,98) (24)	≤0,348 ppm-années 0,348-2,936 ppm-années >2,93 ppm-années  ≤0,348 ppm-années 0,348-2,936 ppm-années >2,93 ppm-années  ≤0,348 ppm-années 0,348-2,936 ppm-années >2,93 ppm-années  ≤0,348 ppm-années 0,348-2,936 ppm-années >2,93 ppm-années	
Koh <i>et al.</i> 2014	Raffinerie, complexe pétrochimique (Corée)	Leucémies (codes CIM10 C91-C95)  LNH CIM10 codes : C82-C85)	Incidence : SIR = 2,71 (0,56-7,91) (3) Mortalité : SMR = 1,46 (0,30-1,47) (3)  Incidence SIR = 1,83 (0,38-5,34) (3) Mortalité SMR = 1,24 (0,15-4,47) (2)	NR	Age

Référence	Population	Effet critique	Excès de risques (IC <sub>95%</sub> ) (nombre de cas/décès)	Exposition	Co-variables prises en compte et commentaires
Stenehjem <i>et al.</i> 2015	Industrie pétrolière (Norvège)	Leucémies myéloïdes (CIM10 codes : C92, D45-7)	HR = 1,12 (0,31-4,01) (5) HR = 1,12 (0,30-4,23) (4) HR = 2,24 (0,65-7,71) (6)	<0,001-0,037 ppm-années > 0,037-0,123 ppm-années 0,124-0,948 ppm-années	
		LAM (CIM10 code : C92.0)	HR = 1,40 (0,18-11,00) (2) HR = 0,85 (0,08-9,29) (1) HR = 4,85 (0,88-27,00) (5)	<0,001-0,037 ppm-années > 0,037-0,123 ppm-années 0,124-0,948 ppm-années	
		LLC (CIM10 codes : C83.0, C91.1)	HR = 6,23 (0,71-54,00) (4) HR = 3,08 (0,28-34,00) (2) HR = 6,74 (0,75-60,00) (5)	<0,001-0,037 ppm-années > 0,037-0,123 ppm-années 0,124-0,948 ppm-années	
		MM (CIM10 codes : C90.0)	HR = 0,99 (0,22-4,52) (3) HR = 1,14 (0,26-5,10) (3) HR = 3,25 (1,0-10) (7)	<0,001-0,037 ppm-années > 0,037-0,123 ppm-années 0,124-0,948 ppm-années	
Collins <i>et al.</i> 2015	Cohorte « Dow Chemical » (USA)	Ens. leucémies (CIM10, codes : C91-C95)  LAM (CIM10 : C92.0)  LNH (CIM10 : codes 82 85.9)	SMR = 0,60 (0,12-1,76) (3) SMR = 1,23 (0,49-2,53) (7) SMR = 1,72 (0,86-3,17) (10)  SMR = 0,0 (0,0-2,50) (0) SMR = 1,87(0,39-5,47) (3) SMR = 1,39 (0,17-5,03) (2)  SMR = 1,02 (0,53-1,78) (12) SMR = 1,23 (0,45-2,69) (6) SMR = 1,10 (0,41-2,40) (6) SMR = 0,58 (0,12-1,69) (3)	0-3,9 ppm-années 4,0-24,9 ppm-années > 25 ppm-années  0-3,9 ppm-années 4,0-24,9 ppm-années > 25 ppm-années  >30 ans latence 0-3,9 ppm-années 4,0-24,9 ppm-années > 25 ppm-années	Age, sexe, ethnie Un décès par SMD dans la catégorie d'exposition la plus élevée [SMR = 25,05 (0,63-139,58)]

Référence	Population	Effet critique	Excès de risques (IC <sub>95%</sub> ) (nombre de cas/décès)	Exposition	Co-variables prises en compte et commentaires
		LH (CIM10 : code 81)	SMR = 1,32 (0,03-7,36) (1) SMR = 0 (0-5,28) (0) SMR = 2,63 (0,32-9,51) (2) SMR = 0 (0-4,85) (0)	>30 ans latence 0-3,9 ppm-années 4,0-24,9 ppm-années > 25 ppm-années	
Rhombert <i>et al.</i> 2016	Cohorte « Pliofilm »	LAM	Sans latence SMR = 0 (0-8,88) (0) SMR = 0 (0-8,68) (0) SMR = 0 (0-8,57) (0) SMR = 0 (0-7,53) (0) SMR = 10,11 (3,71-22,01) (6)	<1,55 ppm-années 1,55-6,33 ppm-années 6,34- 20,24 ppm-années 20,25-80,10 ppm-années ≥80,11 ppm-années	Délais de 5 ou 10 ans donnent des résultats similaires  Délais de 15 ou 20 ans : résultats similaires avec LANL
		LANL	Sans latence SMR = 0 (0-7,62) (0) SMR = 0 (0-7,41) (0) SMR = 0 (0-7,20) (0) SMR = 1,73 (0,04-9,62) (1) SMR = 9,94 (4-20,48) (7)	<1,55 ppm-années 1,55-6,33 ppm-années 6,34-20,24 ppm-années 20,25-80,10 ppm-années ≥80,11 ppm-années	Délais de 5 ou 10 ans donnent des résultats similaires Délais de 15 ou 20 ans : observation de cas dans les catégories peu élevées d'exposition cumulée. Observation de SMR significativement élevé toujours dans la catégorie la plus élevée d'exposition cumulée.
Linnet <i>et al.</i> 2019	Cohorte chinoise CAPM+NCI	LAM/SMD	RR = 1,12 (0,27-4,29) (3) RR = 5,58 (1,65-19,68) (6) RR = 4,50 (1,22-16,68) (6)	< 40 ppm-years 40-100 ppm-years ≥100ppm-years	Fenêtre définie a priori de 2 à 10 ans avant la période à risque. Augmentation plus forte pour une première exposition avant l'âge de 30 ans.

Référence	Population	Effet critique	Excès de risques (IC <sub>95%</sub> ) (nombre de cas/décès)	Exposition	Co-variables prises en compte et commentaires
Linnet <i>et al.</i> 2020	Cohorte chinoise CAPM+NCI	LNH LL (LAL + LLC) LLA Ens. cancers lymphoïdes	RR = 1,05 (0,97-1,27) RR = 1,1 (<0 – 1,66) RR = 1,21 (<0 – 3,53) RR = 1,02 (<0 – 1,16)	100 ppm-années	Résultats en prenant une fenêtre d'exposition cumulée comprise entre 2 et 10 ans avant l'âge du risque

LAM = Leucémie myéloïde aiguë ; LNH : Lymphome non hodgkinien ; LH : Lymphome hodgkinien ; LL : Leucémies lymphoïdes (LAL + LLC) ; LAL : leucémies lymphoïde aiguë ; LLC : Leucémie lymphoïde chronique ; NR : Non renseigné.

(a) Indépendamment du temps écoulé entre l'exposition et la maladie ; (b) moins de dix ans après la fin de l'exposition ; (c) de 10 à 20 ans après la fin de l'exposition.

#### 4.8.1.6 Méta-analyses et méta régressions

##### 4.8.1.6.1 Leucémies aiguës myéloïdes

Deux méta-analyses et méta-régressions portant sur la LAM ont été identifiées dans la littérature (CIRC 2018 ; Scholten *et al.* 2022).

Treize études portant sur l'incidence et/ou la mortalité par LAM chez le travailleur ont été incluses dans la méta-analyse publiée dans la dernière monographie du CIRC (CIRC 2018) (cf. annexe 4). Les RR, les OR et les SMR ont été extraits des études publiées. Le terme "RR" a été utilisé pour faire référence à l'ensemble de ces mesures d'association. Lorsque des données de mortalité et d'incidence étaient toutes deux rapportées, les données d'incidence ont été utilisées pour l'analyse. Pour permettre l'inclusion d'études sans estimation quantitative de l'exposition, seuls les risques relatifs pour "toute exposition professionnelle au benzène" par rapport à "l'exposition de fond au benzène" ont été utilisés dans la méta-analyse. Pour les études qui incluaient des estimations quantitatives d'exposition, les risques relatifs pour les catégories d'exposition ont été regroupés, soit en additionnant les cas observés et attendus pour les études qui rapportaient des SMR, soit en réalisant une méta-analyse à effet aléatoire pour les études qui rapportaient des RR ou des OR.

Les « méta RR » calculés sont les suivants :

- « méta RR » = 1,71 (IC<sub>95%</sub> : 0,95-3,08) en considérant les études de mortalité uniquement (n = 5) ;
- « méta RR » = 1,44 (IC<sub>95%</sub> : 0,97–2,13) en considérant les études combinant des données de mortalité et d'incidence (n = 2) ;
- « méta RR » = 1,45 (IC<sub>95%</sub> : 0,96 – 2,17) en considérant des études d'incidence uniquement (n = 6) ;
- « méta RR » = 1,54 (IC<sub>95%</sub> : 1,16-2,05) en considérant l'ensemble des études (n = 13).

Des analyses de méta-régression ont également été conduites à partir de 6 études de cohortes professionnelles pour caractériser la forme et la pente de la relation dose-réponse (cf. annexe 4). Seules les études rapportant des RR en fonction de l'exposition cumulée au benzène (exprimée en ppm-années) ont été utilisées. La relation entre l'exposition au benzène et le logarithme du RR est décrite par un modèle linéaire avec constante (intercept en anglais = ordonnée à l'origine). La pente était modérément sensible à l'inclusion ou non dans le modèle d'une étude de cohorte portant sur les travailleurs du secteur du caoutchouc chloré, qui présentait les estimations d'exposition les plus élevées (cf. annexe 4).

Plus récemment, Scholten *et al.* (2022) ont estimé la relation dose-réponse pour la LAM, en ajustant des modèles de méta-régression bayésiens linéaires ou non linéaires (*splines*) avec ou sans ordonnée à l'origine. Ces modèles incluaient des données issues d'études épidémiologiques sur les LAM et l'ensemble des leucémies, des résultats d'études sur des biomarqueurs tels que micronoyaux et aberrations chromosomiques et des résultats d'études animales. L'objectif était d'évaluer l'intérêt pour la précision du modèle de prendre en compte l'ensemble des informations disponibles en complément des données épidémiologiques considérées comme la référence. Au final, les données prises en compte comprenaient six études épidémiologiques sur la LAM, trois études épidémiologiques sur l'ensemble des leucémies, dix études humaines sur les biomarqueurs (micronoyaux et aberrations chromosomiques) et quatre études sur des animaux de laboratoire (cf. annexe 5). Le modèle

de méta-régression linéaire avec constante permet de mieux prédire les risques de LAM après validation croisée, à la fois pour l'ensemble des données et pour les études sur la LAM uniquement. Cette approche, qui tenait compte de la forte hétérogénéité attendue des RR entre les études, a permis d'obtenir des estimations du risque dans la fourchette basse (< 40 ppm-années) en utilisant l'ensemble des données et en ne tenant compte que des données sur la LAM. Néanmoins, l'approche combinant toutes les études repose sur des hypothèses non vérifiées concernant le lien entre la LAM et les autres paramètres inclus (par exemple, aberrations chromosomiques, micronoyaux, extrapolation animal-Homme). Par conséquent, l'approche incluant uniquement des études épidémiologiques sur la LAM est la plus appropriée dans l'objectif de dériver un ERU). Les estimations du risque étaient comparables, mais moins précises après l'exclusion des données dans la fourchette supérieure (> 40 ppm-années) (cf. tableau 11).

**Tableau 11 : Estimations des risques et intervalles de confiance et de prédiction à 95% pour la LAM en fonction de l'exposition cumulée au benzène (modèle de méta-régression linéaire avec constante). Les estimations sont fournies soit en incluant uniquement les données épidémiologiques sur la LAM soit en prenant en compte les LAM plus les autres données.**

Exposition au benzène (ppm-années)	LAM seules	LAM + autres Leucémies	LAM + Biomarqueurs (aberrations chromosomiques)	LAM + biomarqueurs (micronoyaux)	LAM + données animales	Toutes les données humaines et animales
	1 <sup>ère</sup> ligne : Risque relatif, 2 <sup>ème</sup> ligne : intervalle de confiance, 3 <sup>ème</sup> ligne : intervalle de prédiction					
0 (constante)	1,42 (0,91-2,21) (0,84-3,40)	1,42 (0,99-2,06) (0,86-3,22)	1,54 (1,11-2,12) (0,94-3,28)	1,56 (1,31-1,90) (1,01-3,18)	1,33 (0,91-1,93) (0,80-3,03)	1,55 (1,34-1,80) (1,00-3,16)
5	1,44 (0,94-2,22) (0,85-3,42)	1,45 (1,01-2,09) (0,88-3,29)	1,56 (1,14-2,11) (0,97-3,32)	1,60 (1,36-1,92) (1,03-3,27)	1,36 (0,93-1,96) (0,82-3,09)	1,58 (1,37-1,82) (1,01-3,22)
10	1,46 (0,95-2,24) (0,85-3,50)	1,48 (1,04-2,12) (0,89-3,35)	1,58 (1,17-2,10) (0,97-3,38)	1,63 (1,39-1,94) (1,04-3,35)	1,38 (0,96-1,98) (0,83-3,17)	1,61 (1,40-1,84) (1,02-3,30)
20	1,50 (0,97-2,31) (0,81-3,77)	1,54 (1,08-2,19) (0,88-3,58)	1,63 (1,23-2,10) (0,95-3,58)	1,71 (1,43-2,03) (1,02-3,68)	1,44 (1,01-2,04) (0,83-3,40)	1,67 (1,46-1,90) (1,02-3,51)
40	1,59 (0,96-2,55) (0,66-4,72)	1,67 (1,16-2,38) (0,81-4,39)	1,72 (1,29-2,24) (0,82-4,37)	1,86 (1,44-2,37) (0,90-4,86)	1,55 (1,10-2,21) (0,76-4,21)	1,80 (1,56-2,07) (0,94-4,21)

#### 4.8.1.6.2 Leucémie lymphoïde chronique

Dix études portant sur l'incidence et/ou la mortalité par LLC chez le travailleur ont été incluses dans la méta-analyse publiée dans la dernière monographie du CIRC (CIRC 2018). La méthode déployée par le CIRC est décrite dans le chapitre précédent (4.8.1.6.1).

Les « méta RR » calculés sont les suivants :

- « méta RR » = 0,78 (IC<sub>95%</sub> : 0,35-1,71) en considérant les études de mortalité uniquement (n = 3) ;
- « méta RR » = 1,26 (IC<sub>95%</sub> : 0,84–1,88) en considérant les études combinant des données de mortalité et d'incidence (n = 2) ;
- « méta RR » = 2,02 (IC<sub>95%</sub> : 1,11–3,70) en considérant les études d'incidence uniquement (n = 5) ;

- « méta RR » = 1,32 (IC<sub>95%</sub> : 0,97-1,80) en considérant l'ensemble des études (n = 10).

#### 4.8.1.6.3 Lymphomes non hodgkiniens

Rana *et al.* en 2021 ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse des études épidémiologiques évaluant la relation entre l'exposition au benzène et le risque de LNH. Au total, vingt études cas-témoins et huit études de cohortes ont été incluses dans la méta-analyse, qui comprenait un total de 9 587 patients atteints de LNH. Le méta RR et les IC ont été calculés en utilisant les modèles à effet fixe et à effet aléatoire, tout en évaluant le biais de publication.

L'étude montre un méta RR accru de 33 % dans les groupes fortement exposés, lorsque des données étaient disponibles (méta RR = 1,33 ; IC<sub>95%</sub> : 1,13–1,57 ; n = 28). Le méta RR est passé à 1,51 (IC<sub>95%</sub> : 1,22–1,87 ; n = 18) dans les études fournissant des résultats spécifiquement pour les individus fortement exposés. En particulier, un doublement de ce risque pour le lymphome diffus à grandes cellules B, un sous-type majeur du LNH (méta RR = 1,67 ; IC<sub>95%</sub> : 1,01–2,77) a été mis en évidence. Les auteurs ont également détecté des risques accrus pour le lymphome folliculaire (méta RR = 1,47 ; IC<sub>95%</sub> : 0,95–2,27) et la leucémie à tricholeucocytes (méta RR = 1,77 ; IC<sub>95%</sub> : 0,99–3,16), bien qu'ils ne soient pas statistiquement significatifs. Les tests réalisés n'ont pas montré de preuve de biais de publication (funnel plot, test d' Egger, test de Begg). Les auteurs suggèrent un lien causal entre l'exposition au benzène et le LNH, en particulier pour le lymphome diffus à grandes cellules B.

## 4.8.2 Cancers infantiles

Le CIRC a conclu en 2018 qu'il existait une association positive entre l'exposition au benzène et les LAM chez l'enfant.

Plusieurs études cas-témoin examinant le lien entre l'exposition au benzène et la survenue de cancers chez l'enfant ont été revues dans la monographie du CIRC (CIRC 2018), la plupart s'intéressant au risque de leucémies. La plupart des études épidémiologiques utilisaient l'exposition au trafic routier comme indicateur de l'exposition au benzène. D'autres études non décrites dans ce rapport s'appuient sur l'exposition parentale et sur le dosage de métabolites urinaires.

Raaschou-Nielsen *et al.* (2001) n'ont pas observé d'association entre l'exposition au benzène et le risque de leucémies et de tumeurs du SNC. Cette étude cas-témoins portait sur 1 989 enfants atteints de leucémies, lymphomes ou tumeurs du SNC diagnostiqués entre 1968 et 1991 et identifiés *via* le registre des cancers danois et 5 506 témoins issus de registres d'état civil apparillés sur le sexe, l'âge et l'année calendaire. L'exposition au benzène était estimée par la densité de trafic à moins de 50 mètres de la résidence occupée par l'enfant (dès 9 mois précédant la naissance à l'année précédant le diagnostic). Les auteurs rapportent une augmentation de 25 % du risque de lymphomes lorsque l'exposition au benzène durant la grossesse est multipliée par deux (p de tendance = 0,06).

Dans une étude cas-témoins italienne incluant 120 cas et 480 témoins, il n'a pas été observé d'association entre le fait de résider à moins de 20 mètres d'une route à fort trafic et le risque de leucémies chez l'enfant (Crosignani *et al.* 2004).

Une étude cas-témoin menée en Italie rapporte un OR de 5,46 (IC<sub>95%</sub> : 1,12-26,51) pour le risque de LAM associé à une augmentation de 1 µg.m<sup>-3</sup> (0,3 ppb) de l'exposition moyenne au

benzène dans l'air extérieur, après la prise en compte de l'exposition aux PM<sub>10</sub> et en restreignant les analyses linéaires aux enfants diagnostiqués à un âge compris entre 0 et 4 ans (Vinceti *et al.* 2012).

Houot *et al.* (2015) ont conduit une étude cas-témoin chez 517 enfants atteints de leucémies aiguës et 6 147 témoins résidant dans la région Ile-de-France (France). Les concentrations de benzène au domicile des participants ont été modélisées en prenant en compte la pollution de fond et celle liée au trafic local. Deux catégories d'exposition ont été constituées : inférieures à 1,3 µg.m<sup>-3</sup> (correspondant à la médiane de l'exposition des témoins) et supérieures ou égales à 1,3 µg.m<sup>-3</sup>. Une association positive est rapportée chez les individus exposés pour la LAM (OR = 1,6 ; IC<sub>95%</sub> : 1,0-2,4). Aucune association n'a été rapportée pour la LAL.

Une série d'études menées aux USA ont examiné l'association entre l'exposition à plusieurs polluants atmosphériques, incluant le benzène et différents types de cancers chez l'enfant âgé de 0 à 5 ans identifiés, *via* le registre californien des cancers. Les concentrations atmosphériques de polluants ont été estimées à partir de l'une des 39 stations de mesure la plus proche du lieu de résidence des cas. A partir de ces données, il n'a pas été observé d'association entre l'exposition au benzène et les risques de neuroblastomes (Heck *et al.* 2013), ou de tumeurs de Wills (Shrestha *et al.* 2014). Heck *et al.* (2014) n'ont pas observé d'association entre l'exposition *in utero* au benzène et la survenue de LAL ou de LAM chez l'enfant. Cependant, une association statistiquement significative est rapportée pour une exposition durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

Symanski *et al.* (2016) ont identifié 1 248 cas (âge : 0–4 ans) de LAL dans le registre du cancer du Texas et ont sélectionné 12 172 enfants témoins de la population à partir des certificats de naissance. L'adresse de naissance a été utilisée pour attribuer chaque enfant à un secteur de recensement. Les concentrations de benzène, de 1,3-butadiène et de matière organique polycyclique au niveau du secteur de recensement ont été extraites de l'évaluation nationale des toxiques atmosphériques à l'échelle nationale de l'US EPA (NATA), qui fournissait des concentrations modélisées pour les années 1996, 1999, 2002 et 2005. Chaque adresse a été attribuée à un quartile d'exposition pour l'année la plus proche dans le temps. Les modèles statistiques ont été ajustés sur la date de naissance, le secteur de recensement, l'âge maternel, le poids à la naissance du nourrisson, le sexe et l'origine ethnique maternelle. Les OR calculés sont de 1,19 (IC<sub>95%</sub> : 1,00–1,41), 1,16 (IC<sub>95%</sub> : 0,98–1,38) et 1,17 (IC<sub>95%</sub> : 0,98–1,39) pour les 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> quartiles d'exposition au benzène, comparés au premier. Les modèles comprenant à la fois le benzène et le 1,3-butadiène ont montré des associations entre le risque de LAL chez l'enfant et l'exposition au 1,3-butadiène, mais pas au benzène.

Une autre étude cas-témoin, menée aux États-Unis, a modélisé l'exposition au benzène dans l'air extérieur chez l'enfant, en fonction du lieu de résidence à la naissance et a établi des concentrations moyennes de benzène comprises entre 0,11 et 2 µg.m<sup>-3</sup> (0,034 et 0,63 ppb). Le risque de LAM était plus élevé chez les enfants nés entre 2005 et 2010 lorsque l'exposition au benzène était plus importante, bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs (Janitz *et al.* 2017).

Postérieurement à la publication du CIRC, deux méta-analyses ont examiné l'association entre l'exposition au benzène et le risque de leucémie infantile (Filippini *et al.* 2019; Gong *et al.* 2019). Ces méta-analyses fournissent des résultats contradictoires.

Ainsi, Filippini *et al.* (2019) ont étudié pour la première fois la forme de la relation entre la densité du trafic routier ou les expositions aux polluants atmosphériques (benzène, dioxyde d'azote ou NO<sub>2</sub>) et le risque de leucémie infantile. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression spline dose-réponse, avec soit une méta-analyse dose-réponse en une étape, soit

en deux étapes, en utilisant des splines cubiques restreintes avec 3 nœuds à des percentiles fixes (10, 50 et 90 %) de la distribution de l'exposition. La régression par splines comprenait 10 études pour la densité du trafic, 6 études pour le benzène et 6 études pour le NO<sub>2</sub> ; toutes ces études sont des études cas-témoins. Pour le benzène, il n'a pas été observé de seuil d'exposition au benzène, en particulier pour la LAM (alors que les analyses pour la densité du trafic et le NO<sub>2</sub> ont donné des preuves d'un tel seuil). Ainsi, la métrique du trafic et les niveaux de NO<sub>2</sub> semblent moins sensibles comme mesure des polluants de l'air extérieur que les niveaux de benzène. L'association de l'exposition au benzène était nettement plus forte avec la LAM qu'avec la LAL.

La méta-analyse de Gong *et al.* (2019) ne montre pas d'association entre une exposition « faible » ou « forte » au benzène et le risque de leucémies infantiles (exposition « faible » : OR = 0,89 (IC<sub>95%</sub> : 0,71-1,06), exposition « forte » : OR = 0,94 (IC<sub>95%</sub> : 0,81-1,08)). Une association non significative entre une exposition modérée au benzène et le risque de leucémies infantiles est rapportée (OR = 1,04, IC<sub>95%</sub> : 0,71-1,37). Les niveaux d'exposition correspondants aux trois classes d'exposition « faible », « modérée », « forte » ne sont pas disponibles dans l'étude. Les analyses supplémentaires n'ont pas révélé de différence significative pour le risque de leucémie infantile entre les deux groupes. Ces résultats suggèrent une tendance à un risque accru, mais des études plus approfondies peuvent être nécessaires pour établir des liens plus précis entre la pollution de l'air liée à la circulation et le risque de leucémie infantile.

#### 4.8.3 Cancer pulmonaire

En 2018, le CIRC a conclu qu'il existait une association positive entre l'exposition au benzène et le cancer du poumon, bien qu'une petite minorité des membres du Groupe de Travail du CIRC ait estimé qu'aucune association positive n'avait été observée. Les données revues par le CIRC sont décrites ci-dessous.

L'étude de Bond *et al.* (1986) portant 956 travailleurs d'usines de fabrication de produits chimiques aux États-Unis, ayant été employés pendant 1 mois ou plus entre 1938 et 1978 et suivis jusqu'en 1982, n'a pas montré d'augmentation globale de la mortalité par cancer du poumon (SMR = 0,99 ; IC<sub>95%</sub> : 0,59–1,57 ; 18 décès). Cependant, un excès de risque significatif a été rapporté pour la classe d'exposition cumulée de 500 à 599 ppm-mois (SMR = 2,04 ; 5 décès), alors qu'aucun excès de risque n'a été observé pour les catégories de 0 à 499 ppm-mois (SMR = 0,62 ; 6 décès) et de 1 000 ppm-mois ou plus (SMR = 0,49 ; 2 décès) (IC<sub>95%</sub> non rapportés). Il n'a pas été rapporté d'excès de risque significatif dans la mise à jour de cette cohorte (SMR = 1,05 ; IC<sub>95%</sub> : 0,89–1,24 ; 146 décès) (Collins *et al.* 2015).

Dans une étude menée auprès de 4 417 travailleurs de l'industrie chimique en Illinois aux États-Unis, Collins *et al.* (2003) ont montré un risque accru de cancer du poumon pour les travailleurs ayant une exposition cumulée au benzène de plus de 6 ppm-années (SMR = 1,6 ; IC<sub>95%</sub> : 1,2–2,1 ; basé sur 55 décès). Une tendance monotone des SMR à travers les groupes d'exposition cumulée au benzène à moins de 1 ppm-années (SMR = 1,1 ; IC<sub>95%</sub> : 0,7–1,5), 1–6 ppm-années (SMR = 1,3 ; IC<sub>95%</sub> : 1,0–1,8), et plus de 6 ppm-années (SMR = 1,6 ; IC<sub>95%</sub> : 1,2–2,1), mais un risque élevé de cancer du poumon (SMR = 1,3 ; IC<sub>95%</sub> : 1,1–1,5) a également été observé dans le groupe de référence.

Sorahan *et al.* (2005) ont rapporté une augmentation significative de la mortalité par cancer du poumon (SMR = 1,21 ; IC<sub>95%</sub> : 1,07–1,35 ; basé sur 294 décès) et de l'incidence du cancer du poumon (SIR = 1,19 ; IC<sub>95%</sub> : 1,06–1,34 ; basé sur 293 cas) au sein d'une cohorte de 5 514 travailleurs exposés au benzène dans 233 usines au Royaume-Uni en 1966/1967 ou plus tôt,

suivis pour la mortalité de 1968 à 2002. Il n'y avait pas de preuve claire d'hétérogénéité par type d'industrie, malgré l'exposition de certains de ces travailleurs à d'autres agents cancérigènes tels que l'amiante et les amines aromatiques polycycliques. Le CIRC note que certains cas de cancer de cette étude peuvent avoir été mal classifiés.

Dans une cohorte de 7 676 travailleurs de l'industrie chimique aux Etats-Unis (dont 4 602 exposés au benzène), Wong (1987a, b) a rapporté un SMR de 1,12 (IC<sub>95%</sub> : 0,90–1,39 ; n = 86) pour le risque de cancer bronchopulmonaire associé à l'exposition au benzène, mais aucune relation dose-réponse n'a été observée. Dans une autre étude, conduite dans une cohorte de travailleurs de la distribution terrestre de l'essence (9 026 personnes) et de la distribution maritime (9 109 personnes) exposés entre 1946 et 1985 et suivis jusqu'en 1989, Wong *et al.* (1993) ont identifié des SMR de 0,66 (IC<sub>95%</sub> : 0,57–0,77 ; n = 165) et 1,07 (IC<sub>95%</sub> : 0,94–1,21 ; n = 208), respectivement, pour le risque de cancer du poumon.

Tsai *et al.* (1983) ont rapporté un SMR de 0,52 (IC<sub>95%</sub> : 0,06–1,86) pour le risque de cancer bronchopulmonaire dans une cohorte de 454 employés masculins d'une raffinerie au Texas.

Dans une cohorte de 1 821 employés masculins d'une usine d'assemblage de transformateurs exposés au benzène de 1969 à 1984, Greenland *et al.* (1994) ont rapporté un OR de 0,58 (IC<sub>95%</sub> : 0,31–1,07) pour le cancer du poumon, quand les travailleurs directement exposés au benzène étaient comparés à ceux qui ne l'étaient pas ou qui ne l'étaient qu'indirectement.

Bulbuyan *et al.* (1999) n'ont pas non plus rapporté d'excès de risque de cancer du poumon (SMR = 0,7 ; IC<sub>95%</sub> : 0,1–2,0) chez les employés de sexe féminin d'une imprimerie russe dans laquelle, les travaux de reliure avaient exposé au benzène, jusqu'en 1958.

Parmi les données plus récentes, Koh *et al.* (2011) n'ont pas observé d'excès de mortalité par cancer du poumon (SMR = 0,31 ; IC<sub>95%</sub> : 0,06–0,91) ou d'augmentation de l'incidence du cancer du poumon (SIR = 0,22 ; IC<sub>95%</sub> : 0,03–0,78) chez les travailleurs d'une l'industrie pétrochimique dans des usines produisant ou utilisant du benzène. La même équipe n'a pas non plus observé d'excès de mortalité ou d'incidence de cancer du poumon parmi les travailleurs temporaires de maintenance dans un complexe raffinerie/pétrochimie, en Corée (SMR = 0,68 ; IC<sub>95%</sub> : 0,31–1,29 ; SIR = 0,73 ; IC<sub>95%</sub> : 0,24–1,71).

Plus récemment, Linet *et al.* (2015) ont mis à jour les données sur les risques de cancer parmi les travailleurs chinois exposés au benzène, étudiés précédemment par Hayes *et al.* (1996). Un excès significatif de mortalité par cancer du poumon (RR = 1,5 ; IC<sub>95%</sub> : 1,2–1,9 ; n = 351) a été rapporté chez les travailleurs exposés au benzène. Le RR le plus élevé de mortalité par cancer du poumon était pour les travailleurs des industries du caoutchouc et des revêtements. Dans cette étude, il n'y avait pas d'ajustement sur le tabagisme des participants. Cependant, les excès de risque étaient très voisins chez les hommes et les femmes, alors qu'en Chine, le tabagisme est beaucoup plus fréquent chez les femmes.

Le CIRC souligne qu'aucune de ces études n'a contrôlé le potentiel biais de confusion dû au tabagisme ou à l'exposition professionnelle à d'autres agents cancérigènes pulmonaires (CIRC 2018).

Des études conduites en population générale ont également évalué l'association entre l'exposition au benzène et le risque de cancer bronchopulmonaire.

Bove *et al.* (2014) ont rapporté un HR de 1,16 (IC<sub>95%</sub> : 0,99–1,40) pour le risque de cancer du poumon chez des militaires américains qui avaient consommé une eau contaminée par des solvants, dont le benzène. Le HR a été évalué dans l'hypothèse d'une latence de 10 ans et avec ajustements sur l'âge, le sexe, l'ethnie, le niveau d'études, mais pas sur le tabagisme.

Dans une étude cas-témoins conduite à Montréal (857 cas de cancer du poumon), il n'a pas été observé d'association du risque avec l'exposition au benzène, après ajustement sur le tabagisme cumulé et les expositions à l'amiante, l'arsenic, le béryllium, le cadmium, les HAP et la silice cristalline (Gérin *et al.* 1998).

Dans une autre étude cas-témoins canadienne, conduite à Toronto (Villeneuve *et al.* 2014), les expositions environnementales de 445 cas incidents de cancer bronchopulmonaire ont été comparées à celles de 948 témoins hospitaliers et issus de la population générale. Un excès de risque de cancer du poumon n'a été observé que lorsque les cas étaient comparés aux seuls témoins issus de la population générale, avec un OR interquartiles (0,15  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) de 1,84 (IC<sub>95%</sub> : 1,26-2,68).

Yuan *et al.* (2014) ont rapporté les résultats d'une étude cas-témoin nichée dans une cohorte d'hommes chinois, à Shanghai. Les 82 cas et les 83 témoins avaient 45-64 ans à l'inclusion. L'élévation de la concentration urinaire de l'acide S-phénylmercapturique (métabolite du benzène) était associée à un excès de risque de carcinome épidermoïde bronchique. Les OR pour les deuxième et troisième tertiles comparés au premier étaient de 1,97 (IC<sub>95%</sub> : 0,31-12,65) et 5,76 (IC<sub>95%</sub> : 1,11-28,96), respectivement. Ils étaient de 1,03, 1,10, et 1,57 pour les deuxième, troisième et quatrième quartiles, comparés au premier (p de tendance = 0,31). Du fait du petit nombre de cas inclus dans l'étude et de l'évaluation par un prélèvement unique au moment de l'étude, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Postérieurement à la parution de la dernière monographie du CIRC consacrée au benzène, plusieurs études de l'association de l'exposition au benzène au risque de cancer bronchopulmonaire ont été publiées :

- une étude cas-témoin canadienne conduite en population générale a comparé les expositions au benzène (ainsi qu'au toluène et aux xylènes) de 733 cas de cancer du poumon et 894 témoins appariés sur le sexe et l'âge (Warden *et al.* 2018). L'exposition au benzène a été évaluée par des hygiénistes, à partir de la désignation des postes de travail successivement occupés et des activités extra-professionnelles. Un excès de risque de cancer bronchopulmonaire à la limite de la significativité statistique était associé à l'exposition au benzène (OR = 1,35 ; IC<sub>95%</sub> : 0,99-1,34), mais aussi aux expositions aux xylènes et au toluène. Ces résultats étaient ajustés sur les principaux autres facteurs de risque de cancer du poumon et en particulier, le tabagisme. En revanche, il n'y avait pas de prise en compte des deux autres BTX (Benzène, Toluène, Xylènes) dans les calculs des 3 OR ;
- Babigumira *et al.* (2024) ont publié les résultats d'une étude cas-témoin conduite au sein d'une cohorte de 25 347 employés masculins de plateformes offshore en Norvège. Trois-cent-quatre-vingt-dix-neuf (399) cas de cancer du poumon diagnostiqués entre 1999 et 2021 ont été comparés à 2 035 témoins appariés sur l'âge. L'exposition au benzène a été évaluée en utilisant une matrice emploi-exposition. Les HR associés au risque du plus haut quartile de l'exposition comparé au plus faible étaient de 1,15 (IC<sub>95%</sub> : 0,61-2,35), 1,43 (IC<sub>95%</sub> : 0,76-2,69) et 1,22 (IC<sub>95%</sub> : 0,68-2,18) quand l'exposition était évaluée par sa dose cumulée, sa durée ou son intensité moyenne, respectivement ;
- Wan *et al.* (2024) ont publié une analyse groupée de 14 études cas-témoins conduites en Europe ou au Canada et ciblées sur l'association de l'exposition au benzène et du risque de cancer bronchopulmonaire. Cette étude inclut 12 329 cas et 15 719 témoins. Les OR pour le risque de cancer bronchopulmonaire étaient de 1,12 (IC<sub>95%</sub> : 1,03-1,22) et 1,32 (IC<sub>95%</sub> : 1,18-1,48), pour les expositions cumulées respectivement faible et forte, comparées à l'absence d'exposition (p de tendance = 0,002). Le risque de cancer du

poumon augmentait avec la durée de l'exposition ( $p$  de tendance  $< 0,001$ ) et décroissait quand le délai entre la fin de l'exposition et le diagnostic augmentait ( $p$  de tendance =  $0,02$ ).

#### 4.8.4 Autres cancers

Des études épidémiologiques ayant investigué d'autres types de cancer, notamment le cancer des fosses nasales, du pharynx, du larynx et des sites associés, de l'œsophage, l'estomac, le côlon, le rectum et l'anus, du pancréas, du rein, du foie et voies biliaires, de la prostate, des voies urinaires, du cerveau et du SNC, ainsi que de la peau sont disponibles. Chacun de ces cancers a été étudié dans un petit nombre d'études. Le CIRC souligne que pour chaque site de cancer, les résultats étaient contradictoires entre les études et que les potentiels biais et facteurs de confusion liés à d'autres expositions professionnelles et facteurs comportementaux n'étaient généralement pas contrôlés. De plus, des données de relation dose-réponse étaient rarement disponibles (CIRC 2018).

### 4.9 Populations sensibles

Plusieurs types de populations peuvent être considérés comme plus sensibles au benzène. Les paramètres pouvant modifier la sensibilité de la population vis-à-vis du benzène sont le patrimoine génétique, l'âge, la santé et le statut nutritionnel (Anses 2014).

La variabilité de la susceptibilité humaine face au benzène est principalement due au polymorphisme génétique associé au métabolisme. La flavoenzyme NAD(P)H:quinone oxydoréductase (NQO1) catalyse la réduction de la 1,2- et de la 1,4-benzoquinone respectivement en catéchol et en hydroquinone (Nebert *et al.* 2002). Cette réaction permet de protéger les cellules de l'altération oxydante chez l'Homme. L'allèle sauvage NQ1\*1 code pour l'enzyme normale NQO1 alors que l'allèle NQ1\*2 code pour une enzyme NQO2 mutée présentant une activité négligeable. Environ 5 % de la population caucasienne et de la population afroaméricaine, 15 % de la population améro-mexicaine et 20 % de la population asiatique sont homozygotes pour l'allèle NQ1\*2 (Kelsey *et al.* 1997 ; Smith et Zhang, 1998). Rothman *et al.* (1997) ont montré que les travailleurs dont l'activité enzymatique de la NQO1 était négligeable présentaient un risque plus élevé d'effets toxiques associés à l'exposition au benzène. Il en est de même pour ceux exprimant une activité rapide du CYP450 2E1. Les travailleurs ayant à la fois une activité enzymatique de la NQO1 faible et une activité forte du CYP450 2E1 présentent un risque 7 fois plus grand d'effets toxiques du benzène que les travailleurs ne présentant pas ce double polymorphisme.

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

Des différences de susceptibilité aux effets toxiques du benzène en fonction du sexe ont été mises en évidence chez les animaux. Par exemple, Kenyon *et al.* (1998) ont mis en évidence une augmentation du métabolisme du benzène associé à un effet génotoxique chez les souris mâles après avoir exposé des souris mâles et femelles à 100 et à 600 ppm (319 et 1 914  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) de vapeur de benzène. Brown *et al.* (1998) ont utilisé un modèle PBPK pour évaluer les différences de sensibilité liées au sexe de l'individu. Les résultats suggèrent que la femme

présente un coefficient de partage sang/air pour le benzène plus élevé que celui de l'homme ainsi qu'une vitesse de métabolisme plus importante. Pour un même scénario d'exposition, la femme métaboliserait 23 à 26 % plus de benzène que l'homme. Toutefois, la différence de sensibilité aux effets toxiques du benzène en fonction du sexe n'a pas été mise en évidence dans les études menées chez les travailleurs.

Les jeunes enfants devraient présenter une sensibilité plus grande par rapport aux adultes face à l'inhalation de benzène car le débit respiratoire ajusté sur le poids corporel, ainsi que le pourcentage d'absorption sont plus importants chez les jeunes enfants que chez les adultes. Cependant, les études disponibles chez l'Homme et chez l'animal n'ont pas montré de sensibilité en fonction de l'âge.

## 5 Recueil des valeurs toxicologiques de référence

### 5.1 VTR court terme par voie respiratoire

Les VTR court terme par voie respiratoire sont présentées dans le tableau 12.

**Tableau 12 : VTR court terme par voie respiratoire pour le benzène**

<b>VR</b>	Organisme	ATSDR	OEHHA
	Année	2007	2014
	Nom	MRL	REL
	Valeur	<b>29 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b>	<b>27 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b>
<b>Population cible</b>		Population générale	Population générale
<b>Effet critique</b>		Diminution de la réponse proliférative des lymphocytes B (action mitogène induite par LPS), diminution des lymphocytes circulants.	Hématotoxicité foétale et néonatale
<b>Étude clé</b>	Référence	Rozen <i>et al.</i> 1984	Keller et Snyder 1988
	Population de l'étude ou espèce	Souris C57BL/6J mâles	Souris Swiss-Webster gestantes
	Exposition (durée, voie)	6 h/j pendant 6 jours consécutifs à 0 - 10,2 - 31 - 100 et 301 ppm de benzène (soit 0 - 33 - 99 - 319 et 960 $\text{mg.m}^{-3}$ )	6h/j de GD6-15 à 0-5-10-20 ppm de benzène
<b>Point de départ (PoD)</b>		LOAEC = 10,2 ppm (33 $\text{mg.m}^{-3}$ )	LOAEC = 5 ppm (16 $\text{mg.m}^{-3}$ )
<b>Ajustement temporel</b>		LOAEC <sub>ADJ</sub> = LOAEC x 6h/24h = 2,55 ppm (8,1 $\text{mg.m}^{-3}$ )	-
<b>Ajustement allométrique</b>		LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 2,55 ppm (8,1 $\text{mg.m}^{-3}$ )	LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 5 ppm (16 $\text{mg.m}^{-3}$ )
<b>Facteurs d'incertitude (FI)</b>		300 FI <sub>A-TD</sub> : 3, FI <sub>H</sub> : 10, FI <sub>L</sub> : 10	600 FI <sub>A-TK</sub> : 2, FI <sub>A-TD</sub> : $\sqrt{10}$ FI <sub>H-TK</sub> : 10, FI <sub>H-TD</sub> : $\sqrt{10}$ , FI <sub>L</sub> : $\sqrt{10}$
<b>Niveau de confiance</b>		Non déterminé	Non déterminé

L'ATSDR propose un MRLa (acute Minimal Risk Level) de 0,009 ppm, soit de 29  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (ATSDR 2007). Cette VTR a été établie à partir de l'étude expérimentale de Rozen *et al.* (1984) dans laquelle des souris mâles C57BL/6J (7 à 8 souris par lot) ont été exposées 6 heures par jour pendant 6 jours consécutifs à 0 - 10,2 - 31 - 100 et 301 ppm de benzène (soit 0 - 33 - 99 - 319 et 960  $\text{mg.m}^{-3}$ ). Une diminution significative du nombre d'érythrocytes a été observée chez les souris exposées à 100 et 301 ppm (319 et 960  $\text{mg.m}^{-3}$ ). Une diminution significative des lymphocytes circulants a été observée dès 10,2 ppm (33  $\text{mg.m}^{-3}$ ). A la concentration de 10,2 ppm (33  $\text{mg.m}^{-3}$ ) une diminution significative des colonies de lymphocytes B induit par les lipopolysaccharides (LPS) (*in vitro*, rate et moelle osseuse) a également été constatée sans diminution significative du nombre total de lymphocytes B médullaires et spléniques à cette concentration. Une diminution des blastes de la rate induit par phytohémagglutinine (*in vitro*, rate) a été notée à la concentration de 31 ppm (99  $\text{mg.m}^{-3}$ ), sans altération significative du

nombre total de lymphocytes T (*in vivo*) à cette concentration. L'ATSDR a retenu une LOAEC de 10,2 ppm (33 mg.m<sup>-3</sup>) pour une diminution du nombre de lymphocytes périphériques et des colonies de lymphocytes B induits par LPS (induction mitogène de la prolifération). Un ajustement temporel a été réalisé pour transformer l'exposition discontinue en une exposition continue (LOAEC<sub>ADJ</sub> = LOAEC x 6h/24h = 2,55 ppm, soit 8,1 mg.m<sup>-3</sup>). L'ATSDR a ensuite calculé une LOAEC<sub>ADJ HEC</sub> (Human Equivalent Concentration), en réalisant un ajustement allométrique suivant la méthode développée par l'US EPA (1994). Selon l'US EPA, si le coefficient de partage sang/air est supérieur chez l'animal, une valeur de 1 par défaut est retenue pour le ratio des coefficients de partage sang/air entre l'animal et l'Homme. D'après Wiester (2002), les coefficients de partages sang/air pour l'Homme et la souris sont respectivement de 8,12 et de 17,44. Une valeur de 1 pour le ratio des coefficients de partage est donc conseillée. Ce qui conduit à une LOAEC<sub>ADJ HEC</sub> de 2,55 ppm (8,1 mg.m<sup>-3</sup>). Un facteur d'incertitude total de 300 a été appliqué à cette LOAEC<sub>ADJ HEC</sub> : un facteur 3 pour tenir compte des différences de toxicodynamie inter-espèces (FI<sub>A-TD</sub>), de 10 pour la variabilité intra-espèces (FI<sub>H</sub>) et de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC (FI<sub>L</sub>).

En 2014, l'OEHHA a mis à jour son REL pour des expositions aiguës. La nouvelle valeur proposée est de 0,008 ppm, soit 27 µg.m<sup>-3</sup>. Cette VTR a été établie à partir de l'étude expérimentale de Keller et Snyder (1988) dans laquelle des souris Swiss-Webster ont été exposées 6 heures par jour de GD6 à GD15. L'OEHHA considère que pour cette fenêtre d'exposition critique, une seule exposition peut engendrer une toxicité fœtale, ce qui justifie de retenir une telle étude pour la proposition d'une VTR aiguë. L'OEHHA a retenu une LOAEC de 5 ppm (16 mg.m<sup>-3</sup>) pour une diminution significative des précurseurs érythroïdes circulants chez les nouveaux nés de 2 j : diminution du nombre d'érythrocytes nucléés basophiles (jeunes : « *early nucleated cells* »), sans modification ni des « *primitive nucleated red cells* » (ensemble des érythrocytes nucléés circulants chez les fœtus), chez les fœtus, ni des érythrocytes nucléés polychromatophiles (tardifs : « *late nucleated cells* ») chez les nouveau-nés à 5 ppm. Aucune différence sur les nombres d'érythrocytes, de cellules nucléées circulantes (lymphocytes + granulocytes) et les concentrations d'hémoglobine n'a été observée, quelle que soit la dose considérée et le moment d'analyse (fœtus ou nouveau-nés). Aucun ajustement temporel n'a été réalisé, considérant que l'effet survenait dans une fenêtre d'exposition critique. Une LOAEC<sub>HEC</sub> de 5 ppm a été proposée en considérant une valeur de 1 par défaut pour le ratio des coefficients de partage sang/air entre l'animal et l'Homme.

Un facteur d'incertitude globale de 600, décomposé comme suit, a été appliqué :

- un facteur inter-espèces de 2 pour l'incertitude résiduelle sur la composante cinétique (FI<sub>A-TK</sub>) ;
- un facteur inter-espèces par défaut de  $\sqrt{10}$  pour la composante toxicodynamique (FI<sub>A-TD</sub>) ;
- un facteur intra-espèce par défaut de 10 pour la composante toxicocinétique (FI<sub>H-TK</sub>) : l'OEHHA estime qu'un certain nombre d'études de toxicocinétique et d'études sur l'association entre les polymorphismes génétiques des enzymes de métabolisation et l'intoxication chronique au benzène suggèrent que la variation toxicocinétique chez les adultes peut être prise en compte par un facteur de 10 ;
- un facteur intra-espèce par défaut de  $\sqrt{10}$  pour la composante toxicodynamique (FI<sub>D</sub>) ;
- un facteur de  $\sqrt{10}$  pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC (FI<sub>L</sub>).

## 5.2 VTR moyen terme par voie respiratoire

La VTR moyen terme par voie respiratoire est présentées dans le tableau 13.

Tableau 13 : VTR moyen terme par voie respiratoire pour le benzène

VR	Organisme	ATSDR
	Année	2007
	Nom	MRL
	Valeur	<b>19 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b>
Population cible		Population générale
Effet critique		Retard dans l'alloréactivité <i>in vitro</i> des lymphocytes
Étude clé	Référence	Rosenthal et Snyder (1987)
	Population de l'étude ou espèce	Souris mâles
	Exposition (durée, voie)	6 h/j, 5 j/sem pendant 20 jours à 32,5, 97,2 et 325 $\text{mg.m}^{-3}$ de benzène
Point de départ (PoD)		LOAEC = 32,5 $\text{mg.m}^{-3}$
Ajustement temporel		LOAEC <sub>ADJ</sub> = 5,8 $\text{mg.m}^{-3}$
Ajustement allométrique		LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 5,8 $\text{mg.m}^{-3}$
Facteurs d'incertitude (FI)		300 FI <sub>A-TD</sub> : 3, FI <sub>H</sub> : 10, FI <sub>L</sub> : 10
Niveau de confiance		Non déterminé

Une seule VTR a été établie pour une exposition moyen terme par inhalation au benzène. Cette valeur est de 19  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (0,006 ppm) pour une exposition de 15 jours à un an et a été établie en 2007 par l'ATSDR. Cette valeur a été élaborée à partir de l'étude de Rosenthal et Snyder (1987) dans laquelle des souris mâles ont été exposées par inhalation à 32,5, 97,2 et 325  $\text{mg.m}^{-3}$  de benzène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 20 jours. L'ATSDR a proposé une LOAEC à 32,5  $\text{mg.m}^{-3}$  pour un retard dans l'alloréactivité *in vitro* des lymphocytes provenant de la rate des souris exposées (même type d'effet critique retenu que pour la VTR aiguë). Un ajustement temporel a été réalisé en tenant compte des expositions de 6 heures par jour, 5 jours par semaine aboutissant à une LOAEC<sub>ADJ</sub> de 5,8  $\text{mg.m}^{-3}$ . Une LOAEC<sub>HEC</sub> de 5,8  $\text{mg.m}^{-3}$  a ensuite été calculée en considérant un coefficient de partage de 1 par défaut (ajustement allométrique). Un facteur d'incertitude total de 300 a été appliqué à cette LOAEC<sub>ADJ HEC</sub> : un facteur 3 pour tenir compte des différences de toxicodynamie entre l'animal et l'Homme (FI<sub>A-TD</sub>), les différences de toxicocinétique étant prises en compte par l'ajustement allométrique (calcul d'une LOAEC<sub>HEC</sub>), un facteur 10 pour les variations intra-espèces (FI<sub>H</sub>) et un facteur 10 pour l'utilisation d'une LOAEC (FI<sub>L/B</sub>).

## 5.3 VTR long terme par voie respiratoire

### 5.3.1 VTR à seuil

Les VTR long terme par voie respiratoire pour les effets à seuil du benzène sont présentées dans le tableau 14.

Tableau 14 : VTR long terme à seuil par voie respiratoire pour le benzène

VR	Organisme	US EPA	ATSDR	OEHHA	TCEQ
	Année	2003	2007	2014	2015

	Nom		MRL	REL	ReV
	Valeur	30 $\mu\text{g.m}^{-3}$	9,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$	3 $\mu\text{g.m}^{-3}$	280 $\mu\text{g.m}^{-3}$
<b>Population cible</b>		Population générale	Population générale	Population générale	Population générale
<b>Effet critique</b>		Diminution du nombre de lymphocytes	Diminution du nombre de lymphocytes	Diminution du nombre de lymphocytes	Diminution du nombre de lymphocytes
<b>Étude clé</b>	Référence	Rothman <i>et al.</i> 1996	Lan <i>et al.</i> 2004	Lan <i>et al.</i> 2004	Rothman <i>et al.</i> 1996 (supportée par Lan <i>et al.</i> 2004)
	Population de l'étude ou espèce	Travailleurs	Travailleurs	Travailleurs	Travailleurs
	Exposition (durée, voie)	Durée d'exposition moyenne 6,3 ans	Durée d'exposition moyenne 6,1 ans	Durée d'exposition moyenne 6,1 ans	Durée d'exposition moyenne 6,3 ans
<b>Point de départ (PoD)</b>		BMCL = 7,2 ppm (23 $\text{mg.m}^{-3}$ )	BMCL <sub>(0,25sd)</sub> = 0,1 ppm (0,32 $\text{mg.m}^{-3}$ )	BMCL <sub>0,5sd</sub> = 0,476 ppm (1,5 $\text{mg.m}^{-3}$ )	BMCL = 7,2 ppm (23 $\text{mg.m}^{-3}$ )
<b>Ajustement temporel</b>		BMCL <sub>ADJ</sub> = 2,5 ppm (8,0 $\text{mg.m}^{-3}$ )	BMCL <sub>0,25sd ADJ</sub> = 0,03 ppm (0,1 $\text{mg.m}^{-3}$ )	BMCL <sub>0,5sd ADJ</sub> = 0,204 ppm (0,65 $\text{mg.m}^{-3}$ )	BMCL <sub>ADJ</sub> = 2,5 ppm (8,0 $\text{mg.m}^{-3}$ )
<b>Ajustement allométrique</b>		-	-	-	-
<b>Facteurs d'incertitude (FI)</b>		300 FI <sub>H</sub> : 10, FI <sub>L</sub> : 3, FI <sub>S</sub> : 3*, FI <sub>D</sub> : 3	10 FI <sub>H</sub> : 10	200 FI <sub>H</sub> : 60, FI <sub>S</sub> : $\sqrt{10}$	30 FI <sub>H</sub> : 10, FI <sub>D</sub> : 3
<b>Niveau de confiance</b>		Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé	Fort

\* L'US EPA considère que l'exposition est subchronique lorsqu'elle fait moins de 1/10 de l'espérance de vie humaine (70/10 = 7 ans).

Ces quatre VTR ont été établies à partir de données humaines, et portent sur des effets hématologiques.

En 2003, l'US EPA a proposé une RfC (*Reference Concentration*) de 30  $\mu\text{g.m}^{-3}$  à partir de l'étude transversale de Rothman *et al.* (1996) rapportant une diminution des nombres des leucocytes, des lymphocytes, des plaquettes, des hématies et de l'hématocrite, ainsi qu'une augmentation du VGM chez 44 travailleurs d'usines à Shangaï, exposés au benzène sur une durée moyenne de 6,3 ans, comparativement à 44 témoins appariés sur l'âge et le sexe. L'effet critique retenu est la diminution du nombre de lymphocytes. En considérant un BMR de 10%, une modélisation des données de comptage lymphocytaire a abouti à une BMC de 13,7 ppm (sur 8 heures) avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de 7,2 ppm, soit 23  $\text{mg.m}^{-3}$  (BMCL). Cette BMCL établie chez des travailleurs a été ajustée pour une exposition en environnement général ( $\times 10\text{m}^3/20\text{m}^3 \times 5\text{j}/7\text{j}$ ) pour aboutir à une valeur de 8,0  $\text{mg.m}^{-3}$ . Un facteur d'incertitude globale de 300, décomposé comme suit, a été appliqué : 10 pour la variabilité intra-espèces (FI<sub>H</sub>), 3 pour l'utilisation d'une BMCL (FI<sub>LD</sub>), 3 pour la durée d'exposition moyenne inférieure à 7 ans (FI<sub>S</sub>) et 3 pour le manque de données sur la reprotoxicité du benzène (FI<sub>D</sub>).

La construction de la ReV (reference value) proposée par le TCEQ en 2015 est similaire à celle de la RfC de l'US EPA, à la différence des facteurs d'incertitudes appliquées. Un facteur d'incertitude globale de 30, décomposé comme suit, a été appliqué : 10 pour la variabilité intra-espèces ( $FI_H$ ), et 3 pour le manque de données sur la reprotoxicité du benzène ( $FI_D$ ).

L'ATSDR propose un MRLc (*chronic Minimal Risk Level*) de 0,003 ppm, soit de  $9,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (ATSDR 2007). Cette VTR a été établie à partir de l'étude transversale de Lan *et al.* (2004) conduite chez 250 travailleurs d'usines de chaussures en Chine, exposés au benzène sur une durée moyenne de 6,1 ans et comparés à 140 témoins non exposés au benzène, appariés sur l'âge et le sexe. La diminution du nombre de lymphocyte B a été retenue par l'ATSDR comme effet critique. Une BMR de 0,25 écart type été retenue, aboutissant à une BMC de 0,42 ppm avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de 0,1 ppm ( $BMCL_{0,25sd}$ ) (BMDS, modèle de Hill). Le choix d'un BMR à 0,25sd est justifié par l'ATSDR par le fait que la  $BMCL_{0,25sd}$  en résultant est inférieure à l'exposition la plus faible associée à une diminution significative des lymphocytes B (LOAEC = 0,57 ppm). Un ajustement temporel a été réalisé pour transformer une exposition discontinue en exposition continue ( $\times 8/24\text{h} \times 6/7\text{j}$ ). Il conduit à une  $BMCL_{0,25sd ADJ}$  de 0,03 ppm ( $0,097 \text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) à laquelle a été appliqué un facteur d'incertitude intra-espèce de 10 ( $FI_H$ ).

En 2014, l'OEHHA a mis à jour la valeur du REL pour des expositions chroniques. La valeur proposée est basée sur l'étude chez le travailleur également identifiée comme étude de référence par l'ATSDR (Lan *et al.* 2004) et s'appuie sur des modélisations de BMC semblables à celles utilisées par l'ATSDR (BMDS, modèle de Hill). Contrairement à l'ATSDR qui a considéré une BMR de 0,25sd estimé, l'OEHHA a retenu une BMR de 0,5sd produisant une BMC de 1,62 ppm avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 0,476 ppm ( $BMCL_{0,5sd}$ ). Le choix d'un  $BMR_{0,5sd}$  n'est pas justifié par l'OEHHA. La  $BMCL_{0,5sd}$  a ensuite été ajustée en considérant qu'un travailleur inhale  $10 \text{m}^3$  d'air sur 8h (vs.  $20 \text{m}^3/\text{j}$ ) pour aboutir à une  $BMCL_{0,5sdADJ}$  de 0,204 ppm. Un facteur d'incertitude globale de 200, décomposé comme suit, a été appliqué :

- un facteur intra-espèce de 60 ( $FI_H$ ) : l'OEHHA rappelle que la toxicité du benzène implique sa métabolisation, et qu'une partie du mode d'action des métabolites n'est pas entièrement caractérisée. Plusieurs études chez l'Homme se sont intéressées à l'impact du polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme du benzène sur sa toxicité. Les résultats de la majorité de ces études sont cohérents avec l'application d'un  $FI_{H-K}$  de 10. Cependant, une étude (Chen *et al.* 2007) suggère que ce facteur pourrait être supérieur à 10. Considérant les résultats de cette étude et incertitudes résiduelles relatives à la toxicocinétique du benzène chez les nourrissons et les enfants, l'OEHHA considère prudent d'appliquer un facteur global de 60, sans distinguer les composantes cinétique ( $FI_{H-K}$ ) et dynamiques ( $FI_{H-D}$ ) ;
- un facteur 3,16 ( $\sqrt{10}$ ) pour tenir compte du fait que la durée d'exposition n'est que de 6,1 an en moyenne ( $\leq 12\%$  de l'espérance de vie) ( $FI_S$ ).

### 5.3.2 VTR sans seuil pour les effets cancérigènes

Les VTR sans seuil pour la voie respiratoire établies par les différents organismes sont synthétisées dans le Tableau 12. En 2014, l'Anses avait choisi de construire une VTR sans seuil après avoir analysé les VTR existantes. La synthèse de l'analyse réalisée en 2014 est présentée en annexe 6.

Tableau 15 : VTR long terme sans seuil par voie respiratoire disponibles pour le benzène

VR	Organisme	CE	OMS	RIVM	US EPA	OEHHA	Anses <sup>1</sup>	TCEQ
	Année	1998	2000	2001	2003	2005	2014	2015
	Nom	ERU	ERU	ERU	Inhalation slope factor	Inhalation slope factor	ERU	ERU
	Valeur	$5.10^{-8}$ à $6.10^{-6}$ ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>	$6.10^{-6}$ ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup> (moyenne géométrique)	$6.10^{-6}$ ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>	$2,2$ à $7,8.10^{-6}$ ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>	$2,9.10^{-5}$ ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>	$2,6.10^{-5}$ ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>	$2,2.10^{-6}$ ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>
<b>Population cible</b>		Population générale	Population générale	Population générale	Population générale	Population générale	Population générale	Population générale
<b>Effet critique</b>		<b>Leucémies</b>	<b>Leucémies</b>	<b>Leucémies</b>	<b>Leucémies</b>	<b>Tumeurs</b>	<b>Leucémies aiguës</b>	<b>Leucémies aiguës myélomonocytaires</b>
<b>Étude clé</b>	Référence	Wong et Raabe, 1995 Rinsky <i>et al.</i> 1981 et 1987	Rinsky <i>et al.</i> 1981 et 1987 ; Crump, 1994	Cf. VTR CE 1998	Rinsky <i>et al.</i> 1981 et 1987	NTP, 1983 ; Maltony, 1983 ; Infante, 1984 ; Haskoy <i>et al.</i> 1974, 1976, 1977 ; Ott <i>et al.</i> 1978	Richardson, 2008	Crump <i>et al.</i> 1994
	Espèce	Travailleurs	Travailleurs	Travailleurs	Travailleurs	Travailleurs, souris, rats	Travailleurs	Travailleurs
	Exposition (voie, durée)	Voie respiratoire	Voie respiratoire	Voie respiratoire	Voie respiratoire	Voie respiratoire	Voie respiratoire	Voie respiratoire
	Mode de construction	Extrapolation linéaire	Extrapolation linéaire (moyenne)	Extrapolation linéaire	Extrapolation linéaire	Moyenne des 12 relations dose-réponse	Extrapolation linéaire	Extrapolation linéaire

			géométrique de l'étendue d'ERU estimés)					(Table de survie)
--	--	--	--------------------------------------------------	--	--	--	--	----------------------

<sup>1</sup> VTR obsolète. La VTR proposée par l'Anses en 2014 est remplacée par la VTR faisant l'objet de la présente expertise.

### 5.3.2.1 VTR de la CE (1998)

La Commission Européenne a élaboré une VTR cancérigène sans seuil de  $5.10^{-8}$  à  $5.10^{-6}$  ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> (Tableau 16) (CE 1998).

**Tableau 16 : VTR cancérigène de la Commission Européenne (CE 1998)**

Organisme (date d'actualisation de la VTR)	Effet critique Etude clé	Méthode d'élaboration	VTR
CE (1998)	Leucémies (Rinsky <i>et al.</i> 1987, Wong et Raabe 1995)	Extrapolation linéaire	$5.10^{-8}$ à $5.10^{-6}$ ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>

Un groupe de travail de la Commission Européenne sur le benzène et la qualité de l'air ambiante a rendu ses conclusions et recommandations en 1998 (CE, 1998). Elles sont principalement fondées sur le rapport de l'OMS de 1995 (Air Quality Guidelines) et sur l'analyse de la littérature publiée postérieurement (1995 à 1997).

Ce groupe d'experts a conclu que les effets du benzène à faible dose diffèrent quantitativement et qualitativement de ses effets à fortes doses en situation professionnelle. Ce point est fondé sur les résultats de la méta-analyse des études sur les travailleurs des raffineries en Angleterre et aux États-Unis de Wong et Raabe (1995), qui ne trouvent pas d'excès de risques dans une cohorte combinée de 208 000 travailleurs exposés en moyenne à  $0,7 \text{ mg.m}^{-3}$ .

Les experts de la CE ont estimé que les mécanismes d'actions cancérigènes du benzène ne sont pas suffisamment connus pour affirmer définitivement qu'ils impliquent une interaction avec l'ADN. Face à cette incertitude, le groupe, par précaution, a choisi quand même une méthode d'extrapolation sans seuil, mais en stipulant qu'il n'était pas possible de donner une estimation de l'excès de risque mais seulement une étendue probable de cette valeur. En particulier, les experts de la CE ont considéré que la forme de la relation dose-réponse n'était pas encore définitivement connue.

Les experts de la CE recommandent d'utiliser l'excès de risque moyen de l'OMS (1996) à  $5.10^{-6}$  ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> comme borne supérieure et la valeur  $5.10^{-8}$  ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> comme borne inférieure de l'ERU pour évaluer les risques de cancer liés au benzène dans l'air.

Pour la valeur supérieure de l'excès de risque, la méthode de dérivation est celle de l'OMS (cf. chapitre 5.3.2.2). Pour la borne inférieure, les explications n'ont pas été retrouvées.

5.3.2.2 VTR de l'OMS (2000)

L'OMS a élaboré une VTR cancérigène sans seuil de  $4,4 \cdot 10^{-6}$  à  $7,5 \cdot 10^{-6}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> (Tableau 17) (OMS 2000).

**Tableau 17 : VTR cancérigène de l'OMS (OMS 2000)**

Organisme (date d'actualisation de la VTR)	Effet critique Etudes clés	Méthode d'élaboration	VTR
OMS (2000)	Leucémies (Rinsky <i>et al.</i> 1987 et Crump, 1994)	Extrapolation linéaire Etendue d'ERU : de $4,4 \cdot 10^{-6}$ à $7,5 \cdot 10^{-6}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>	$6 \cdot 10^{-6}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup> (moyenne géométrique)

Selon l'OMS, la cohorte « Pliofilm » est la plus adaptée pour étudier la relation dose-réponse entre l'exposition au benzène et le risque de leucémie. Cette appréciation est fondée sur le fait qu'il n'y a pratiquement aucun risque que les travailleurs aient été exposés à d'autres cancérigènes. En revanche, dans cette cohorte les niveaux d'exposition varient considérablement. Avant l'évaluation de l'OMS, au moins trois auteurs ont publié des estimations d'excès de risques dérivant des données de cette cohorte (Crump et Allen 1984 ; Crump, 1994 ; Paxton *et al.* 1994a et b ; Paustenbach *et al.* 1992). Selon les postes de travail, les expositions estimées peuvent être 3 à 5 fois supérieures à celles de Crump mais dans certains cas, elles sont inférieures. L'étude de Paxton *et al.* utilisent les données des deux auteurs pour une étude cas-témoin nichée dans la cohorte (15 cas 650 témoins). Les excès de cas varient de 0,26 à 1,3 cas de cancers supplémentaires pour 1 000 travailleurs exposés à  $3,2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  pendant 40 ans.

Les modèles d'extrapolation utilisés par ces trois auteurs sont différents. Crump (1994) a testé une cinquantaine de combinaisons possibles, il conclue que le modèle multiplicatif (versus additif) et les expositions cumulées (versus moyenne) suivent au plus près les données brutes originales. La meilleure forme de cette relation est linéaire. D'un autre côté, c'est la forme quadratique qui donne les meilleurs résultats si l'on utilise les estimations d'exposition données par Paustenbach *et al.* en 1992. Dans le modèle quadratique, le poids donné à la concentration d'exposition est supérieur à celui donné à la durée de l'exposition. S'il y a de récentes données qui fournissent des mécanismes biologiques sous-jacents, l'hypothèse selon laquelle la relation dose réponse à faible dose est plutôt dose-dépendante que durée-dépendante, ces données sont jugées préliminaires par l'OMS et nécessitent des confirmations ultérieures.

En attendant ces confirmations, l'OMS a choisi le modèle qui donne un poids égal à la concentration et à la durée d'exposition, c'est à dire le modèle linéaire. Selon ce modèle, les ERU établis par Crump en 1994 à partir des matrices d'exposition de Paustenbach *et al.* vont de  $4,4 \cdot 10^{-6}$  à  $7,5 \cdot 10^{-6}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup>. La moyenne géométrique de ces deux valeurs est retenue comme ERU ( $6 \cdot 10^{-6}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> selon l'OMS).

5.3.2.3 VTR du RIVM (2001)

En 2001, le RIVM a publié un rapport sur la construction de VTR orale et respiratoire avec ou sans seuil pour une cinquantaine de polluants des sols, dans lequel un chapitre est consacré au benzène (RIVM 2001) (Tableau 18).

**Tableau 18 : VTR cancérigène du RIVM (RiVM 2001)**

<b>Organisme (date d'actualisation de la VTR)</b>	<b>Effet critique (étude clé)</b>	<b>Méthode d'élaboration</b>	<b>VTR</b>
RIVM (2001)	Leucémie (Commission Européenne, basée sur Rinsky <i>et al.</i> 1987)	Extrapolation linéaire (cf. Commission Européenne)	$6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ A $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ , le risque de cancer est de $10^{-4}$

La cohorte « Pliofilm » est considérée par le RiVM comme fournissant les meilleures données pour l'évaluation des excès de risques de leucémies chez l'Homme.

La construction de la VTR du RIVM s'appuie sur la publication de Rinsky *et al.* (1987), qui fournit un SMR de 3,37 pour les leucémies (9 cas observés pour 2,7 attendus) et de 4,09 pour les MM (4 cas observés versus 1 attendu). Une tendance fortement significative est observée entre la mortalité par leucémie et l'augmentation de l'exposition cumulée. Dans les quatre groupes d'exposition cumulée, on trouve respectivement 2, 2, 2, 3 décès donnant des SMR de 1,09, 3,22, 11,86 et 66,37. Selon l'US EPA en 1998, cité par le RiVM, d'autres études n'ont pas pu confirmer l'augmentation du risque pour les MM chez les travailleurs exposés au benzène. La cohorte « Pliofilm » présente l'avantage de n'avoir pas de co-exposition. Il faut cependant rappeler que les expositions dans cette cohorte varient considérablement et que leur estimation est particulièrement incertaine pour la période d'avant 1950.

Le RIVM a transformé les ERU existants (OMS, US EPA et CE) en concentrations pour un risque de cancer de  $10^{-4}$  (tableau 19). Les valeurs obtenues étant toutes dans la même gamme, le RIVM a choisi de retenir la valeur basse de la CE à  $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Les valeurs d'ERU calculées par l'US EPA étant, à l'époque de la rédaction du document du RIVM, provisoires (ce qui n'est plus le cas aujourd'hui), ces données ont été exclues. L'ERU de l'OMS publié en 1996 ( $6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ ) a été arrondi par la CE à la valeur de  $5.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ . Le RIVM a retenue cette valeur arrondie, sans justification.

**Tableau 19 : Concentration en benzène pour un risque de cancer de  $10^{-4}$  (RIVM 2001)**

<b><i>Inhalation excess lifetime cancer risk of <math>10^{-4}</math></i></b>	
OMS (1995)	$17 \mu\text{g.m}^{-3}$
EU Working group (1999)	$20-36 \mu\text{g.m}^{-3}$
Health Council of the Netherlands (1997)	$24 \mu\text{g.m}^{-3}$
US EPA (1998)	$13-45 \mu\text{g.m}^{-3}$

### 5.3.2.4 VTR de l'US EPA (2003)

L'US EPA a élaboré une VTR cancérigène sans seuil de  $2,2 \cdot 10^{-6}$  à  $7,8 \cdot 10^{-6}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup> (Tableau 20) (US EPA 2003).

**Tableau 20 : VTR cancérigène de l'US EPA (US EPA 2003)**

Organisme (date d'actualisation de la VTR)	Effet critique (étude clé)	Méthode d'élaboration	VTR
US EPA (2003)	Leucémies (Rinsky <i>et al.</i> 1981 et 1987)	Extrapolation linéaire	$2,2 \cdot 10^{-6}$ à $7,8 \cdot 10^{-6}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>

La construction de la VTR de l'US EPA s'appuie sur l'étude publiée par Rinsky *et al.* en 1981, qui est une extension de l'étude publiée par Infante *et al.* en 1977 (cohorte rétrospective des travailleurs de l'industrie du caoutchouc hydrochlorate « Pliofilm study »). Après avoir obtenu 98 % des informations concernant le statut vital des travailleurs de la cohorte et suivi les personnes jusqu'en 1975, Rinsky *et al.* (1981) ont observé 7 morts par leucémie (le même nombre qu'Infante *et al.*) et 40 autres décès pour toutes les autres causes. Le risque de décès par leucémie était significatif (SMR = 5,6,  $p < 0,001$ ). Dans cette cohorte, 437 personnes ont été exposées moins d'un an. Pour les personnes exposées plus de 5 ans, le SMR est de 21 (5 leucémies observées contre 0,25 attendues,  $p < 0,01$ ). Les 7 leucémies étaient de type myéloïde. Quatre autres cas de leucémies dans la cohorte ont été exclus car ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion. Les auteurs ont essayé de reconstruire les expositions pouvant survenir dans cette industrie mais, à l'exception de quelques zones fortement exposées, le reste des travailleurs étaient en dessous des limites d'exposition professionnelle de cette époque. Il n'y a pas d'analyse dose dépendante dans l'étude.

En 1987, les données de cette cohorte ont été incrémentées : 2 cas supplémentaires de leucémies, 98,6% des statuts vitaux étaient connus. Le suivi a été prolongé jusqu'en 1981 pour les 1165 employés ayant travaillé au moins un jour dans l'une des deux usines « Pliofilm ». Les excès de risques de leucémie restaient significatifs (9 cas observés pour 2,7 cas attendus,  $p < 0,05$ ). Pour la première fois, les expositions moyennes cumulées au benzène ont pu être reconstruites à partir des données de surveillance de la qualité de l'air dans l'usine. Les SMR pour la leucémie étaient compris entre 1,09 (2 cas observés, 1,83 attendus, non significatif) pour une exposition moyenne annuelle cumulée de 40 ppm, (soit  $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ) et 23,4 (5 cas observés, 0,21 attendus ;  $p < 0,05$ ) pour une exposition moyenne annuelle cumulée de 200 ppm (soit  $650 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ). Les auteurs trouvent par extrapolation un excès de risque significatif pour une exposition de 40 ans à 10 ppm qui était la valeur limite d'exposition professionnelle au benzène aux USA (soit  $32,5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ).

Les résultats de cette étude ont été retenus comme données de bases pour dériver la VTR car les experts de l'US EPA ont estimé que cette cohorte avait suffisamment de puissance statistique, un suivi assez long (exposition jusqu'en 1965, suivi jusqu'en 1981), une bonne

estimation de l'exposition, peu de facteurs de confusion et une large étendue de niveau d'exposition cumulée. Les limites de cette étude sont la petite taille de la cohorte, l'absence de calcul des excès de risque en fonction du type de leucémie et une difficulté pour estimer les excès de risque pour les expositions inférieures à 200 ppm.

En 1994, Crump a publié 96 valeurs d'ERU de cancers issues des données de la cohorte « Pliofilm » (Rinsky *et al.* 1981 et 1987, Crump, 1994). Ces 96 ERU ont été obtenus en faisant varier plusieurs paramètres :

- différents types de cancers considérés ;
- utilisation d'un modèle additif ou un modèle multiplicatif ;
- relation dose-réponse de forme linéaire ou non à faible dose (modèle d'extrapolation haute dose/ basse dose).

Deux estimations des expositions dans la cohorte « Pliofilm » ont été réalisées, celle de Crump versus celle de Paustenbach *et al.* (Paustenbach *et al.* 1993).

Les ERU obtenus par Crump en 1994 s'étendent de  $8,6 \cdot 10^{-5}$  à  $2,5 \cdot 10^{-2}$  ppm<sup>-1</sup>, soit  $2,6 \cdot 10^{-8}$  à  $7,8 \cdot 10^{-6}$  (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup>. Selon l'US EPA, les deux facteurs ayant la plus grande influence sur la valeur de l'ERU sont la forme de la relation exposition-risque à faible dose et la méthode d'estimation des expositions (Crump 1994 versus Postenbach *et al.* 1993). En revanche, le type de leucémie (myéloïde ou monocyte) ne modifie la valeur de l'ERU que de 20 %.

Concernant la forme de la relation exposition-risque, l'US EPA estimait en 1998 que les connaissances sur les mécanismes d'actions biologiques du benzène ne permettaient pas de trancher définitivement la question. Toutefois, selon l'US EPA, Hayes *et al.* en 1997 a montré que les anomalies chromosomiques apparaissent chez l'Homme exposé à moins de 10 ppm alors que la formation de métabolites toxiques plafonne au-dessus de 25 ppm (Hayes *et al.* 1997). Il est donc vraisemblable que la forme de la relation à faible dose soit supra linéaire mais les preuves faisant défaut, l'utilisation d'un modèle linéaire est l'approche la plus satisfaisante.

Partant de cette hypothèse sur la forme de la relation exposition-risque à faible dose, les ERU de type linéaire donnés par Crump s'étendent de  $2,2 \cdot 10^{-6}$  à  $7,8 \cdot 10^{-6}$  (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup>. La valeur la plus faible dérive des expositions estimées par Postenbach *et al.* pour la cohorte « Pliofilm » et la plus forte dérive des expositions estimées par Crump en 1984. Les niveaux d'exposition cumulée estimés par Postenbach *et al.* (1993) sont supérieurs à ceux estimés par Crump (1984), le taux d'incidence de cancers étant identique, le facteur de pente (ERU) de la relation exposition risque est plus faible. L'US EPA précise que la valeur supérieure de l'ERU est si proche de l'ERU dérivé en 1985 ( $8,1 \cdot 10^{-6}$  (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup>) qu'aucune différence ne peut être faite concernant l'utilisation de l'une ou l'autre des deux valeurs.

### 5.3.2.5 VTR de l'OEHHA (2005)

L'OEHHA a élaboré une VTR cancérogène sans seuil de  $2,9 \cdot 10^{-5}$  (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup> (Tableau 21) (OEHHA 2005).

Tableau 21 : VTR cancérogène de l'OEHHA (OEHHA 2005)

Organisme (date d'actualisation de la VTR)	Effet critique (étude clé)	Méthode d'élaboration	VTR
OEHHA (2005)	Tumeurs (glandes de Zymbal, prépuce, lymphomes ou leucémie (mamelles)) (NTP, 1983 ; Maltoni <i>et al.</i> 1983) et 4 études épidémiologiques (Aksoy <i>et al.</i> 1974, 1976 et 1977 ; Ott <i>et al.</i> 1978 ; Rinsky <i>et al.</i> 1981 ; Infante <i>et al.</i> 1983)	Moyenne des 12 relations dose-réponse	<b>ERU = <math>2,9.10^{-5}</math> (<math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>)<sup>-1</sup></b>

L'ERU a été calculé selon la méthode de l'exposition moyenne cumulée rapporté au risque relatif (CDHS 1984 cité dans OEHHA 2005). La procédure du « *California Department of Health Services* » (CDHS) implique l'utilisation et le mélange de données, issues d'expérimentations animales et d'études épidémiologiques humaines, pour dériver une relation dose-réponse de cancer sans seuil. Dans le cas du benzène, les résultats de 2 études animales (NTP, 1983 ; Maltoni *et al.* 1983) et 4 études épidémiologiques (Aksoy *et al.* 1974, 1976 et 1977 ; Ott *et al.* 1978 ; Rinsky *et al.* 1981 ; Infante *et al.* 1984) ont été utilisés.

Parmi les études chez l'animal, celles qui ont été sélectionnées datent d'après 1982, puisque celles antérieures à 1982 ne montrent pas d'effet cancérogène (OEHHA 2005). Les données issues des expérimentations animales ont été dérivées individuellement en relation dose-réponse de cancers avec le modèle « Multi Etape Linéarisée » de l'US EPA. Deux calculs ont été faits pour chaque type de cancer : le taux d'incidence brut (« *crude attack rate* ») et le taux d'incidence standardisé sur l'espérance de vie (« *lifetable adjusted rate* »). Pour chaque relation dose-réponse obtenue, l'OEHHA a retenu la valeur de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%. Dans l'étude du NTP (chez la souris mâle et femelle par gavage), l'OEHHA a pris en compte 4 sites de cancers différents : les glandes de Zymbal, le prépuce, les lymphomes ou leucémies et les tumeurs mammaires. A partir de cette étude, 8 valeurs de relations dose-réponse de cancer ont été obtenues. Dans l'étude de Maltoni *et al.* (1983) (rat femelle par gavage), l'OEHHA a retenu un site de cancer : les glandes de Zymbal. Il en découle une seule valeur de relation dose-réponse de cancer.

Les 4 études épidémiologiques ont été sélectionnées dans un ensemble de 23 études publiées entre 1974 et 1983. Les critères ayant conduit à cette sélection ne sont pas précisés dans le document source de l'OEHHA. Les données des 4 études retenues sont dérivées individuellement au moyen d'un modèle linéaire sans seuil. Les 4 études épidémiologiques portent sur des cohortes de travailleurs exposés au benzène par inhalation, dans l'industrie de la chaussure (Aksoy *et al.* 1974, 1976, 1977), dans l'industrie du caoutchouc hydrochlorate («

Pliofilm study ») (Infante *et al.* (1977) et Rinsky *et al.* (1981)) et dans l'industrie chimique (Ott *et al.* 1978). Chacune des 4 études donne une relation dose-réponse de cancer pour les leucémies.

Au final, la VTR de l'OEHHA est la moyenne des 12 relations dose-réponse (exposition risque pour les études épidémiologiques) de cancers obtenues à partir des études expérimentales et épidémiologiques (Tableau 22). Cette VTR mélange donc des données animales et humaines, des expositions par inhalation et par gavage, deux méthodes de dérivation des relations dose-réponse de cancers et 6 sites de cancers différents.

**Tableau 22 : Reconstitution des valeurs utilisées pour aboutir à la VTR de l'OEHHA**

Etude Espèce - sexe	Exposition	Lifetime TWA (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> )	Site de cancer/type	Relations doseréponse	
				(ppb) <sup>-1</sup>	(µg.m-3) <sup>-1</sup>
NTP, 1983 (Souris mâles)	Gavage	17,9	Glande de Zymbal	3,40.10 <sup>-5</sup>	1,05.10 <sup>-5</sup>
				4,70.10 <sup>-5</sup>	1,45.10 <sup>-5</sup>
NTP, 1983 (Souris mâles)	Gavage	17,9	Prépuce	1,70.10 <sup>-4</sup>	5,23.10 <sup>-5</sup>
				3,40.10 <sup>-4</sup>	1,05.10 <sup>-4</sup>
NTP, 1983 (Souris mâles)	Gavage	17,9	Lymphome ou leucémie	8,10.10 <sup>-5</sup>	2,49.10 <sup>-5</sup>
				2,30.10 <sup>-4</sup>	7,08.10 <sup>-5</sup>
NTP, 1983 (Souris femelles)	Gavage	17,9	Mamelle	5,70.10 <sup>-5</sup>	1,75.10 <sup>-5</sup>
				9,20.10 <sup>-5</sup>	2,83.10 <sup>-5</sup>
Maltoni <i>et al.</i> 1983 (Rats femelles)	Gavage	13,9	Glande de Zymbal	4,20.10 <sup>-5</sup>	1,29.10 <sup>-5</sup>
Infante <i>et al.</i> 1977 (Homme)	Inhalation	2,99	Leucémie	1,50.10 <sup>-5</sup>	4,62.10 <sup>-6</sup>
Rinsky <i>et al.</i> 1981 (Homme)	Inhalation	2,99	Leucémie	4,80.10 <sup>-5</sup>	1,48.10 <sup>-5</sup>
Askoy <i>et al.</i> 1974, 1976 et 1977 (Homme)	Inhalation	4,49	Leucémie	2,00.10 <sup>-5</sup>	6,15.10 <sup>-5</sup>

Etude Espèce - sexe	Exposition	Lifetime TWA (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> )	Site de cancer/type	Relations doseréponse	
				(ppb) <sup>-1</sup>	(µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>
Ott <i>et al.</i> 1978 (Homme)	Inhalation	0,182	Leucémie	4,60.10 <sup>-5</sup>	1,42.10 <sup>-5</sup>
<b>VTR de l'OEHHA</b>					<b>2,9.10<sup>-5</sup></b>
VTR calculée avec seulement les données humaines pour les leucémies					9,9.10 <sup>-6</sup>
VTR calculée avec seulement les données animales pour tous types de cancers					4,0.10 <sup>-5</sup>

La conversion des mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> en µm.m<sup>-3</sup> fait par l'OEHHA utilise un poids corporel de 60 kg et un débit respiratoire de 20 m<sup>3</sup>.j<sup>-1</sup>.

### 5.3.2.6 VTR de la TCEQ (2015)

En 2015, la TCEQ a construit un ERU à partir de la cohorte « Pliofilm » en considérant les analyses de risque réalisées par Crump (1994) (Tableau 23). La leucémie aiguë myélomonocytaire, un sous type de la LAM, a été considérée spécifiquement pour l'élaboration de cet ERU. Un modèle de risque multiplicatif linéaire a été choisi car il correspondait mieux aux données de la cohorte « Pliofilm » qu'un modèle de risque additif linéaire (Crump 1994). Les estimations du coefficient  $\beta$  et les valeurs d'erreur standard (SE) ont été obtenues à partir de l'étude de Crump (1994).

La TCEQ a réalisé les choix suivants :

- la limite supérieure à 95% de l'intervalle de confiance du coefficient  $\beta$  a été retenue plutôt que la valeur d'estimation centrale de  $\beta$ , car les estimations de puissance ont été dérivées des données de mortalité, et non des données d'incidence ;
- une approche par table de survie a été déployée en considérant les taux de mortalité par leucémie aiguë myélomonocytaire sur la période 1999-2003 ;
- les risques de mortalité par leucémies ont été calculés jusqu'à l'âge de 70 ans ;
- l'exposition professionnelle a été ajustée en exposition environnementale (5 jours/semaine versus 7 jours/semaine et 10 m<sup>3</sup>/j versus 20 m<sup>3</sup>/j d'air inhalé).

Une période de latence d'exposition de 5 ans a été utilisée dans l'évaluation de l'exposition cumulative pour calculer les concentrations atmosphériques pour correspondre aux données de modélisation de Crump *et al.* (1994). Les concentrations atmosphériques correspondant à un excès de risque de 1 sur 100 000 ont été calculées pour une durée de vie de 70 ans. Sur la base du modèle linéaire le mieux ajusté pour la leucémie aiguë myélomonocytaire (exposition cumulative pondérée) et de la valeur de la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de  $\beta$  de 95 %, la concentration atmosphérique correspondant à un niveau de risque de 10<sup>-5</sup> est de 4,5 µg.m<sup>-3</sup>, ce qui correspond à un ERU de 2,2 x 10<sup>-6</sup> (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup>.

Tableau 23 : VTR cancérogène de la TCEQ (TCEQ 2015)

Organisme (date d'actualisation de la VTR)	Effet critique (étude clé)	Méthode d'élaboration	VTR
TCEQ (2015)	Leucémie aiguë myélomonocytaire (Crump <i>et al.</i> 1994)	Approche par table de survie	<b>ERU = 2,2 x 10<sup>-6</sup></b> <b>(µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup>.</b>

## 6 Proposition de VTR court terme à seuil par voie respiratoire

### 6.1 Choix de l'effet critique

De nombreuses études animales ont montré que les effets hématologiques sont les effets les mieux documentés suite à une exposition court terme au benzène mais également suite à des expositions à moyen ou à long terme (lymphocytopenie, leucopenie, anémie, diminution du nombre de cellules souches hématopoïétiques...). Il s'agit des effets survenant aux plus faibles doses. Ces altérations sont également observées chez l'Homme dans des études épidémiologiques (à moyen et long terme).

**Ainsi, le CES retient les effets hématologiques comme effet critique**

### 6.2 Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des **effets non cancérogènes**, il est généralement considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, à paraître). Ainsi, **le CES VSR considère que les effets hématologiques liés à une exposition court terme résultent d'un mécanisme à seuil de dose.**

### 6.3 Analyse des VTR existantes

Deux VTR court terme par voie respiratoire sont disponibles : celle de l'ATSDR (2007) de 29  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et celle de l'OEHHA (2014) de 27  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Dans les deux cas, l'effet critique retenu est un effet hématologique.

L'ATSDR a considéré en 2007 une LOAEC de 20 ppm et une NOAEC de 10,2 ppm (33  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ), considérant les effets persistants sur les précurseurs granulopoïétiques chez les souris adultes exposées *in utero* (Rozen *et al.* 1984). L'OEHHA a retenu une LOAEC de 5 ppm (16  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) pour une diminution significative des précurseurs érythroïdes chez les nouveau-nés de 2 jours. Cet effet est basé sur une diminution du nombre d'érythrocytes nucléés basophiles (« *early nucleated cells* »), sans modification ni du nombre du total des érythrocytes nucléés circulants (« *primitive nucleated red cells*») chez les foetus, ni des érythrocytes nucléés polychromatophiles (« *late nucleated red cells*») chez les nouveau-nés à 5 ppm et sans conséquence hématopoïétique chez l'adulte, quels que soient le paramètre étudié et la dose (Keller et Snyder 1988). En effet, aucune différence sur les nombres d'hématies et de cellules nucléées circulantes ou sur la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine n'a été observée, quelle que soit la concentration considérée et le moment d'analyse (foetus ou nouveau-nés).

L'ATSDR et l'OEHHA ont ensuite réalisés des ajustements temporels et allométriques pour aboutir à des LOAEC<sub>HEC</sub> respectivement égales à 2,5 ppm (8  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) et 5 ppm (16  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ).

L'ATSDR a appliqué un facteur d'incertitude total de 300 à la LOAEC<sub>ADJ HEC</sub> : un facteur 3 pour tenir compte de la variabilité inter-espèces ( $F_{I\text{-TD}}$ ), de 10 pour la variabilité intra-espèces ( $F_{I\text{H}}$ ) et de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC ( $F_{I\text{L}}$ ).

L'OEHHA a appliqué un facteur d'incertitude globale de 600, décomposé comme suit : un facteur inter-espèces de 2 pour l'incertitude résiduelle sur la composante cinétique ( $FI_{A-TK}$ ) ; un facteur inter-espèce par défaut de  $\sqrt{10}$  pour la composante dynamique ( $FI_{A-TD}$ ) ; un facteur intra-espèce par défaut de 10 pour la composante cinétique ( $FI_{H-TK}$ ) (l'OEHHA estime qu'un certain nombre d'études de toxicocinétique et d'études sur l'association entre les polymorphismes génétiques des enzymes de métabolisation et l'intoxication chronique au benzène suggèrent que la variation toxicocinétique chez les adultes peut être prise en compte par un facteur de 10), un facteur intra-espèce par défaut de  $\sqrt{10}$  pour la composante dynamique ( $FI_{H-TD}$ ), un facteur de  $\sqrt{10}$  pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC ( $FI_L$ ).

Les CES estime que la VTR proposée par l'ATSDR en 2007 est plus robuste que celle de l'OEHHA de 2014 sur la base des éléments suivants :

- l'effet critique considéré : une diminution significative et robuste des lymphocytes circulants a été observée dès 10,2 ppm (33 mg.m<sup>-3</sup>). A cette concentration, une diminution significative des colonies de lymphocytes B induits par les LPS a également été observée (*in vitro*, rate et moelle osseuse). Un tel effet avait déjà été identifié chez l'animal (Aoyama (1986) d'après Anses 2014) et récemment mis en avant chez l'Homme dans une revue systématique (Guo *et al.* 2022). Par ailleurs, l'effet retenu par l'OEHHA, *i.e.* la diminution significative des précurseurs érythroïdes circulants chez les nouveaux nés de 2 jours, à la dose de 5 ppm apparaît sans modification ni du nombre du total des érythrocytes nucléés circulants (« *primitive nucleated red cells* ») chez les foetus, ni des érythrocytes nucléés polychromatophiles circulants (« *late nucleated red cells* ») et au niveau des organes hématopoïétiques (foie, moelle osseuse, rate) chez les nouveau-nés à 5 ppm. Il en est de même à l'âge adulte, quel que soit le paramètre étudié (numération dans sang périphérique, moelle osseuse, foie et rate). De surcroît, les experts du GT et du CES se sont largement interrogés sur les conséquences de la très forte variabilité des paramètres hématologiques à chaque stade du développement (comptage des cellules nucléées) des différents groupes contrôle présentés dans la Table 1 de l'article Kelller et Snyder (1987).
- du choix des facteurs d'incertitude : ceux appliqués par l'ATSDR (2007) et l'OEHHA (2014) diffèrent des valeurs recommandées par l'Anses dans ce cas de figure (Anses – à paraître). Cependant, l'application de ces facteurs d'incertitude habituellement appliqué par l'Anses ( $FI_{A-TD} = 4$  ;  $FI_{A-TK} = 2,5$  ;  $FI_{H-TD} = \sqrt{10}$  ;  $FI_{H-TK} = \sqrt{10}$  ;  $FI_L = \sqrt{10}$ ) aboutirait à un facteur d'incertitude total de 300, identique à celui de l'ATSDR.

### **Ainsi, le CES retient la VTR court terme par voie respiratoire de l'ATSDR (2007).**

Le niveau de confiance global de cette VTR externe a été estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Annexe 7) :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le corpus de données (note de 4/5) : Fort. La littérature montrant un effet hématopoïétique du benzène est abondante, aussi bien chez l'animal que l'Homme ;
- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action (note de 4,7/5) : Fort. Plusieurs études animales observent l'effet critique retenu et les données

humaines, même si elles ne sont pas utilisables pour dériver une valeur, sont en accord ;

- niveau de confiance de l'étude clé (note de 4,3/5) : Fort. L'étude de Rozen *et al.* de 1984 est ancienne mais de bonne qualité ;
- niveau de confiance dans le choix du point de départ (note de 1/5) : Faible. Cette étude n'a permis d'identifier qu'une LOAEC avec 5 doses testées dont 2 faibles doses (10 et 31 ppm). Une relation dose-effet a été observée pour plusieurs paramètres. Un ajustement temporel a été réalisé pour transformer l'exposition discontinue en une exposition continue ( $LOAEC_{ADJ} = LOAEC \times 6h/24h$ ). La construction a nécessité une transposition à l'Homme (valeur par défaut selon la méthode de l'US EPA. Un facteur 3 pour tenir compte de la variabilité inter-espèces ( $FI_A$ ), de 10 pour la variabilité intra-espèces ( $FI_H$ ) et de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC ( $FI_L$ ). Les valeurs retenues pour les facteurs d'incertitude sont des valeurs par défaut (note de 1/5). Elles diffèrent des valeurs recommandées par l'Anses.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 3/5, soit un niveau de confiance **moyen** (Figure 6).

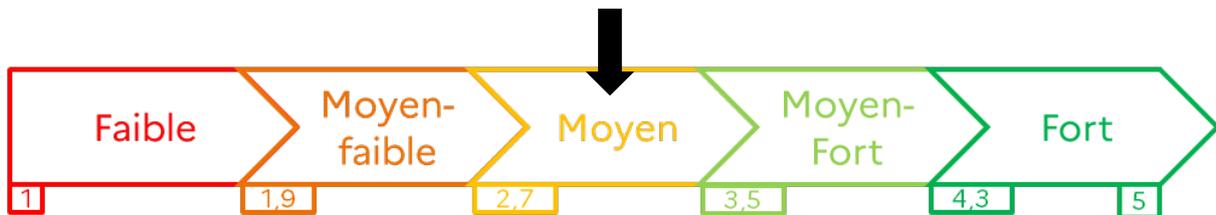


Figure 6 : Niveau de confiance de la VTR court terme (Anses – à paraître)

## 7 Proposition de VTR moyen terme à seuil par voie respiratoire

### 7.1 Choix de l'effet critique

De nombreuses études animales (expositions court, moyen, et long termes) ont montré que les effets hématologiques sont ceux qui sont les mieux documentés suite à une exposition à moyen terme au benzène, également suite à des expositions à court ou long terme (lymphocytopénie, leucopénie, anémie, diminution du nombre de cellules souches hématopoïétiques...). Il s'agit des effets survenant aux plus faibles doses. Ces altérations sont également observées chez l'Homme par des études épidémiologiques à moyen terme et long terme.

**Ainsi, le CES retient les effets hématologiques comme effet critique.**

### 7.2 Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des **effets non cancérogènes**, il est généralement considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, à paraître). Ainsi, **le CES VSR considère que les effets hématologiques liés à une exposition moyen terme résulte d'un mécanisme à seuil de dose.**

### 7.3 Analyse des VTR existantes

Une VTR moyen terme par voie respiratoire est disponible : celle de l'ATSDR en 2007 de 19  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Rosenthal et Snyder (1987) chez les souris mâles qui ont été exposées par inhalation à 32,5, 97,2 et 325  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$  de benzène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 20 jours. L'ATSDR a retenu une LOAEC à 32,5  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$  pour un retard dans l'alloréactivité *in vitro* des lymphocytes provenant de la rate des souris exposées (même type d'effet critique retenu que pour la VTR court terme). Des ajustements temporels et allométriques ont été réalisés pour aboutir à une LOAEC<sub>ADJ HEC</sub> de 5,8  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ . Un facteur d'incertitude total de 300 a été appliqué à cette LOAEC<sub>ADJ HEC</sub> : un FI<sub>A-TD</sub> de 3 pour tenir compte des différences de toxicodynamie inter-espèces, les différences de toxicocinétiques étant prises en compte par l'ajustement allométrique (calcul d'une LOAEC<sub>HEC</sub>), un FI<sub>H</sub> de 10 pour les variations intra-espèces et un FI<sub>L</sub> de 10 pour l'utilisation d'une LOAEC.

Les valeurs retenues pour le FI<sub>A</sub>, le FI<sub>H</sub> et le FI<sub>L</sub> diffèrent des valeurs recommandées par l'Anses dans ce cas de figure (Anses – à paraître). Cependant, l'application des facteurs d'incertitude recommandés par l'Anses (FI<sub>A-TD</sub> = 4 ; FI<sub>A-TK</sub> = 2,5 ; FI<sub>H-TD</sub> =  $\sqrt{10}$  ; FI<sub>H-TK</sub> =  $\sqrt{10}$  ; FI<sub>L</sub> =  $\sqrt{10}$ ) aboutirait à un facteur d'incertitude total de 300, identique à celui de l'ATSDR.

**Ainsi, le CES retient la VTR moyen terme de l'ATSDR (2007) jugeant celle-ci de bonne qualité, bien que les facteurs d'incertitudes appliqués diffèrent des valeurs recommandées par l'Anses.**

Le niveau de confiance global de cette VTR externe a été estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Annexe 7) :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le corpus de données (note de 4/5) : Fort. La littérature montrant un effet hématopoïétique du benzène est abondante, aussi bien chez l'animal que l'Homme ;
- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action (note de 4,7/5) : Fort. Plusieurs études animales observent l'effet critique retenu et les données humaines, même si elles ne sont pas utilisables pour dériver une valeur, sont en accord ;
- niveau de confiance de l'étude clé (note de 4,3/5) : Fort. L'étude de Rosenthal et Snyder de 1986 est ancienne mais de bonne qualité ;
- niveau de confiance dans le choix du point de départ (note de 1/5) : Faible. Cette étude n'a permis d'identifier qu'une LOAEC. Un ajustement temporel a été réalisé pour transformer l'exposition discontinue en une exposition continue ( $LOAEC_{ADJ} = LOAEC \times 6h/24h$ ). La construction a nécessité une transposition à l'Homme (valeur par défaut selon la méthode de l'US EPA. Un  $FI_{A-TD}$  de 3 a été appliqué pour tenir compte des différences de toxicodynamie entre l'animal et l'Homme, les différences de toxicocinétiques étant prises en compte par l'ajustement allométrique (calcul d'une  $LOAEC_{HEC}$ ), un  $FI_H$  de 10 pour les variations intra-espèces et un  $FI_L$  de 10 ont été également appliqués pour l'utilisation de la LOAEC. Les valeurs retenues pour les facteurs d'incertitude sont des valeurs par défaut (note de 1/5). Elles diffèrent des valeurs recommandées par l'Anses.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 3/5, soit un niveau de confiance **moyen** (Figure 7).

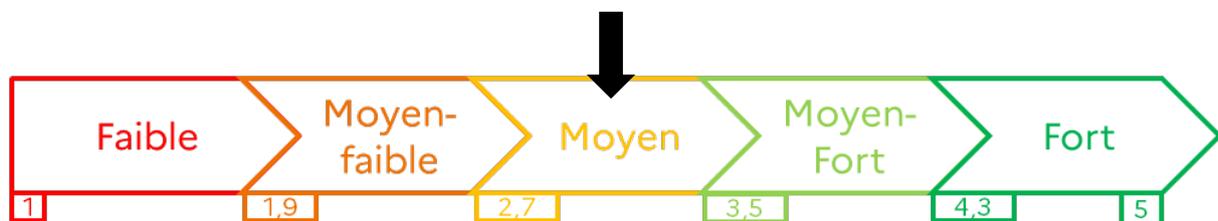


Figure 7 : Niveau de confiance de la VTR moyen terme (Anses – à paraître)

## 8 Proposition de VTR long terme à seuil par voie respiratoire

### 8.1 Choix de l'effet critique

Les principaux effets non cancérogènes relevés pour l'exposition par inhalation au benzène sont la toxicité respiratoire, reproductive, hématologique et immunologique. L'hématotoxicité et l'immunotoxicité sont des effets bien documentés de l'exposition professionnelle au benzène et ceux survenant aux plus faibles doses. L'atteinte de la moelle osseuse est un des premiers signes de la toxicité chronique du benzène. La plupart des effets sanguins (anémie, thrombocytopenie, granulopénie, lymphopénie, pancytopenie, et leucémie) ont été associés à des expositions par inhalation. L'US EPA (2003), l'ATSDR (2007), l'OEHHA (2014) et la TCEQ (2015) ont retenus ces effets pour établir leurs VTR long terme pour des effets autres que le cancer par voie respiratoire.

**Ainsi, le CES retient les effets hématologiques comme effet critique.**

### 8.2 Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des **effets non cancérogènes**, il est généralement considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, à paraître). Ainsi, **le CES VSR considère par défaut que les effets hématologiques résultent d'un mécanisme à seuil de dose.**

### 8.3 Analyse des VTR existantes

Quatre VTR long terme à seuil, par voie respiratoire, sont disponibles : US EPA (2003), ATSDR (2007), OEHHA (2014) et TCEQ (2015). Ces quatre VTR ont été élaborées à partir d'études épidémiologiques en milieu professionnel, en considérant le même effet critique : la diminution du nombre de lymphocytes.

Les VTR de l'US EPA (2003) et de la TCEQ (2015) ont été élaborées à partir de l'étude de Rothman *et al.* 1996 tandis que les VTR de l'ATSDR (2007) et de l'OEHHA (2014) ont été élaborées à partir de celle de Lan *et al.* 2004. Ces quatre VTR sont fondées sur l'emploi d'une BMCL prenant en compte l'ensemble de la relation dose-réponse.

Les études de Lan *et al.* (2004) et celle de Rothman *et al.* (1996) sont de qualité équivalente. L'exposition au benzène a été mesurée individuellement au poste de travail et la concentration urinaire d'indicateurs d'exposition au benzène a été mesurée en fin de poste de travail. Dans les deux études, les différents facteurs de confusion, tels que la consommation de tabac, d'alcool, le sexe, l'âge, l'index de masse corporelle et le développement récent d'infections ont été pris en compte. Des tests statistiques ont été utilisés pour évaluer la significativité des effets constatés. La présence d'autres solvants a été recherchée et prise en compte. Les travailleurs étaient également exposés à du toluène et à des xylènes mais à des faibles concentrations. Dans l'étude de Lan *et al.* (2004), d'autres solvants étaient présents qui diffèrent en fonction des usines sélectionnées, mais soit la concentration de ces solvants était très faible, soit ils n'avaient pas de toxicité hématologique. Dans les deux études, la plupart des mêmes paramètres ont été analysés. Toutefois, dans l'étude de Rothman *et al.* (1996), le

nombre d'hématies et le volume globulaire moyen (VGM) ont été investigués et l'association de l'ensemble des paramètres avec les indicateurs biologiques d'exposition a été étudiée. Dans l'étude de Lan *et al.* (2004), la formation de colonies à partir de cellules souches a été examinée. Les avantages que présente l'étude de Lan *et al.* (2004) sont les suivants : elle a été menée sur un nombre plus important d'individus, soit 240 sujets exposés contre 44 dans l'étude de Rothman *et al.* (1996). De plus, 3 groupes d'exposition ont été constitués ( $< 1$  ppm ( $n = 109$ ) (moyenne =  $0,57$  ppm  $\pm 0,24$ ), entre 1 et 31 ppm). Enfin les concentrations d'exposition au benzène sont plus faibles dans l'étude de Lan *et al.* (2004). Ainsi, l'étude de Lan *et al.* (2004) apparaît plus adaptée que l'étude de Rothman *et al.* (1996) pour évaluer la relation dose-réponse du benzène et pour proposer une VTR long terme.

Basées toutes deux sur l'étude de Lan *et al.* 2004, la principale différence entre les valeurs de l'ATSDR et de l'OEHHA est liée au choix de la BMR (0,25sd pour l'ATSDR vs. 0,5sd pour l'OEHHA) et des facteurs d'incertitudes appliqués. Cela conduit l'OEHHA à retenir un facteur d'incertitude global 20 fois supérieur à celui de l'ATSDR.

Le fait de retenir une BMR à 0,25sd est justifié par l'ATSDR par le fait que la  $BMCL_{0,25sd}$  en résultant (0,1 ppm) est inférieure à la LOAEC dans l'étude de Lan *et al.* de 2004. Le choix d'une BMR à 0,5sd n'est pas justifié par l'OEHHA. La  $BMCL_{0,5sd}$  calculée à partir de cette BMR est proche de la LOAEC de l'étude (0,476 ppm vs 0,54 ppm).

Concernant le choix des facteurs d'incertitude, l'OEHHA considère un facteur d'incertitude intra-espèce de 60 ( $FI_H$ ), considérant le polymorphisme génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme du benzène et la toxicocinétique du benzène chez les nourrissons et les enfants, et un facteur de 3,16 ( $\sqrt{10}$ ) pour tenir compte du fait que la durée d'exposition n'est que de 6,1 an en moyenne ( $\leq 12$  % de l'espérance de vie) ( $FI_S$ ). L'ATSDR considère uniquement un facteur d'incertitude intra-espèce de 10 ( $FI_H$ ). L'ATSDR n'a pas appliqué de  $FI_S$  considérant que la MRL est applicable pour des durées d'exposition supérieures à 1 an.

Le CES estime que la construction de la VTR par l'ATSDR, et notamment la justification du choix de la BMR et l'application des facteurs d'incertitude, est en adéquation avec les principes de l'Anses (Anses – à paraître), contrairement aux choix de facteurs d'incertitude inter-espèces et intra-espèce de l'OEHHA.

**Ainsi, le CES retient la VTR de l'ATSDR comme VTR long terme à seuil par voie respiratoire (ATSDR 2007).**

Le niveau de confiance global de cette VTR externe a été estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Annexe 7).

- niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le corpus de données (note de 4/5) : Fort. Les données sont nombreuses et convergentes mais la durée moyenne d'exposition des travailleurs de l'étude clé retenue n'est que de 6,1 ans ;
- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action (note de 4,7/5) : Fort. Plusieurs études convergentes observent l'effet critique retenu ;
- niveau de confiance de l'étude clé (note de 4,3/5) : Fort. L'étude retenue est de bonne qualité cependant, la durée d'exposition moyenne des travailleurs n'est que de 6,1 ans ;
- niveau de confiance dans le choix du point de départ (note de 4/5) : Fort. L'étude a permis le calcul d'une BMC/BMCL.

- Un ajustement temporel a été réalisé. La valeur retenue pour le FI<sub>H</sub> est une valeur par défaut (note de 1/5).

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 3,8/5, soit un niveau de confiance **moyen-fort** (Figure 8).



Figure 8 : Niveau de confiance de la VTR long terme (Anses – à paraître)

## 9 Proposition de VTR long terme sans seuil par voie respiratoire

### 9.1 Choix de l'effet critique

Le benzène est classé dans le groupe 1 par le CIRC (cancérogène avéré pour l'Homme) (CIRC, 1979, 1982, 2012, 2018). Cette classification s'appuie sur un niveau de preuve suffisant de la cancérogénicité du benzène chez l'Homme. Il existe une relation causale entre l'exposition au benzène et l'apparition de LANL, en particulier la LAM.

Pour les autres cancers hématologiques (LNH, LLC, MM, LMC, LAM chez l'enfant) et le cancer du poumon, bien que des associations positives soient rapportées, le CIRC a estimé que le niveau de preuve d'une association causale avec l'exposition au benzène était limité.

**Ainsi, le CES retient la leucémie aiguë myéloïde (LAM) comme effet critique.**

### 9.2 Choix de l'hypothèse de construction

Plusieurs organismes font une hypothèse de construction en considérant une absence de seuil de concentration en deçà duquel il n'y aurait pas de risque d'effet cancérogène (US EPA 2003, Anses 2014, TCEQ 2015). Les mécanismes d'action cancérogène du benzène et les relations dose-réponse associées à ces mécanismes sont complexes et ne sont pas entièrement élucidés. Ce mécanisme d'action repose généralement sur une relation dose-réponse linéaire, bien que la toxicocinétique et la forme de la relation dose-réponse aux faibles concentrations environnementales soit encore mal connue.

Il existe néanmoins de nombreuses données *in vivo* et *in vitro* investiguant le potentiel génotoxique du benzène et de ses métabolites. La production de métabolites électrophiles réactifs est responsable de la génotoxicité du benzène, qui s'exprime notamment par (CIRC 2018) :

- des altérations de l'ADN dans les cellules humaines *in vitro* (cassures, micronoyaux, aberrations chromosomiques)
- l'induction d'adduits à l'ADN *in vitro* dans les cellules hématopoiétiques humaines ;
- l'induction d'adduits à l'ADN *in vivo* dans des systèmes expérimentaux (souris) (moelle osseuse et leucocytes) ;
- la formation de dommages oxydatifs à l'ADN (8-OHdG) (stress oxydatif) chez l'Homme *in vivo* ;
- des effets clastogènes (aberrations chromosomiques, micronoyaux) *in vitro* et *in vivo*, chez l'animal et chez l'Homme.

Certains organismes et auteurs considèrent que la cancérogénicité du benzène résulte de modes d'action pour lesquels un seuil existe et font l'hypothèse, pour la construction de valeurs limites d'exposition professionnelle, qu'il existe un seuil de concentration en dessous duquel le risque de cancer lié au benzène serait nul (DECOS 2014, ECHA 2018, North *et al.* 2020, North *et al.* 2021).

Le DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety) en 2014 estime que dans l'ensemble, les données de génotoxicité du benzène sont en faveur d'un mode d'action

génétoxicité indirecte (par exemple, inhibition de la topoisomérase II, génération de stress oxydatif, etc.), tandis qu'il n'existe aucune preuve étayant un mode d'action génotoxique direct. Le DECOS considère que l'induction d'aberrations chromosomiques comme l'explication la plus plausible de la cancérogénicité du benzène (DECOS 2014).

Le Comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA en 2018 estime qu'il existe des preuves indiquant que le benzène induit des micronoyaux, des aberrations chromosomiques, une aneuploïdie, un échange de chromatides sœurs et des cassures de brins d'ADN *in vitro*, chez les animaux de laboratoire et chez les humains (ECHA 2018). Les principaux effets génotoxiques sont, selon le RAC, la clastogénicité et l'aneugénicité. La capacité du benzène à induire directement des mutations de l'ADN est faible et un rôle significatif de la formation d'adduits dans la leucémie induite par le benzène lui semble peu probable.

North *et al.* (2020, 2021) et Schnatter *et al.* (2020) (mise en application des hypothèses de North *et al.* 2020 pour la dérivation de valeurs limites d'exposition professionnelles) considèrent que le benzène n'est pas un mutagène direct qui justifieraient le recours à une approche sans seuil. Plusieurs modes d'action sont postulés par ces auteurs pour la génotoxicité indirecte du benzène : inhibition de la topoisomérase II, adduits aux protéines par la formation de métabolites réactifs, stress oxydatif, altération de la réparation de l'ADN et altération épigénétique. De plus, ces auteurs considèrent que les données de génotoxicité chez le travailleur les plus récentes suggèrent l'existence d'un seuil avec une succession d'évènements hématotoxiques et génotoxiques précédant une réponse cancérogène.

**En dépit des arguments développés ci-dessus**, le CES estime que compte tenu 1) des incertitudes relatives à la forme de la relation dose-réponse, en particulier aux faibles concentrations d'exposition environnementale et 2) de l'importante variabilité inter-individuelle du métabolisme du benzène impliquant que tout seuil de concentration d'exposition, s'il existe, serait distribué dans la population, il est également plus protecteur de considérer un hypothèse de construction de VTR sans seuil de concentration en dessous duquel le risque de cancer lié au benzène serait nul.

**Le CES considère que même si le mécanisme de l'effet cancérogène du benzène n'est pas entièrement élucidé, il résulte probablement de ses effets génotoxiques et il ne peut être exclu que ceux-ci aient au moins, en partie, un mécanisme direct. L'arbre décisionnel proposé par le guide méthodologique d'élaboration et de sélection des valeurs de référence (Anses – à paraître) conduit à retenir l'hypothèse d'absence de seuil pour la dérivation d'une VTR cancérogène, dans tous les cas où un mécanisme à seuil de dose ne peut être formellement établi.**

### 9.3 Analyse des VTR existantes

Six VTR long terme sans seuil par voie respiratoire sont disponibles.

L'ensemble de ces VTR sont issues d'études issues de cohortes investiguant la mortalité par cancer. Cinq de ces six VTR sont construites en prenant en compte les leucémies tous types confondus. Cependant, le CES considère que les leucémies dans leur ensemble ne représentent pas une entité pathologique acceptable. En effet :

- le terme « leucémies » désigne un ensemble de maladies qui touchent des tissus hématopoïétiques et lymphatiques différents et qui n'ont pas les mêmes facteurs de risque ;

- le niveau de preuve d'une association causale avec l'exposition au benzène est différent en fonction des types de leucémie (CIRC 2018) . C'est pour la LAM qu'il est le plus élevé.

La VTR de la TCEQ (2015) est construite en considérant spécifiquement la leucémie aiguë myélomonocytaire, un sous type de la LAM, et en appliquant une approche par table de survie. La proposition de cette VTR s'appuie sur une étude issue de la cohorte « Pliofilm » et sur des données de mortalité aux Etats-Unis.

Plusieurs études épidémiologiques d'envergure ont été publiées depuis la publication des VTR sans seuil présentées ci-dessus.

**Compte tenu de ces limites, le CES ne retient pas les valeurs existantes et propose de construire une VTR long terme sans seuil par voie respiratoire.**

## 9.4 Construction de VTR

### 9.4.1 Choix de l'étude clé

Plusieurs études épidémiologiques investiguant la mortalité ou l'incidence de la LAM en milieu professionnel sont disponibles dans la littérature. Dans ces études, la variabilité des résultats dans les classes d'exposition est importante du fait du faible nombre de cas de LAM, notamment pour les expositions les plus faibles. La combinaison des résultats de plusieurs études épidémiologiques est intéressante pour accroître la robustesse et la précision dans l'estimation du risque de LAM.

Deux études ont réalisé des méta-régressions combinant les résultats des principales études épidémiologiques chez le travailleur évaluant l'association entre l'exposition professionnelle au benzène et le risque de LAM : celle du CIRC de 2018 et celle de Scholten *et al.* (2022). L'objectif final de l'étude de Scholten *et al.* (2022) était de combiner des données de natures différentes pour estimer le risque lié à une exposition au benzène (études épidémiologiques considérant l'ensemble des leucémies ou seulement la LAM, études animales et études mécanistiques). **Seules les données épidémiologiques concernant spécifiquement la LAM ont été prises en compte dans la suite du document.**

Les études prises en compte dans les modèles du CIRC et de Scholten *et al.* 2022 concernent les mêmes cohortes, et investiguent soit l'incidence, soit la mortalité, soit la mortalité et l'incidence combinées par LAM (Annexe 8). Concernant la cohorte des travailleurs chinois CAPM+NCI, l'étude retenue par Scholten *et al.* (2022) est plus récente (Linet *et al.* 2019) que celle prise en compte par le CIRC (Hayes *et al.* 1997). L'étude de Linet *et al.* (2019) combine la mortalité et l'incidence par LAM et SMD. L'étude de Hayes *et al.* porte sur la mortalité par LANL, incluant la LAM, et par SMD cumulés. L'étude de Linet *et al.* de 2019 offre l'avantage de couvrir une période de suivi plus longue que l'étude de Hayes *et al.* (1997) (1972-1999 vs. 1972-1987, respectivement), un nombre de sujets plus important (110 631 vs. 74 828 dans l'étude de Hayes *et al.* (1997). Elle est également plus précise quant à l'évaluation des expositions professionnelles au benzène en utilisant un modèle bayésien hiérarchique calibré à partir des mesures historiques d'exposition au benzène et de documents industriels décrivant les tâches et les procédés.

Le modèle mathématique pris en compte par le CIRC est un modèle linéaire avec constante. Scholten *et al.* (2022) considèrent plusieurs modèles : modèle linéaire avec constante, modèle linéaire sans constante, modèle linéaire avec constante et ordonnée à l'origine soustraite, modèle linéaire avec constante et interpolation, modèle spline avec constante et modèle spline

sans constante (cf. chapitre 4.8.1). La valeur de la constante peut refléter le bruit de fond environnemental ou des incertitudes sur les données d'entrée (erreur de mesure de l'exposition, facteurs de confusion non contrôlés). L'utilisation d'un modèle avec constante implique que le risque prédit pour une exposition nulle est non nul, ce qui présente une limite pour la dérivation de VTR.

Parmi les modèles proposés par Scholten *et al.* (2022), le CES estime que le modèle linéaire avec constante et ordonnée à l'origine soustraite est à privilégier pour la dérivation de VTR. En effet, le modèle linéaire avec constante est le modèle qui s'ajuste le mieux aux données et qui prédit le mieux l'augmentation du risque par unité d'augmentation de l'exposition. Le fait de soustraire l'ordonnée à l'origine permet d'avoir un risque prédit nul pour une concentration d'exposition nulle.

**Le CES retient l'étude de Scholten *et al.* (2022) comme étude clé. Parmi les modèles proposés, le CES retient le modèle linéaire avec constante et ordonnée à l'origine soustraite pour dériver l'excès de risque unitaire (ERU).**

#### 9.4.2 Construction de l'ERU

L'ERU est calculé à partir de l'excès de risque vie entière (ELR, *Excess Lifetime Risk*). Il correspond à la pente obtenue par extrapolation linéaire à l'origine de la courbe représentant l'ELR quand les concentrations dans l'étude épidémiologique sont plus élevées que les concentrations présentes dans l'environnement.

- **Approche retenue**

Deux approches sont classiquement utilisées pour exprimer l'ELR en fonction de différents niveaux d'exposition, qui peuvent toutes deux s'appliquer avec les fonctions concentration-risque rapportées dans l'étude épidémiologique clé :

- **une approche dite simple**, qui utilise la probabilité P de survenue de l'effet critique dans une population non exposée ;
- **une approche par risque cumulatif** reposant sur l'utilisation de table de survie<sup>17</sup> ou d'incidence qui consiste à soustraire le risque cumulé de l'effet critique vie entière de la population non exposée à celui de la population exposée.

Par construction, l'ELR obtenu avec l'approche par table de survie est considéré plus précis que celui obtenu par l'approche dite simple. En effet, les tables de survie permettent le calcul de probabilités conditionnelles à la survie d'une tranche d'âge à l'autre, prenant ainsi en compte l'existence de potentiels risques compétitifs<sup>18</sup>, différents de l'évènement de santé d'intérêt, et ceci tout au long de la vie, *i.e.* les risques liés à d'autres maladies ou causes de

---

<sup>17</sup> Une table de survie (ou table de mortalité) rassemble les probabilités conditionnelles de survenue d'un évènement sanitaire, par tranches d'âge (et sexe parfois), au sein d'une population réelle ou fictive (Goldbohm *et al.* 2006 ; Steenland *et al.* 1998 ; Vaeth et Pierce, 1990 ; van den Brandt *et al.* 2002). Ces probabilités sont dites conditionnelles car elles représentent la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt conditionnellement à la survie des individus d'une tranche d'âge à la suivante – d'où la dénomination « table de survie ». Elle a d'abord considéré les données de mortalité mais peut être utilisée avec des données d'incidence avec quelques adaptations en fonction des données disponibles et des effets considérés.

L'approche par table de survie a notamment été utilisée pour construire des VTR sans seuil caractérisant la survenue de cancers en fonction de l'exposition à une substance chimique ou à un radionucléide à partir d'étude épidémiologique clé en milieu professionnel (Goldbohm *et al.* 2006 ; ECHA, 2019 ; National Research Council, 1988 ; US EPA, 2002 et 2011).

<sup>18</sup> Un risque compétitif est la survenue d'une situation ou d'un évènement (autre que celle ou celui d'intérêt) impactant fondamentalement la probabilité d'occurrence de l'évènement de santé d'intérêt. Dans ce cas précis, c'est le décès – quelle qu'en soit la cause – qui est considéré comme risque compétitif.

décès que celle d'intérêt. L'approche par table de survie est ainsi à privilégier quand les données nécessaires (incidence ou mortalité par classe d'âge en France pour l'effet critique) sont disponibles. **Ainsi, le CES retient l'approche par table de survie.**

Plusieurs hypothèses doivent être faites pour soutenir l'utilisation d'une fonction concentration-risque pour le calcul d'un ELR. Il faut tout d'abord s'assurer que cette fonction et le risque qui lui est associé sont applicables/valables tout au long de la « vie entière » – ou en tout cas, aux âges considérés dans les approches dites simple ou par risque cumulatif. Ensuite, la fonction issue de l'étude épidémiologique doit être considérée applicable/valable à/pour la population ciblée par le calcul de l'ELR.

Dans les études chez l'Homme, l'observation directe du risque vie entière est rare. Néanmoins, des analyses épidémiologiques du risque de maladie sur des périodes de temps plus courtes peuvent être utilisées pour calculer le risque vie entière sous certaines hypothèses :

1. la relation exposition-risque (maladie ou décès) est applicable aux différents âges (s'il n'existe pas suffisamment de données épidémiologiques pour fournir des relations exposition-risque spécifiques selon l'âge, des données empiriques peuvent être utilisées et aucune hypothèse n'est alors nécessaire) ;
2. la relation exposition-risque (maladie ou décès) observée dans l'étude épidémiologique est supposée s'appliquer à la population cible.

L'approche par table de survie comprend plusieurs étapes calculatoires successives, permettant d'estimer  $R_0$  et  $R_X$  entrant dans le calcul de l'ELR :

1)  $R_0$  représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'évènement d'intérêt dans une population non exposée – c'est le risque de fond vie entière. La vie entière correspond ici à l'amplitude des tranches d'âge considérée dans la table de survie (de <1 à 84 ans). Le calcul de  $R_0$  nécessite deux types de données primaires dans la population non exposée, qui doivent être disponibles par tranches d'âge : la probabilité de décès toutes causes confondues des individus et la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt, ici les leucémies lymphoïdes ;

2)  $R_X$  représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'évènement d'intérêt dans une population exposée. En plus des données exploitées et valeurs calculées pour  $R_0$ , le calcul de  $R_X$  utilise le risque rapporté dans une étude épidémiologique reliant un niveau d'exposition et l'évènement (i.e. une fonction concentration-risque). L'exposition peut être considérée comme moyenne ou cumulée ;

3) L'ELR se calcule sous la forme d'un extra-risque :

$$ELR=(R_X-R_0)/(1-R_0)$$

**Ainsi, le CES retient l'approche par table de survie adaptée qui permet l'utilisation d'une table de survie associée à des données de mortalité toutes causes et des données de mortalité pour l'effet critique (leucémies myéloïdes aiguës).**

D'après Santé Publique France (SPF), le nombre de nouveaux cas de LAM estimé en 2018 était de 3 428, ce qui correspond à un taux d'incidence standardisé de 3,1 pour 100 000 personnes années chez l'homme et de 2,3 chez la femme. Hormis de rares sous-types, les LAM sont des hémopathies de pronostic défavorable avec une survie nette standardisée estimée à 50 % à 1 an et à 27 % à 5 ans. Les estimations de la survie observée sont très proches de celles de la survie nette, ce qui reflète le caractère agressif de la maladie : les patients décèdent avant tout de leur LAM. Il existe une forte disparité de la survie nette à 5 ans selon l'âge au diagnostic : de 69 % à 30 ans à 6 % à 80 ans. De 1990 à 2015, il a été

constaté une amélioration régulière de la survie nette standardisée (de 1,5 à 10 ans), l'amélioration étant plus marquée chez les personnes les plus jeunes (SPF 2020).

Bien que la méta-régression utilisée dans l'étude de Scholten *et al.* (2022) combine des études de mortalité et d'incidence, celles intégrant le plus grand nombre de sujets sont des études de mortalité.

**Au regard de l'effet critique retenu (LAM), le CES retient l'approche par table de survie dédiée à l'utilisation des données de mortalité qui permet l'utilisation d'une table de survie associée à des données de mortalité toutes causes et des données de mortalité pour l'effet critique.**

- **Collecte des données de santé pour le risque de fond vie entière**

Le calcul de l'ELR consiste à projeter une fonction concentration-risque sélectionnée dans la littérature épidémiologique sur le risque de fond de l'évènement de santé dans la population cible, noté  $R_0$  pour l'approche par table de survie. La population cible est la population française (métropole et départements et régions d'outre-mer).

Les codes CIM retenus pour les pathologies étudiées sont les suivants :

- mortalité toutes causes : code A00-Y89 de la CIM10,
- mortalité par LAM : code C92 de la CIM10.

Les effectifs de décès et les taux bruts de mortalité en France toutes causes et liés à l'effet critique (item C92) dans une population non exposée ont été collectés pour les hommes et les femmes.

Les données  $R_0$  sont des taux de mortalité d'une pathologie en France. Il s'agit de taux bruts par classe d'âge de <1 an à 84 ans, hommes et femmes, pour les années 2015, 2016 et 2017. Ces taux ont été collectés auprès du Centre épidémiologique sur les causes médicales de décès (CépiDC - Inserm), propriétaire des données.

Afin d'utiliser les données du CépiDC dans la table de survie, le nombre de décès par année (mortalité toutes causes ou mortalité par LAM) pour les années 2015, 2016 et 2017 ont été moyennés et pondérés sur les effectifs des hommes et des femmes (effectifs pour la France et pour chaque classe d'âge).

- **Calcul de l'excès de risque vie entière (ELR) par la table de survie**

L'ELR se calcule sous la forme d'un extra-risque et nécessite au préalable une phase calculatoire grâce à la table de survie. La table de survie est disponible en Annexe 10 : Table de survie.

L'estimation du risque est réalisée en utilisant l'équation du modèle linéaire avec constante soustrayant l'ordonné à l'origine présenté dans l'étude de Scholten *et al.* (2022).

Dans le cas de l'utilisation de données épidémiologiques pour des données cancers et en accord avec les lignes directrices de l'US EPA (US EPA, 2005), l'ELR a été fixé à 1% pour fixer le point de départ de l'extrapolation linéaire à l'origine (PoD).

Le risque est calculé à l'aide d'une table de survie pour une exposition continue au benzène jusqu'à l'âge de 84 ans. L'exposition observée dans l'étude épidémiologique est convertie en une exposition continue vie entière, en multipliant l'exposition professionnelle par un facteur prenant en compte le nombre de jours d'exposition par année (365/240 jours) et la différence de quantité d'air inhalé par jour entre les travailleurs et la population générale (20/10 m<sup>3</sup>). Le

PoD a été calculé en considérant la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient de régression ( $\beta_{95\%} = 0,0037$ ) en accord avec les lignes directrices de l'US EPA et les pratiques de l'Anses (Anses - A paraître).

L'ERU exprimé en  $(\text{ppm})^{-1}$  est ensuite converti en  $(\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$  en utilisant le facteur de conversion suivant 1 ppm de benzène est égal à  $3\,190\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  à  $25^\circ\text{C}$ <sup>19</sup> (Tableau 24).

**Tableau 24 : PoD, ERU et concentrations associées à différents niveaux de risque (25°C)**

PoD <sup>1</sup>	ERU <sup>2</sup>	Concentrations pour différents niveaux de risque <sup>2</sup>
2 ppm	$0,005\ (\text{ppm})^{-1}$	$10^{-4}$ : 0,02 ppm $10^{-5}$ : 0,002 ppm $10^{-6}$ : 0,0002 ppm
$6\,380\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	$1,6\cdot 10^{-6}\ (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$	$10^{-4}$ : $60\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ $10^{-5}$ : $6\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ $10^{-6}$ : $0,6\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

<sup>1</sup>PoD : calculé avec la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient  $\beta$  de la droite de régression ; <sup>2</sup>ERU =  $0,01/\text{PoD}$ .

<sup>2</sup>Valeurs arrondies

### 9.4.3 Proposition de VTR long terme sans seuil par voie respiratoire et niveau de confiance

La construction de la VTR cancérigène sans seuil par voie respiratoire est résumée dans le tableau 25.

**Tableau 25: VTR cancérigène sans seuil par voie respiratoire pour le benzène**

Effet critique (étude clé)	Relation concentration-risque	VTR <sup>1</sup>
Leucémie aiguë myéloïde (mortalité)  Scholten <i>et al.</i> (2022) : méta-régression de six études épidémiologiques en milieu professionnel (exposition par inhalation)	$\text{Ln RR}_{\text{UB95\%}} = \beta_{\text{UB95\%}} \times [\text{benzène}]$ $\beta_{\text{UB95\%}}$ = borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient $\beta = 0,0037$ (sans unité) $[\text{benzène}]$ = concentration d'exposition professionnelle au benzène (ppm-années)  Table de survie avec un ajustement temporel Modèle linéaire avec constante soustrayant l'ordonnée à l'origine ELR de 1%	<b>ERU = <math>1,6\cdot 10^{-6}\ (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}</math></b>  Pour un risque de : $10^{-4}$ : $60\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ $10^{-5}$ : $6\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ $10^{-6}$ : $0,6\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
		<b>Niveau de confiance : Moyen-Fort</b>

<sup>1</sup> Valeurs arrondies

<sup>19</sup> A  $25^\circ\text{C}$ , une mole de gaz occupe un volume de 24,45 L et une mole de benzène pèse 78,11 g. La concentration exprimée en  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ , correspondant à 1 ppm ( $1\text{mmol}\cdot\text{m}^{-3}$ ) de benzène est donc de  $78,11/24,45 = 3,19\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$  ( $3190\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )

Le niveau de confiance global de cette VTR externe a été estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Annexe 10) :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le corpus de données (note de 3/5) : moyen. Il existe un large corpus de données sur la cancérogénicité du benzène mais la plupart des études, conduites chez le travailleur, portent sur des concentrations supérieures aux concentrations environnementales ;
- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action (note de 4,7/5) : fort. Il existe une relation causale entre l'exposition au benzène et la LAM. Cependant les mécanismes d'action du benzène sont complexe et non entièrement élucidés ;
- niveau de confiance dans le choix de l'hypothèse de construction (note 4/5) : fort. Le benzène est une substance génotoxique. Il ne peut être exclu que la génotoxicité du benzène soit en partie liée à un mécanisme direct ;
- niveau de confiance de l'étude clé (note de 4,3/5) : fort (combinaison de six études épidémiologiques sur l'incidence et la mortalité par leucémie myéloïde aigue chez les travailleurs exposés au benzène)
- niveau de confiance dans le choix du point de départ (note de 3/5) : moyen. Il existe une fonction exposition-risque mais les différents modèles testés par les auteurs aboutissent à des résultats variables ;
- niveau de confiance dans la construction des VTR sans seuil (note de 3/5) : moyen. Une extrapolation aux faibles doses est réalisée. Les différents modèles testés par les auteurs aboutissent à des résultats variables. Une approche par table de survie a été retenue.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 3,8/5, soit un niveau de confiance **moyen- fort** (Figure 9).



Figure 9 : Niveau de confiance de la VTR long terme sans seuil (Anses – à paraître)

## 10 Conclusions du CES

Quatre VTR par voie respiratoire, court, moyen et long terme à seuil et sans seuil, ont été proposées pour le benzène (Tableau 26 et Tableau 27).

- une VTR court terme à seuil sur la base du MRL<sub>acute</sub> proposé par l'ATSDR en 2007 avec un niveau de confiance moyen ;
- une VTR moyen terme sur la base du MRL<sub>intermediate</sub> proposé par l'ATSDR en 2007 avec un niveau de confiance moyen ;
- Une VTR long terme sur la base du MRL<sub>chronic</sub> proposé par l'ATSDR en 2007 avec un niveau de confiance moyen-fort ;
- Une VTR long terme à seuil sur la base de la méta-régression réalisée par Scholten *et al.* 2022 avec un niveau de confiance moyen-fort.

**Tableau 26 : VTR court, moyen, long terme à seuil par voie respiratoire pour le benzène**

Type de VR		Court terme	Moyen terme	Long terme
<b>VR</b>	Organisme	ATSDR	ATSDR	ATSDR
	Année	2007	2007	2007
	Nom	MRL <sub>acute</sub>	MRL <sub>intermediate</sub>	MRL <sub>chronic</sub>
	Valeur	<b>29 µg.m<sup>-3</sup></b>	<b>19 µg.m<sup>-3</sup></b>	<b>9,6 µg.m<sup>-3</sup></b>
<b>Population cible</b>		Population générale	Population générale	Population générale
<b>Effet critique</b>		Diminution de la réponse proliférative des lymphocytes B (action mitogène induite par LPS), diminution des lymphocytes circulants	Retard dans l'alloréactivité <i>in vitro</i> des lymphocytes	Diminution du nombre de lymphocytes
<b>Étude clé</b>	Référence	Rozen <i>et al.</i> 1984	Rosenthal et Snyder 1987	Lan <i>et al.</i> 2004
	Population de l'étude ou espèce	Souris mâles	Souris mâles	Homme (travailleur)
	Exposition (durée, voie)	6h/j pendant 6 jours consécutifs Voie respiratoire	6h/j, 5j/sem. Pendant 20 jours Voie respiratoire	En moyenne 6,1 années
<b>Point de départ (PoD)</b>		LOAEC = 33 mg.m <sup>-3</sup>	LOAEC = 32,5 mg.m <sup>-3</sup>	BMCL <sub>(0,25sd)</sub> = 0,32 mg.m <sup>-3</sup>
<b>Ajustement temporel</b>		LOAEC <sub>ADJ</sub> = 8,0 mg.m <sup>-3</sup>	LOAEC <sub>ADJ</sub> = 5,8 mg.m <sup>-3</sup>	BMCL <sub>0.25sd ADJ</sub> = 0,1 mg.m <sup>-3</sup>
<b>Ajustement allométrique</b>		LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 8,0 mg.m <sup>-3</sup>	LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 5,8 mg.m <sup>-3</sup>	-
<b>Facteurs d'incertitude (FI)</b>		300 FI <sub>A</sub> : 3, FI <sub>H</sub> : 10, FI <sub>L</sub> : 10	300 FI <sub>A-TD</sub> : 3, FI <sub>H</sub> : 10, FI <sub>L</sub> : 10	10 FI <sub>H</sub> : 10
<b>Niveau de confiance</b>		Moyen	Moyen	Moyen-fort

**Tableau 27 : VTR long terme sans seuil par voie respiratoire pour le benzène<sup>1</sup>**

<b>VR</b>	Organisme	Anses
	Année	2024
	Nom	VTR long terme sans seuil
	Valeur	<b>ERU = <math>1,6 \cdot 10^{-6}</math> (<math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math>)<sup>-1</sup></b> 60 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de $10^{-4}$ 6 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de $10^{-5}$ 0,60 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de $10^{-6}$
<b>Population cible</b>		Population générale
<b>Effet critique</b>		Leucémie aiguë myéloïde
<b>Étude clé</b>	Référence	Scholten et al. 2022
	Espèce	Homme (études épidémiologiques en milieu professionnel)
	Exposition (voie, durée)	Voie respiratoire
<b>Construction</b>		$\text{Ln RR}_{\text{UB95\%}} = \beta_{\text{UB95\%}} \times [\text{benzène}]$ $\beta_{\text{UB95\%}}$ = borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient $\beta = 0,0037$ (sans unité) [benzène] = concentration d'exposition professionnelle au benzène (ppm-années)  Table de survie avec un ajustement temporel Modèle linéaire avec constante soustrayant l'ordonnée à l'origine ELR de 1%
<b>Niveau de confiance</b>		<b>Moyen-fort</b>

<sup>1</sup> Valeurs arrondies

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le CES « Valeurs sanitaires de référence » : 26 janvier 2024**

**Signature :**

Maisons-Alfort, le \_\_\_\_\_,

Au nom des experts du CES  
« Valeurs sanitaires de référence »,

**M Michiels**  
**Président du CES**

# 11 Bibliographie

## 11.1 Publications

Aguilera I., Pedersen M., Garcia-Esteban R., Ballester F., Basterrechea M., Esplugues A., Fernandez-Somoano A., Lertxundi A., Tardon A., Sunyer J. (2013). Early-life exposure to outdoor air pollution and respiratory health, ear infections, and eczema in infants from the INMA study. *Environ. Health Perspect.* Vol. 121(3): 387-92.

Anses. (A paraître). Guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence. (Saisine 2020-SA-0019). Maisons-Alfort : Anses, 249 p.

Anses. (2008). Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le benzène. (Auto-saisine). Maisons-Alfort : Anses, 95 p.

Anses. (2014). Valeur toxicologique de référence par voie respiratoire pour le benzène (CAS n°71-43-2). (Saisine 2013-SA-0070). Maisons-Alfort : Anses, 113 p.

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

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

Aksoy M. (1987). Chronic lymphoid leukaemia and hairy cell leukaemia due to chronic exposure to benzene: Report of three cases. *Br. J. Haematol.* Vol. 66: 209-211.

Aksoy M., Erdem S. (1978). Followup study on the mortality and the development of leukemia in 44 pancytopenic patients with chronic exposure to benzene. *Blood.* Vol. 52(2): 285-292.

Aksoy M. (1980). Different types of malignancies due to occupational exposure to benzene: A review of recent observations in Turkey. *Environ. Res.* Vol. 23: 181-190.

Albertini R.J., Judice S.A., Recio L., Walker V.E. (2010). Hprt mutant frequency and p53 gene status in mice chronically exposed by inhalation to benzene. *Chem Biol Interact* 184:77–85.

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

Aplanalp W., DeJarnett N., Riggs D.W., Conklin D.J., McCracken J.P., Srivastava S., Xie Z., Rai S., Bhatnagar A., O'Toole T.E. (2017). Benzene exposure is associated with cardiovascular disease risk. *PLoS One.* Vol. 12(9).

Armenta-Resendiz M., Rios-Leal E., Rivera-Garcia M.T., Lopez-Rubalcava C., Cruz S.L. (2019). Structure-activity study of acute neurobehavioral effects of cyclohexane, benzene, m-xylene, and toluene in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 376: 38-45.

ATSDR. (2007). Toxicological profile for Benzene. (ATSDR, Atlanta). 438 p.

ATSDR. (2015). Addendum to the toxicological profile for Benzene. (ATSDR, Atlanta). 59 p.

Au W.W., Ramanujam V.M.S., Ward J.B., Legator M.S. (1991). Chromosome aberrations in lymphocytes of mice after sub-acute low-level inhalation exposure to benzene. *Mutation research/Genetic toxicology.* Vol. 260(2): 219-224.

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

- Baarson K. A., Snyder C.A., Green J. D., Sellakumar A., Goldstein B.D., Albert R.E. (1982). The hematotoxic effects of inhaled benzene on peripheral blood, bone marrow, and spleen cells are increased by ingested ethanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 64: 393-404.
- Baarson K.A., Snyder C.A., Albert R.E. (1984). Repeated exposures of C57B1 mice to inhaled benzene at 10 ppm markedly depressed erythropoietic colony formation. *Toxicol. Lett.* Vol. 20: 337-342.
- Babigumira R., Veierod M.B., Hosgood H.D., Samuelsen S.O., Bratveit M., Kirkeleit J., Rothman N., Lan Q., Silverman D.T., Friesen M.C., Shala N.K., Grimsrud T.K., Stenehjem J.S. (2024). Benzene exposure and risk of lung cancer in the Norwegian Offshore Petroleum Worker cohort: a prospective case-cohort study. *Occup Environ Med.* Vol.0: 1-8.
- Baslo A., Aksoy M. (1982). Neurological abnormalities in chronic benzene poisoning: A study of six patients with aplastic anemia and two with preleukemia. *Environ. Res.* Vol. 27: 457-465.
- Bechtold W. E., Sun J.D., Birnbaum L. S., Yin S. N., Li G. L., Kasicki S., Lucier G., Henderson R. F. (1992). S-phenylcysteine formation in hemoglobin as a biological exposure index to benzene. *Arch. Toxicol.* Vol. 66(5): 303-309.
- Benharroch D., Talalay B. (2017) Toxicant-associated steatohepatitis: à propos a case of benzene exposure. *Int. Med. Case Rep J.* Vol. 10: 73-75.
- Bois F.Y., Smith M.T., Spear R.C. (1991). Mechanisms of benzene carcinogenesis: Application of a physiological model of benzene pharmacokinetics and metabolism. *Toxicol. Lett.* Vol. 56(3) :283-298.
- Bois F.Y., Jackson E., Pekari K. (1996). Population toxicokinetics of benzene. *Environ. Health Perspect.* Vol.104(Suppl 6): 1405-1411.
- Bond G.G., McLaren E.A., Baldwin C.L., Cook R. R. (1986). An update of mortality among chemical workers exposed to benzene. *Br. J. Ind. Med.* Vol. 43: 685-691.
- Borghini A., Poscia A., Bosello S., Telemann A.A., Bocchi M., Iodice L., Ferraccioli G., La Milia D.I., Moscato U. (2017) Environmental Pollution by Benzene and PM10 and Clinical Manifestations of Systemic Sclerosis: A Correlation Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* Vol. 14(11): 1297.
- Bove F.J., Ruckart P.Z., Maslia M., Larson T.C. (2014). Evaluation of mortality among marines and navy personnel exposed to contaminated drinking water at USMC base Camp Lejeune: a retrospective cohort study. *Environ. Health.* Vol. 13(1): 10.
- Brandão M.M., Rêgo M.A.V., Pugliese L., Clarencio J., Bastos C.M., Ferreira J., Meyer R., Neves M., Freire S.M. (2005). Phenotype analysis of lymphocytes of workers with chronic benzene poisoning. *Immunol. Lett.* Vol.101: 65-70.
- Bråtveit M., Kirkeleit J., Hollund B.E., Vågnes K.S., Abrahamsen E.H. (2011). Retrospective JEM for benzene in the Norwegian oil and gas industry. Conference abstract. *Occup. Environ. Med.* Vol.68.
- Brown E.A., Shelley M.L., Fisher J.W. (1998). A pharmacokinetic study of occupational and environmental benzene exposure with regard to gender. *Risk Anal.* Vol. 18(2): 205-213.
- Bulbulyan M.A., Ilychova S.A., Zahm S.H., Astashevsky S.V., Zaridze D.G. (1999). Cancer mortality among women in the Russian printing industry. *Am. J. Ind. Med.* Vol. 36(1): 166-71.
- Carpenter C.P., Shaffer C.B., Weil C.S., Smyth H.F. (1944). Studies on the inhalation of 1:3-butadiene; 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.* Vol. 26: 69-78.

- Commission Européenne (CE). (1998). Benzene. Position paper. Commission of European Communities, Council Directive on Ambient Air Quality Assessment and Management, Working group on Benzene. (Bruxelles) 147p.
- Chatterjee S., Basu S., Ghosh N., Chakrabarty M. (2005). Steric guided change of electron transfer mechanism in benzene. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* Vol.;61(8): 1887-91.
- CIRC. (2012) Chemical agents and related occupations. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 100F. 628 p.
- CIRC. (2018). Benzene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 120. 309 p.
- CITEPA. (2023). Gaz à effet de serre et polluants atmosphériques. Bilan des émissions en France de 1990 à 2022. Rapport d'inventaire Secten. 575 p.
- Coate W.B., Hoberman A.M., Durloo R.S. (1984). Inhalation teratology study of benzene in rats. *Adv. Mod. Environ. Toxicol.* Vol.6: 187-198.
- Cody R.P., Strawderman W.W., 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.* Vol. 35(8): 776-782.
- Cole C.E., Tran H.T., Schlosser P.M. (2001). Physiologically based pharmacokinetic modeling of benzene metabolism in mice through extrapolation from in vitro to in vivo. *J. Toxicol. Environ. Health A.* Vol. 62(6): 439-465.
- Collins J.J., Conner P., Friedlander B.R., Easterday P.A., Nair R.S., Braun J. (1991). A study of the hematologic effects of chronic low level exposure to benzene. *J. Occup. Med.* Vol. 33(5): 619-626.
- Collins J.J., Ireland B.K., Easterday P.A., Nair R.S., Braun J. (1997). Evaluation of lymphopenia among workers with low level benzene exposure and the utility of routine data collection. *J. Occup. Environ. Med.* Vol. 39(3): 232-237.
- Collins J.J., Ireland B., Buckley C.F., Shepperly D. (2003). Lymphohaematopoietic cancer mortality among workers with benzene exposure. *J. Occup. Environ. Med.* Vol. 60(9):676-679.
- Collins J.J., Anteau S.E., Swaen G.M., Bodner K.M., Bodnar C.M. (2015). Lymphatic and hematopoietic cancers among benzene-exposed workers. *J. Occup. Environ. Med.* Vol. 57(2): 159-63
- Consonni D., Pesatori A.C., Tironi A., Bernucci I., Zocchetti C., Bertazzi P.A. (1999) Mortality study in an Italian oil refinery: extension of the follow-up. *Am. J. Ind. Med.* Vol.35(3): 287-94.
- Costantini A., Quinn M., Consonni D., Zappa M. (2003). Exposure to benzene and risk of leukemia among shoe factory workers. *Scand. J. Work Environ. Health.* Vol. 29(1): 51-9.
- Cronin H.J. (1924). Benzol poisoning in the rubber industry. *Boston Medical and Science Journal.* Vol. 191:1164-1166.
- Cronkite E.P., Inoue T., Carsten A.L., Miller M.E., Bullis J.E., Drew R.T. (1982). Effects of benzene inhalation on murine pluripotent stem cells. *J. Toxicol. Environ. Health.* Vol.9: 411-421.
- Cronkite E.P., Drew R.T., Inoue T., Bullis J.E. (1985). Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. *Am. J. Ind. Med.* Vol.7: 447-456.
- Cronkite E.P., Drew R.T., Inoue T., Hirabayashi Y. Bullis J.E. (1989). Hematotoxicity and carcinogenicity of inhaled benzene. *Environ. Health Perspect.* Vol. 82: 97-108.

- Crosignani P., Tittarelli A., Borgini A., Codazzi T., Rovelli A., Porro E., Contiero P., Bianchi N., Tagliabue G., Fissi R., Rossitto F., Berrino F. (2004). Childhood leukemia and road traffic: a population-based case-control study. *Int. J. Cancer*. Vol. 108(4): 596–9.
- Crump K., Allen B. (1984) Quantitative estimates of risk of leukemia from occupational exposure to benzene. Unpublished. Los Angeles: Prepared for the Occupational Safety and Health Administration by Science Research Systems Inc.
- Crump K.S. (1994) Risk of benzene-induced leukemia: a sensitivity analysis of the pliofilm cohort with additional follow-up and new exposure estimates. *J. Toxicol. Environ Health*. Vol. 1994 ;42(2): 219-42.
- Crump K.S. (1996) Risk of benzene-induced leukemia predicted from the Pliofilm cohort. *Environ. Health Perspect*. Vol. 104 Suppl 6: 1437-41.
- D'Andrea M.A., Reddy K. (2014). Adverse Health Effects of Benzene Exposure Among Children Following a Flaring Incident at the British Petroleum Refinery in Texas City. *Pediatric Hematology and Oncology*, 31: 1–10,
- D'Andrea M.A., Facro M.D., Reddy K. (2017a). Adverse Health Complaints of Adults Exposed to Benzene After a Flaring Disaster at the BP Refinery Facility in Texas City, Texas. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*.
- D'Andrea M.A., Reddy K. (2017b). Organ toxicity from benzene exposure among elderly subjects after a flaring disaster at the BP refinery plant in Texas City. *Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics*. Vol. 8(1): 27-34.
- DECOS. 2014. Benzene. Health-based recommended occupational exposure limit. 132 p.
- Deichmann W.B., MacDonald W.E., Bernal E. (1963). The hemopoietic tissue toxicity of benzene vapors. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. Vol.5: 210-224.
- Dempster A.M., Evans H.L., Snyder C.A. (1984). The temporal relationship between behavioral and hematological effects of inhaled benzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. Vol. 76: 195-203.
- Dempster A.M., Snyder C.A. (1990). Short term benzene exposure provides a growth advantage for granulopoietic progenitor cells over erythroid progenitor cells. *Arch. Toxicol*. Vol. 64(7): 539-544.
- Dowty B.J., Laseter J.L., Storer J. (1976). The transplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents. *Pediatr. Res*. Vol. 10: 696-701.
- ECHA. (2018). Committee for Risk Assessment (RAC). Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Benzene. ECHA/RAC/ O-000000-1412-86-187/F. 15 p.
- Erexson GL, Wilmer JL, Steinhagen WH, Kligerman AD. (1986). Induction of cytogenetic damage in rodents after short-term inhalation of benzene. *Environ. Mutagen*. Vol. 8: 29–40.
- Evans H.L., Dempster A.M., Snyder C.A. (1981). Behavioral changes in mice following benzene inhalation. *Neurobehav. Toxicol. Teratol*. Vol. 3: 481-485.
- Farris G.M., Everitt J.I., Irons R.D., Popp J.A. (1993). Carcinogenicity of inhaled benzene in CBA mice. *Fundam. Appl. Toxicol*. Vol. 20(4):503-507.
- Farris G.M., Wong V.A., Wong B.A., Janszen D.B., Shah R.S. (1996). Benzene-induced micronuclei in erythrocytes: An inhalation concentration-response study in B6C3F1 mice. *Mutagenesis*. Vol. 11: 455–462.
- Farris G.M., Robinson S.N., Gaido K.W., Wong B. (1997). Benzene-induced hematotoxicity and bone marrow compensation in B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol*. Vol. 36(2): 119-129.

- Ferrero A., Esplugues A., Estarlich M., Llop S., Cases A., Mantilla E., Ballester F., Iniguez C. (2017). Infants' indoor and outdoor residential exposure to benzene and respiratory health in a Spanish cohort. *Environmental Pollution*. Vol. 222: 486-49.
- Filippini T., Hatch E.E., Rothman K.J., Heck J.E., Park A.S., Crippa A., Orsini N, Vinceti M. (2019). Association between outdoor air pollution and childhood leukemia: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*. Vol. 127(4): 46002.
- Fisher J., Mahle D., Bankston L., Greene R., Gearhart J. (1997). Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* Vol. 58(6): 425-431.
- Flury F. (1928). II. Toxicities in modern industry. IIa. Pharmacological-toxicological aspects of intoxicants in modern industry. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* Vol.138: 65-82. (German).
- Frantik E., Hornychova M., Horvath M. (1994). Relative acute neurotoxicity of solvents: Isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environ. Res.* Vol. 66: 173-185.
- French J.E., Gatti D.M., Morgan D.L., Kissling G.E., Shockley K.R., Knudsen G.A., Shepard K.G., Price H.C., King D., Witt K.L., Pedersen L.C., Munger S.C., Svenson K.L., Churchill G.A. (2015). Diversity outbred mice identify population-based exposure thresholds and genetic factors that influence benzene-induced genotoxicity. *Environ. Health Perspect.* Vol. 123:237–245.
- Gerarde H.W. (1960) - Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers.
- Gérin M., Siemiatycki J., Désy M., Krewski D. (1998). Associations between several sites of cancer and occupational exposure to benzene, toluene, xylene, and styrene: results of a case-control study in Montreal. *Am. J. Ind. Med.* Vol. 34(2): 144-56.
- Gill D.P., Jenkins V.K., Kempen R.R., Ellis S. (1980). The importance of pluripotential stem cells in benzene toxicity. *Toxicology*. Vol. 16: 163-171.
- Glass D.C., Gray C.N., Jolley D.J., Gibbons C., Sim M.R., Fritschi L., Adams G.G., Bisby J.A., Manuelle R. (2003). Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology*. Vol. 14(5): 569-77.
- Glass D.C., Gray C.N., Jolley D.J., Gibbons C., Sim M.R. (2005). Health Watch exposure estimates: do they underestimate benzene exposure? *Chem. Biol. Interact.* Vol.153-154: 23-32.
- Glatt H., Padykula R., Berchtold G.A., Ludewig G., Platt K.L., Klein J., Oesch F. (1989). Multiple activation pathways of benzene leading to products with varying genotoxic characteristics. *Environ. Health Perspect.* Vol.82: 81–89.
- Gofmekler V.A. (1968). Effect on embryonic development of benzene and formaldehyde in inhalation experiments. *Hyg. Sanit.* Vol.33: 327-332. (Russian)
- Gong Z., Li J., Wang X., Yu Y., Ren M., Zhou J. (2019). A meta-analysis of traffic-related air pollution and risk of childhood leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. Vol. 41(4): 267-274.
- Green J.D., Snyder C.A., LoBue J., Goldstein B.D., Albert R.E. (1981a). Acute and chronic dose/response effects of inhaled benzene on multipotential hematopoietic stem (CFU-S) and granulocyte/macrophage progenitor (GMCFU-C) cells in CD-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 58: 492-503.

- Green J.D., Snyder C.A., LoBue J., Goldstein B.D., Albert R.E. (1981b). Acute and chronic dose/response effect of benzene inhalation on the peripheral blood, bone marrow, and spleen cell of CD-1 male mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 59: 204-214.
- Green J.D., Leong B.K.J., Laskin S. (1978). Inhaled benzene fetotoxicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 46: 9-18.
- Greenland S., Salvan A., Wegman D.H., Hallock M.F., Smith T.J. (1994). A case-control study of cancer mortality at a transformer-assembly facility. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* Vol. 66(1): 49-54.
- Guénel P., Imbernon E., Chevalier A., Crinquand-Calastreng A., Goldberg M. (2002). Leukemia in relation to occupational exposures to benzene and other agents: a case-control study nested in a cohort of gas and electric utility workers. *Am. J. Ind. Med.* Vol. 42(2): 87-97.
- Gun R.T., Pratt N., Ryan P., Roder D. (2006). Update of mortality and cancer incidence in the Australian petroleum industry cohort. *Occup. Environ. Med.* Vol. 63(7): 476-81.
- Hajimiragha H., Ewers U., Brockhaus A., Boettger A. (1989). Levels of benzene and other volatile aromatic compounds in the blood of non-smokers and smokers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* Vol. 61: 513-518.
- Hamilton A. (1922). The growing menace of benzene (benzol) poisoning in American industry. *J. Am. Med. Assoc.* Vol. 78: 627-630.
- Harati B., Shahtaheri S.J., Karimi A., Azam K., Harati A., Ahmadi A., Rad M.A. (2017). Hematologic evaluation of painting hall workers in an automobile manufacturing company. *Shiraz E-Medical Journal.* Vol. 18(12): e57350.
- 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., Rothman N., Hoover R.N., Linet M.S., Yin S-N., Li G-L., Li C-Y. (1997). Benzene and the dose related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese Academy of Preventive Medicine-- National Cancer Institute Benzene Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* Vol. 89(14): 1065-71.
- Hayes R.B., Yin S., Rothman N., Dosemeci M., Li G., Travis L.T., Smith M.T., Linet M.S. (2000). Benzene and lymphohematopoietic malignancies in China. *J. Toxicol. Environ. Health A.* Vol. 61(5-6): 419-32.
- Hayes R.B., Songnian Y., Dosemeci M., Linet M. (2001). Benzene and lymphohematopoietic malignancies in humans. *Am. J. Ind. Med.* Vol. 40(2): 117-26.
- Healy L.N., Pluta L.J., James R.A., Janszen D.B., Torous D., French J.E., Recio L. (2001). Induction and time-dependent accumulation of micronuclei in peripheral blood of transgenic p53+/- mice, tg.AC (v-Ha-ras) and parental wild-type (C57BL/6 and FVB/N) mice exposed to benzene by inhalation. *Mutagenesis.* Vol. 16: 163-168.
- Heck J.E., Park A.S., Qiu J., Cockburn M., Ritz B. (2013). An exploratory study of ambient air toxics exposure in pregnancy and the risk of neuroblastoma in offspring. *Environ Res.* Vol. 127: 1-6.
- Heck J.E., Park A.S., Qiu J., Cockburn M., Ritz B. (2014). Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* Vol. 217(6): 662-8.
- Henderson R.F., Sabourin P.J., Bechtold W.E., Griffith W.C., Medinsky M.A., Birnbaum L.S., Lucier G.W. (1989). The effect of dose, dose rate, route of administration, and species on tissue and blood levels of benzene metabolites. *Environ. Health Perspect.* Vol. 82: 9-17.

- Houot J., Marquant F., Goujon S., Faure L., Honoré C., Roth M.H., Hémon D., Clavel J. (2015). Residential proximity to heavy-traffic roads, benzene exposure, and childhood leukemia-the geocap study, 2002-2007. *Am. J. Epidemiol.* Vol. 182(8): 685– 93.
- Hu J, Yu E, Liao Z. (2020). Changes in cognitive function and related brain regions in chronic benzene poisoning: a case report. *Annals of translational medicine.* Vol. 9(1): 81.
- Ibrahim K.S., Amer N.M., El-Dossuky E.A., Emara A.M., Abd El-Fattah M., Shahy E.M. (2014). Hematological effect of benzene exposure with emphasis of muconic acid as a biomarker. *Toxicol. Ind. Health.* Vol. 30(5): 467-474.
- INRS. 2019. Fiche toxicologique n°49. Benzène. 12 p.
- Janitz A.E., Campbell J.E., Magzamen S., Pate A., Stoner J.A., Peck, J.D. (2017). Benzene and childhood acute leukemia in Oklahoma. *Environmental Research.* Vol. 158: 167-173.
- Jarvholm B, Mellblom B, Norrman R, Nilsson R, Nordlinder R. (1997) Cancer incidence of workers in the Swedish petroleum industry. *Occup. Environ. Med.* 1997 ;54(9): 686-91.
- Jerina D.M., Daly J.W., Witkop B., Zaltzman-Nirenberg P., Udenfriend S. (1968). Role of arene oxide-oxepin system in the metabolism of aromatic substances. I. In vitro conversion of benzene oxide to a premercapturic acid and a dihydrodiol. *Arch. Biochem. Biophys.* Vol. 128:176-183.
- Kahn H, Muzyka V. 1973. The chronic effect of benzene on porphyrin metabolism. *Work Environ. Health* 10: 140-143.
- Katukam V., Kulakarni M., Syed R., Alharbi K., Naik J. (2012). Effect of benzene exposure on fertility of male workers employed in bulk drug industries. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* Vol. 16(6): 592-597.
- Keller K.A., Snyder C.A. (1986). Mice exposed in utero to low concentrations of benzene exhibit enduring changes in their colony forming hematopoietic cells. *Toxicology.* Vol.42: 171-181.
- Keller K.A., 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. *Fundam. Appl. Toxicol.* Vol. 10: 224-232.
- Kelsey K.T., Ross D., Traver R.D., Christiani D.C., Zuo Z.F., Spitz M.R., Wang M., Xu X., Lee B.K., Schwartz B.S., Wiencke J.K. (1997). Ethnic variation in the prevalence of a common HAD(P)H quinone oxidoreductase polymorphism and its implications for anticancer chemotherapy. *Br. J. Cancer.* Vol. 76: 852-854.
- Kenyon E.M., Seaton M.J., Himmelstein M.W., Asgharian B., Medinsky M.A. (1998). Influence of gender and acetone pretreatment on benzene metabolism in mice exposed by nose-only inhalation. *J. Toxicol. Environ. Health A.* Vol. 55(6): 421- 443.
- Kipen HM, Cody RP, Goldstein BD. 1989. Use of longitudinal analysis of peripheral blood counts to validate historical reconstructions of benzene exposure. *Environ. Health Perspect.* Vol.82: 199-206.
- Kirkland D., Kasper P., Martus H.J., Muller L., van Benthem J., Madia F., Corvi R. (2016). Updated recommended lists of genotoxic and nongenotoxic chemicals for assessment of the performance of new or improved genotoxicity tests. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* Vol. 795: 7–30.
- Kirkeleit J., Riise T., Bråtveit M., Moen B.E. (2006). Benzene exposure on a crude oil production vessel. *Ann. Occup. Hyg.* Vol. 50(2): 123–9.

- Kirkeleit J., Riise T., Bråtveit M., Moen B.E. (2008). Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control*. Vol. 19(1): 13–23.
- Knutsen J.S., Kerger B.D., Finley B., Paustenbach D.J. (2013a). A calibrated human PBPK model for benzene inhalation with urinary bladder and bone marrow compartments. *Risk Anal*. Vol. 33(7): 1237-1251.
- Knutsen J.S., Kerger B.D., Finley B., Paustenbach D.J. (2013b). Supporting information to "A calibrated human PBPK model for benzene inhalation with urinary bladder and bone marrow compartments. *Risk Anal*. Vol. 33(7): 1237-1251.
- Koh D-H., Chung E-K., Jang J-K., Lee H-E., Ryu H-W., Yoo K-M., Kim E-A., Kim K-S. (2014). Cancer incidence and mortality among temporary maintenance workers in a refinery/petrochemical complex in Korea. *Int. J. Occup. Environ. Health*. Vol. 20(2): 141–5.
- Kok PW, Ong CN. 1994. Blood and urinary benzene determined by headspace gas chromatography with photoionization detection: Application in biological monitoring of low-level nonoccupational exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66(3): 195-201.
- Kuna RA, Kapp RW. 1981. Embryotoxic/teratogenic potential of benzene vapor in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. Vol. 57: 1-7.
- Lagorio S., Tagesson C., Forastiere F., Iavarone I., Axelson O., Carere A. (1994). Exposure to benzene and urinary concentrations of 8- hydroxydeoxyguanosine, a biological marker of oxidative damage to DNA. *Occup. Environ. Med*. Vol. 51: 739- 743.
- Lan Q., Zhang L., Li G., Vermeulen R., Weinberg R.S., Dosemeci M., Rappaport S.M., Shen M., Alter B.P., Wu Y., Kopp W., Waidyanatha S., Rabkin C., Guo W., Chanok S., Hayes R.B., Linet M., Kin S., Yin S., Rothman N., Smith M.T. (2004) Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*. Vol. 306(5702): 1774-6.
- Lan Q., Zhang L., Hakim F., Shen M., Memon S., Li G., Vermeulen R., Smith M.T., Rappaport S.M., Hayes R., Linet M., Yin S., Rothman N., Rabkin C.S. (2005). Lymphocyte toxicity and T cell receptor excision circles in workers exposed to benzene. *Chem. Biol. Interact*. Vol. 153-154: 111-115.
- Lange A., Smolik R., Zatonski W., Glazman H. (1973). Leukocyte agglutinins in workers exposed to benzene, toluene and xylene. *Int. Arch. Arbeitsmed*. Vol. 31: 45-40.
- Lee E-H., Eum K.D., Cho S.I., Cheong H-K., Paek D.M. (2007). Acquired dyschromatopsia among petrochemical industry workers exposed to benzene. *Neurotoxicology*. Vol. 28(2): 356-363.
- Li G-L., Linet M.S., Hayes R.B., Yin S.N., Dosemeci M., Wang Y.Z., Chow W.H., Jiang Z.L., Wacholder S., Zhang W.U. (1994). Gender differences in hematopoietic and lymphoproliferative disorders and other cancer risks by major occupational group among workers exposed to benzene in China. *J. Occup. Med*. Vol. 36(8): 875-881.
- Li B., Li Y.Q., Yang L.J., Chen S.H., Yu W., Chen J.Y., Liu W.W. (2009). Decreased T-cell receptor excision DNA circles in peripheral blood mononuclear cells among benzene-exposed workers. *Int. J. Immunogenet*. Vol. 36(2): 107-111.
- Li G.L., Yin S.N., Watanabe T., Nakatsuka H., Kasahara M., Abe H., Ikeda M. (1986). Benzene-specific increase in leukocyte alkaline phosphatase activity in rats exposed to vapors of various organic solvents. *J. Toxicol. Environ. Health*. Vol. 19(4): 581-9.

- Li W., Schnatter A.R. (2018). Benzene risk assessment: does new evidence on myelodysplastic syndrome justify a new approach? *Critical Reviews in Toxicology*. Vol. 48 (6): 417-432.
- Lindstrom A.B., Yeowell-O'Connell K., Waidyanatha S., Golding B.T., Tornero-Velez R., Rappaport S.M. (1997). Measurement of benzene oxide in the blood of rats following administration of benzene. *Carcinogenesis* 18(8): 1637-1641.
- Linnet M.S., Yin S.-N., Gilbert E.S., Dores G.M., Hayes R.B., Vermeulen R., Tian H.-Y., Lan Q., Portengen L., Ji B.-T., Li G.-L., Rothman N. (2015). A retrospective cohort study of cause-specific mortality and incidence of hematopoietic malignancies in Chinese benzene-exposed workers. *International Journal of Cancer*. Vol. 137(9): 2184-97.
- Linnet M.S., Gilbert E.S., Vermeulen R., Dores G.M., Yin S.-N., Portengen L., Hayes R.B., Ji B.-T., Lan Q., Li G.-L., Rothman N. (2019). Benzene Exposure Response and Risk of Myeloid Neoplasms in Chinese Workers: A Multicenter Case–Cohort Study. *J. Natl. Cancer Inst.* Vol. 111(5): 143.
- Linnet M.S., Gilbert E.S., Vermeulen R., Dores G.M., Yin S.-N., Portengen L., Hayes R.B., Ji B.-T., Lan Q., Li G.-L., Rothman N. (2020). Benzene exposure-response and risk of lymphoid neoplasms in Chinese workers: A multicenter case-cohort study. *Am. J. Ind. Med.* Vol. 63: 741–754.
- Luke C.A., Tice R.R., Drew R.T. (1988a). The effect of exposure regimen and duration on benzene-induced bone-marrow damage in mice: I. Sex comparison in DBA/2 mice. *Mutat. Res.* Vol.203: 251-271.
- Luke C.A., Tice R.R., Drew R.T. (1988b). The effect of exposure regimen and duration on benzene-induced bone marrow damage in mice: II. Strain comparisons involving B6C3F1, C57BL/6 and DBA/2 male mice. *Mutat. Res.* Vol. 203: 273-295.
- Lynge E., Andersen A., Nilsson R., Barlow L., Pukkala E., Nordlinder R., Boffetta P., Grandjean P., Heikkila P., Horte L.G., Jakobsson R., Lundberg I., Moen B., Partanen T., Riise T. (1997). Risk of cancer and exposure to gasoline vapors. *Am. J. Epidemiol.* Vol. 145(5): 449–58.
- Maltoni C., Cotti G., Valgimigli L., Mandrioli A. (1982a). Hepatocarcinomas in Sprague-Dawley rats following exposure to benzene by inhalation: First experimental demonstration. *Med. Lav.* Vol.4: 446-450.
- Maltoni C., Cotti G., Valgimigli L., Mandrioli A. (1982b). Zymbal gland carcinomas in rats following exposure to benzene by inhalation. *Am. J. Ind. Med.* Vol. 3: 11-16.
- Maltoni C., Conti B., Cotti G. (1983). Benzene: a multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am. J. Ind. Med.* Vol.4(5): 589-630.
- Manning C.C., Schlosser P.M., Tran H.T. (2010). A multicompartiment liver-based pharmacokinetic model for benzene and its metabolites in mice. *Bull. Math. Biol.* Vol. 72(3): 507-40.
- Martins P.C., Valente J., Papoila A.L., Caires I., Araujo-Martins J., Matae P., Lopes M., Torres S., Rosado-Pinto J., Borrego C., Annesi-Maesano I. et Neuparth N. (2012). Airways changes related to air pollution exposure in wheezing children. *European Respiratory Journal*. Vol. 39(2): 246-53.
- Medinsky M.A., Sabourin P.J., Lucier G., Birnbaum L.S., Henderson R.F. (1989a). A physiological model for simulation of benzene metabolism by rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 99: 193-206.

- Medinsky M.A., Sabourin P.J., Henderson R.F., Lucier G., Birnbaum L.S. (1989b). Differences in the pathways for metabolism of benzene in rats and mice simulated by a physiological model. *Environ. Health Perspect.* Vol. 82: 43-49.
- Medinsky M.A., Sabourin P.J., Lucier G., Birnbaum L.S., Henderson R.F. (1989c). A toxicokinetic model for simulation of benzene metabolism. *Exp. Pathol.* Vol. 37: 150-154.
- Meyne J., Legator M.S. (1980). Sex-related differences in cytogenetic effects of benzene in the bone marrow of Swiss mice. *Environ. Mutagen.* Vol. 2(1):43-50
- Michon S. (1965). Disturbances of menstruation in women working in an atmosphere polluted with aromatic hydrocarbons. *Pol. Tyg. Lek.* Vol. 20:1648-1649. (Polish)
- Midzenski M.A., McDiarmid M.A., Rothman N., Kolodner K. (1992). Acute high dose exposure to benzene in shipyard workers. *Am. J. Ind. Med.* Vol. 22: 553-5.
- Mukhametova I.M., Vozovaya M.A. (1972). Reproductive power and the incidence of gynecological affections in female workers exposed to the combined effect of benzene and chlorinated hydrocarbons. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* Vol. 16: 6-9. (Russian) 65.
- Mullin A.H., Rando R., Esmundo F., Mullin D.A. (1995). Inhalation of benzene leads to an increase in the mutant frequencies of a lacI transgene in lung and spleen tissues of mice. *Mutat Res.* Vol. 327: 121–129.
- Mullin A.H., Nataraj D., Ren J.J., Mullin D.A. (1998). Inhaled benzene increases the frequency and length of lacI deletion mutations in lung tissues of mice. *Carcinogenesis.* Vol. 19: 1723–1733.
- Murray F.J., John J.A., Rampy L.W., Kuna R.A., Schwetz B.A. (1979). Embryotoxicity of inhaled benzene in mice and rabbits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* Vol. 40: 993-998.
- Nahum L.H., Hoff H.E. (1934). The mechanism of sudden death in experimental acute benzol poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Vol. 50: 336-345.
- Nebert D.W., Roe A.L., Vandale S.E., Bingham E., Oakley G.G. (2002). NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) polymorphism, exposure to benzene, and predisposition to disease: A huGE review. *Genet. Med.* Vol. 4(2): 62- 70.
- Neun D.J., Penn A., Snyder C.A. (1992). Evidence for strain-specific differences in benzene toxicity as a function of host target cell susceptibility. *Arch. Toxicol.* Vol. 66(1): 11-17.
- Nilsson R.I., Nordlinder R., Horte L.G., Jarvholm B. (1998). Leukaemia, lymphoma, and multiple myeloma. *Occup. Environ. Med.* Vol. 55(8): 517–521.
- Nomiyama K., Nomiyama H. (1974). Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man: Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int. Arch. Arbeitsmed.* Vol. 32: 75-83.
- North C.M., Rooseboom M., Kocabas N.A., Schnatter A.R., Faulhammer F., Williams S.D. (2020). Modes of action considerations in threshold expectations for health effects of benzene. *Toxicology Letters.* Vol. 334: 78-86.
- North C.M., Schnatter A.R., Rooseboom M., Kocabas N.A., Dalzell A., Williams S.D. (2021). Key event-informed risk models for benzene-induced acute myeloid leukaemia. *Toxicology Letters.* Vol. 340: 141-152.
- NTP. (2019). TOXNET Database. <https://toxnet.nlm.nih.gov/>.
- OEHHA. (2005). Benzene. Appendix B: B69-76. Air toxic Hot Spots Program, Risk Assessment Guidelines. Part II Technical support Document for describing Available cancer potency factors. (OEHHA, Californie). 662p.

- OEHHA. (2014). Benzene Reference Exposure Levels Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels Appendix D1.
- OMS. (2000). Chapter 5.2: Benzene. Air Quality Guideline for Europe. (OMS, Copenhagen). 18p.
- OQAI. (2006). Campagne nationale Logements. Etat de la qualité de l'air dans les logements français. Rapport final. 165 p.
- OQAI. (2016). Base de référence nationale sur la qualité de l'air intérieur et le confort des occupants de bâtiments performants en énergie. Deuxième état descriptif de la qualité de l'air intérieur et du confort de bâtiments d'habitation performants en énergie. Rapport CSTB-OQAI/2016-010. 100 p.
- OQAI. (2019). Base de référence nationale sur la qualité de l'air intérieur et le confort des occupants de bâtiments performants en énergie : OQAI-BPE. Deuxième état descriptif de la qualité de l'air intérieur et du confort de bâtiments d'habitation performants en énergie. Rapport CSTB-OQAI/2016-010. 100 p.
- OQAI. (2023). Qualité de l'air intérieur dans les établissements sanitaires et médicosociaux. Rapport final. 96 p.
- Ott M.G., Townsend J.C., Fishbein W.A., Langner R.A. (1978). Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. Arch. Environ. Health. Vol. 33(1): 3-10.
- Paci E., Buiatti E., Costantini A.S., Miligi L., Pucci N., Scarpelli A., Petrioli G., Simonato L., Winkelmann R., 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. Vol. 15(5): 313-8.
- Paustenbach D.J., Price P.S., Ollison W., Blank C., Jernigan J.D., Bass R.D., Peterson H.D. (1992). Reevaluation of benzene exposure for the Pliofilm (rubberworker) cohort (1936-1976). J. Toxicol. Environ. Health. Vol. 36(3): 177-231.
- Paustenbach D.J., Bass R.D., Price P. (1993). Benzene toxicity and risk assessment, 1972-1992: implications for future regulation. Environ. Health Perspect. Vol. 101 (6): 177-200.
- Paxton M.B., Chinchilli V.M., Brett S.M., Rodricks J.V. (1994a). Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort: I. Mortality update and exposure distribution. Risk Anal. Vol. 14(2): 147-54.
- Paxton M.B., Chinchilli V.M., Brett S.M., Rodricks J.V. (1994b). Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort. II. Risk estimates. Risk Anal. Vol. 14(2): 155-61. "
- Pekari K., Vainiotalo S., Heikkilä P., Palotie A., Luotamo M., Riihimäki V. (1992). Biological monitoring of occupational exposure to low levels of benzene. Scand J. Work Environ. Health. Vol. 18(5): 317-322.
- Plappert U, Barthel E, Raddatz K, Seidel HJ. (1994). Early effects of benzene exposure in mice. Hematological versus genotoxic effects. Arch. Toxicol. Vol.68: 284-290.
- Qu Q., Shore R., Li G., Jin X., Chen L.C., Cohen B., Melikian A.A., Eastmon D., Rappaport S.M., Yin S., Li H., Waidyanatha S., Li Y., Mu R., Zhang X., Li K. (2002). Hematological changes among Chinese workers with a broad range of benzene exposures. Am. J. Ind. Med. Vol. 42(4): 275-285.
- Qu Q., Shore R., Li G., Jin X., Chen L.C., Cohen B., Melikian A.A., Eastmon D., Rappaport S.M., Li H., Rupa D., Waidyanatha S., Yin S., Yan H., Meng M., Winnik W., Kwok E.S.C., Li Y., Mu R., Xu B., Zhang X., Li K. (2003). Validation and evaluation of biomarkers in workers

- exposed to benzene in China. Boston, MA: Health Effects Institute, 1-84. Research number 115.
- Raaschou-Nielsen O., Hertel O., Thomsen B.L., Olsen J.H. (2001). Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am. J. Epidemiol.* Vol. 153(5): 433–43.
- Rana I., Dahlberg S., Steinmaus C., Zhang L. (2021) Benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of human studies. *The Lancet Planetary Health.* Vol. 5: 633-643.
- Rappaport S.M., Waidyanatha S., Qu Q., Shore R., Jin X., Cohen B., Chen L.C., Melikian A.A., Li G., Yin S., Yan H., Xu B., Mu R., Li Y., Zhang X., Li K. (2002a). Albumin adducts of benzene oxide and 1,4- benzoquinone as measures of human benzene metabolism. *Cancer Res.* Vol. 62(5): 1330-1337.
- Rappaport S.M., Yeowell-O'Connor K., Smith M.T., Dosemeci M., Hayes R.B., Zhang L., Li G., Yin S., Rothman N. (2002b). Non-linear production of benzene oxide– albumin adducts with human exposure to benzene. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* Vol. 778(1-2): 367-374.
- Richardson D.B. (2008). Temporal variation in the association between benzene and leukemia mortality. *Environ. Health Perspect.* Vol. 116(3):370-4.
- Rinsky R., Hornung R., Silver S., Tseng C. (2002). Benzene exposure and hematopoietic mortality: A long-term epidemiologic risk assessment. *American Journal of Industrial Medicine.* Vol. 42(6): 474-480.
- Rinsky R.A., Smith A.B., Hornung R., Filloon T.G., Young R.J., Okun A.H., Landrigan P.J. (1987). Benzene and leukemia. *New England Journal of Medicine.* Vol. 316(17): 1044-1050.
- Rinsky R.A., Young R.J., Smith A.B. (1981). Leukemia in benzene workers. *American Journal of Industrial Medicine.* Vol. 2(3): 217-245.
- RIVM (2001) Rijksinstituut Voor Volksgezondheid En Milieu National Institute of Public Health and the Environment. RIVM Report 711701025.
- Robinson S.N., Shah R., Wong B.A., Wong V.A., Farris G.M. (1997). Immunotoxicological effects of benzene inhalation in male Sprague-Dawley rats. *Toxicology.* Vol. 119(3): 227-237.
- Rosenthal G.J., Snyder C.A. (1987). Inhaled benzene reduces aspects of cell-mediated tumor surveillance in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 88: 35-43.
- Rosenthal G.J., Snyder C.A. (1985). Modulation of the immune response to *Listeria monocytogenes* by benzene inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 80: 502-510.
- Ross D. (2000). The role of metabolism and specific metabolites in benzene-induced toxicity: Evidence and issues. *J. Toxicol. Environ. Health A.* Vol. 61(5-6): 357-372.
- Rothman N., Smith M.T., Hayes R.B., Traver R.D., Hoener B-A., Campleman S., Li G-H., Dosemeci M., Linet M., Zhang L., Xi L., Wacholder S., Lu W., Meyer K.B., Titenko-Holland N., Stewart J.T., Yin S., Ross D. (1997). Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQ01 609C-T mutation and rapid fractional excretion of chlozoxazone. *Cancer Res.* Vol. 57(14): 2839-2842.
- Rothman N., Li G.L., Dosemeci M., Bechtold W.E., Marti G.E., Wang Y.Z., Linet M., Xi L.Q., Lu W., Smith M.T., Titenko-Holland, N. (1996). Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *American journal of industrial medicine.* Vol. 29(3): 236-246.

- Rozen M.G., Snyder C.A., Albert R.E. (1984). Depressions in B- and T-lymphocyte mitogen-induced blastogenesis in mice exposed to low concentrations of benzene. *Toxicology letters*. Vol. 20(3): 343-349.
- Rushton L., 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.* Vol. 54(3): 152-66.
- Rushton L., Schnatter A.R., Tang G., Glass D.C. (2014). Acute myeloid and chronic lymphoid leukaemias and exposure to low-level benzene among petroleum workers. *British Journal of Cancer*. Vol. 110(3): 783-7.
- Sabourin P.J., Bechtold W.E., Birnbaum L.S., et al. (1988). Differences in the metabolism and disposition of inhaled [<sup>3</sup>H]benzene by F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 94: 128-140.
- Schnatter A.R., Nicolich M.J., Bird M.G. (1996). Determination of leukemogenic benzene exposure concentrations: Refined analyses of the Pliofilm cohort. *Risk Anal.* Vol. 16(6): 833-840.
- Schnatter A.R., Glass D.C., Tang G., Irons R.D., Rushton L. (2012). Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. Vol. 104(22): 1724-1737.
- Schnatter A.R., Kerzic P.J., Zhou Y., Chen M., Nicolich M.J., Lavelle K., Armstrong T.W., Bird M.G., Lin L., Fu H. (2010). Peripheral blood effects in benzene-exposed workers. *Chemico-Biological Interactions*. Vol. 184(1-2): 174-181.
- Schnatter, A.R., Rooseboom, M., Kocabas, N.A., North, C.M., Dalzell, A., Twisk, J., Faulhammer, F., Rushton, E., Boogaard, P.J. et Ostapenkaite, V. (2020) Derivation of an occupational exposure limit for benzene using epidemiological study quality assessment tools. *Toxicology Letters*. Vol.334: 117-144.
- Scholten B., Portengen L., Pronk A., Stierum R., Downward G.S., Vlaanderen J., Vermeulen R. (2022). Estimation of the exposure-Response relation between benzene and acute myeloïde leukemia by combining epidemiologic, human biomarker, and animal data. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* Vol. 31(4): 751-757
- Seidel H.J., Beyvers G., Pape M., Barthel E. (1989). The influence of benzene on the erythroid cell system in mice. *Exp. Hematol.* Vol. 17: 760-764.
- Shrestha A., Ritz B., Wilhelm M., Qiu J., Cockburn M., Heck J.E. (2014). Prenatal exposure to air toxics and risk of Wilms' tumor in 0- to 5-year-old children. *J. Occup. Environ. Med.* Vol. 56(6): 573-8
- Silver S.R., Rinsky R.A., Cooper S.P., Hornung R.W., Lai D. (2002). Effect of follow-up time on risk estimates: a longitudinal examination of the relative risks of leukemia and multiple myeloma in a rubber hydrochloride cohort. *Am. J. Ind. Med.* Vol. 42(6): 481-9.
- Sinclair G.C., Gray C.N., Sherwood R.J. (1999). Structure and validation of a pharmacokinetic model for benzene. *Am. Ind. Hyg. Assoc J.* Vol. 60(2): 249-258.
- Smith MT. (1996a). The mechanism of benzene-induced leukemia: a hypothesis and speculations on the causes of leukemia. *Environ. Health Perspect.* Vol.104 Suppl 6(Suppl 6): 1219-25.
- Smith MT. (1996b) Overview of benzene-induced aplastic anaemia. *Eur. J. Haematol. Suppl.* Vol. 60: 107-10.

- Smith M.T., Zhang L. (1998). Biomarkers of leukemia risk: benzene as a model. *Environ. Health Perspect.* Vol. 106(4): 937-46.
- Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S., Pozzani U.C., Strigel J.A. (1962). Range-finding toxicity data: List VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* Vol. 23: 95-107.
- Snyder C.A., Goldstein B.D., Sellakumar A. (1978). Hematotoxicity of inhaled benzene to Sprague-Dawley rats and AKR mice at 300 ppm. *J. Toxicol. Environ. Health.* Vol. 4: 605-618.
- Snyder C.A., Goldstein B.D., Sellakumar A.R., Bromberg I., Laskin S., 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.* Vol. 54: 323-331.
- Snyder C.A., Goldstein B.D., Sellakumar A.R. (1984). Evidence for hematotoxicity and tumorigenesis in rats exposed to 100 ppm benzene. *Am. J. Ind. Med.* Vol. 5: 429-434.
- Snyder C.A., Sellakumar A.R., James D.J., Albert R.E. (1988). The carcinogenicity of discontinuous inhaled benzene exposures in CD-1 and C57BL/6 mice. *Arch. Toxicol.* Vol. 62: 331-335.
- Snyder R., Chepiga T., Yang C.S., Thomas H., Platt K., Oesch F. (1993). Benzene metabolism by reconstituted cytochromes P450, 2B1, and 2E1 and its modulation by cytochrome b5, microsomal epoxide hydrolase, and glutathione transferases: Evidence for an important role of microsomal epoxide hydrolase in the formation of hydroquinone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Vol. 122(2): 172-181.
- Songnian Y., Quilan L., Yuxiang L. (1982). Significance of leukocyte alkaline phosphates in the diagnosis of chronic benzene poisoning. *Regul Toxicol Pharmacol.* Vol. 2: 209-212.
- Sorahan T., Kinlen L.J., Doll R. (2005). Cancer risks in a historical UK cohort of benzene exposed workers. *Occup. Environ. Med.* Vol. 62(4): 231-236.
- SPF. (2020). *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018.* 52 p.
- Srbova J., Teisinger J., Skramovsky S. (1950). Absorption and elimination of inhaled benzene in man. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* Vol. 2: 1-8.
- Stark A.A., Rastetter W.H. (1996). Structure-activity relationships in the mutagenicity and cytotoxicity of putative metabolites and related analogs of benzene derived from the valence tautomers benzene oxide and oxepin. *Environ. Mol. Mutagen.* Vol. 28: 284-293.
- Steinsvåg K., Bråtveit M., Moen B.E. (2007). Exposure to carcinogens for defined job categories in Norway's offshore petroleum industry, 1970 to 2005. *Occup. Environ. Med.* Vol. 64(4): 250-8
- Stenehjem J.S., Kjærheim K., Rabanal K.S., Grimsrud T.K. (2014). Cancer incidence among 41,000 offshore oil industry workers. *Occup. Med (Lond)*, 64(7): 539-45
- Stenehjem J.S., Kjærheim K., Bråtveit M., Samuelsen S.O., Barone-Adesi F., Rothman N., Lan Q., Grimsrud T.K. (2015). Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25 000 offshore oil industry workers. *Br. J. Cancer.* Vol. 112(9): 1603-12.
- Stillman WS, Varella-Garcia M, Gruntmeir JJ, Irons RD. (1997) The benzene metabolite, hydroquinone, induces dose-dependent hypoploidy in a human cell line. *Leukemia.* Vol.11(9): 1540-5.

- Stucker I., Mandereau L., Aubert-Berleur M.P. Déplan F., Paris A., Richard A., Hémon D. (1994). Occupational paternal exposure to benzene and risk of spontaneous abortion. *Occup. Environ. Med.* Vol. 51: 475-478.
- Sun J.D., Medinsky M.A., Birnbaum L.S. Lucier G., Henderson R.F. (1990). Benzene hemoglobin adducts in mice and rats: Characterization of formation and physiological modeling. *Fundam. Appl. Toxicol.* Vol. 15: 468-475.
- Sun W., Gong Z., Li X. (1992). Effect of low benzene exposure on neurobehavioral function, AChE in blood and brain and bone marrow picture in mice. *Biomed. Environ. Sci.* Vol. 5(4): 349-354.
- Symanski E., Tee Lewis P.G., Chen T.Y., Chan W., Lai D., Ma X. (2016). Air toxics and early childhood acute lymphocytic leukemia in Texas, a population based case control study. *Environ. Health.* Vol.15(1): 70.
- Tatrai E., Rodics K., Ungvary G. (1980a). Embryotoxic effects of simultaneously applied exposure of benzene and toluene. *Folia Morphol. (Praha).* Vol.28: 286-289.
- Tatrai E., Ungvary G.Y., Hudak A., Rodics K., Lorincz M ;, Barcza G. (1980b). Concentration dependence of the embryotoxic effects of benzene inhalation in CFY rats. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* Vol. 24: 363-371.
- Tice R.R., Luke C.A., Drew R.T. (1989). Effect of exposure route, regimen, and duration on benzene-induced genotoxic and cytotoxic bone marrow damage in mice. *Environ Health Perspect.* Vol. 82: 65–74.
- Toft K., Olofsson T., Tunek A., Berlin M. (1982). Toxic effects on mouse bone marrow caused by inhalation of benzene. *Arch. Toxicol.* Vol. 51: 295-302.
- Travis C.C., Quillen J.L., Arms A.D. (1990). Pharmacokinetics of benzene. *Toxicol Appl Pharmacol.* Vol. 102: 400-420.
- Travis C.C., Bowers J.C. (1989). Protein binding of benzene under ambient exposure conditions. *Toxicol. Ind. Health.* Vol. 5(6): 1017-1024.
- Tsai S.P., Wen C.P., Weiss N.S., Wong O., McClellan W.A., Gibson R.L. (1983). Retrospective mortality and medical surveillance studies of workers in benzene areas of refineries. *J. Occup. Med.* Vol. 25(9): 685-92.
- Tsai S.P., Fox E.E., Ransdell J.D., Wendt J.K., Waddell L.C., Donnelly R.P. (2004). A hematology surveillance study of petrochemical workers exposed to benzene. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* Vol. 40: 67-73.
- Ungvary G., Tatrai E. (1985). On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch. Toxicol. Suppl.* Vol. 8: 425-430.
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (2003) Integrated Risk Information System: Benzene (CASRN 71-43-2). (US EPA, Washington).
- Uzma N., Khaja Mohinuddin Salar B.M., Santhosh Kumar B., Aziz N., Anthony David M., Devender Reddy V. (2008). Impact of organic solvents and environmental pollutants on the physiological function in petrol filling workers. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* Vol. 5(3): 139-46.
- Van Sittert N.J., Boogaard P.J., Beulink G.D. (1993). Application of the urinary S-phenylmercapturic acid test as a biomarker for low levels of exposure to benzene in industry. *Br. J. Ind. Med.* Vol. 50(5): 460-469.

- Vara P., Kinnunen O. (1946). Benzene toxicity as a gynecologic problem. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* Vol. 26: 433-452.
- Vermeulen R., Portengen L., Li G., Gilbert E.S., Dores G.M., Ji B-T., Hayes R., Yin S., Rithman N., Linet M.S., Lan Q. (2022) Benzene exposure and risk of benzene poisoning in Chinese workers. *Occup. Environ. Med.* Vol.79(9): 610-617.
- Villeneuve P.J., Jerrett M., Brenner D., Su J., Chen H., McLaughlin J.R. (2014). A case-control study of long-term exposure to ambient volatile organic compounds and lung cancer in Toronto, Ontario, Canada. *Am. J. Epidemiol.* Vol.179(4): 443-51.
- Vinceti, M., Rothman, K.J., Crespi, C.M., Sterni, A., Cherubini, A., Guerra, L., Maffei, G., Ferretti, E., Fabbi, S., Teggi, S. (2012). Leukemia risk in children exposed to benzene and PM10 from vehicular traffic: a case-control study in an Italian population. *European Journal of Epidemiology.* Vol. 27(10): 781-790.
- Wan W., Peters S., Portengen L., Olsson A., Schüz J., Ahrens W, Schejbalova M., Boffetta P., Behrens T., Brüning T., Kendzia B., Consonni D., Demers P.A., Fabiánová E., Fernández-Tardón G., Field J.K., Forastiere F., Foretova L., Guénel P., Gustavsson P., Jöckel K-H., Karrasch S., Landi M.T., Lissowska J., Barul C., Mates D., McLaughlin J.R., Merletti F., Migliore E., Richiardi L., Pándics T., Pohlmann H., Siemiatycki J., Świątkowska B., Wichmann H-E., Zaridze D., Ge C., Straif K., Kromhout H., Vermeulen R. 2024. Occupational Benzene Exposure and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis of 14 Case-Control Studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol. 209(2): 185-196.
- Wang T., Zhang J., Zou D., Chen Y. (2016). Sudden Death Due to Cerebral Leukemic Hemorrhage in a 32-Year-Old Woman Who Had a Short-Term Benzene Exposure History. *Am J. Forensic Med. Pathol.* Vol. 37(2): 60-3.
- Ward C.O., Kuna R.A., Snyder N.K., Alsaker R.D., Coate W.B., Craig P.H. (1985). Subchronic inhalation toxicity of benzene in rats and mice. *Am. J. Ind. Med.* Vol. 7: 457-473.
- Warden H., Richardson H., Richardson L., Siemiatycki J., Ho V. (2018). Associations between occupational exposure to benzene, toluene and xylene and risk of lung cancer in Montréal. *Occup. Environ. Med.* Vol.75(10): 696-702.
- Wells M.S., Nerland D.E. (1991). Hematotoxicity and concentration-dependent conjugation of phenol in mice following inhalation exposure to benzene. *Toxicol. Lett.* Vol. 56(1-2): 159-166.
- Whysner J., Reddy M.V., Ross P.M., Mohan M., Lax E.A. (2004). Genotoxicity of benzene and its metabolites. *Mutat. Res.* Vol. 566: 99-130.
- William W.A., Ramanujam V.M.S., Ward J.B., Legator M.S. (1991). Chromosome aberrations in lymphocytes of mice after sub-acute low-level inhalation exposure to benzene. *Mutation Research/Genetic Toxicology.* Vol.260(2): 219-224.
- Winek C.L., Collom W.D., Wecht C.H. (1967). Fatal benzene exposure by glue sniffing. *Lancet* (March 25): 683.
- Winek C.L., Collom W.D. (1971). Benzene and toluene fatalities. *J. Occup. Med.* Vol. 13: 259-261.
- Wong O. (1987). An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene: II. Dose response analyses. *Br. J. Ind. Med.* Vol. 44: 382-395.
- Wong O., Trent L., Harris F. (1999). Nested case-control study of leukaemia, multiple myeloma, and kidney cancer in a cohort of petroleum workers exposed to gasoline. *Occup. Environ. Med.* Vol. 56(4): 217-21.

Wong O., Raabe G.K. (1995) Cell-type-specific leukemia analyses in a combined cohort of more than 208,000 petroleum workers in the United States and the United Kingdom, 1937-1989. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* Vol. 21(2): 307-21.

Xia Z-L., Jin X.P., Lu P.L., Gu X.Q., LaPorte R.E., Tajima N. (1995). Ascertainment corrected prevalence rate (ACPR) of leukopenia in workers exposed to benzene in small-scale industries calculated with capture-recapture methods. *Biomed. Environ. Sci.* Vol. 8: 30-34.

Yin S.N., Li G.L., Hu Y.T., Zhang X.M., Jin C., Inoue O., Seiji K., Kasahara M., Nakatsuka H., Ikeda M. (1987). Symptoms and signs of workers exposed to benzene, toluene or the combination. *Ind. Health.* Vol. 25: 113-130.

Yokely K., Tran H.T., Pekari K., Rappaport S., Riihimaki V., Rothman N., Waidyanatha S., Schlosser P. M. (2006). Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling of Benzene in Humans: A Bayesian Approach. *Risk analysis.* Vol. 26(4): 925-943.

Yuan J.M., Butler L.M., Gao Y.T., Murphy S.E., Carmella S.G., Wang R., Nelson H.H., Hecht S.S. (2014). Urinary metabolites of a polycyclic aromatic hydrocarbon and volatile organic compounds in relation to lung cancer development in lifelong never smokers in the Shanghai Cohort Study. *Carcinogenesis.* Vol. 35(2): 339-45.

Zhang G., Ji B., Li Y., Zheng G., Ye L., Hao Y., Ren J., Zhou L., Xu X., Zhu Y., Xia Z. (2016). Benchmark Doses Based on Abnormality of WBC or Micronucleus Frequency in Benzene-Exposed Chinese Workers. *Journal of Occupational & Environmental Medicine.* Vol. 58(2): e39-44.

## 11.2 Normes

AFNOR. 2003. *NF X 50-110 Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise.* AFNOR (indice de classement X 50-110).

## 11.3 Législation et réglementation

Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission. JOUE du 30 décembre 2006 (L 396).

Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. JOUE du 31 décembre 2008 (L 353/1).

---

# ANNEXES

---

## Annexe 1 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Page	Description de la modification
26/01/24		Première version du rapport

## Annexe 2 : Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données Pubmed et Scopus entre 2013 et 2023. L'année 2013 a été retenue comme année plancher car elle correspond à la date de fin des requêtes bibliographiques effectuées dans le cadre de l'expertise Anses de 2014 visant à proposer une VTR cancérigène pour le benzène. Les requêtes bibliographiques sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Moteurs de recherche	Date de la dernière recherche	Requête	Nombre de référence identifié (sans doublon)	Remarques
Pubmed	Novembre 2020 + novembre 2023	"benzene"[Title] AND ("exposure"[Title/Abstract] OR "exposure"[Title/Abstract] OR "inhal*"[Title/Abstract] OR "stud*"[Title/Abstract] OR "long-term"[Title/Abstract] OR "acute"[Title/Abstract] OR "chronic"[Title/Abstract] OR "effect*"[Title/Abstract] OR "sensitive"[Title/Abstract] OR "health"[Title/Abstract] OR "mortality"[Title/Abstract] OR "disease"[Title/Abstract] OR "toxic*"[Title/Abstract]) AND ("men"[Title/Abstract] OR "human"[Title/Abstract] OR "occupation"[Title/Abstract] OR "worker"[Title/Abstract] OR "animal"[Title/Abstract] OR "mice"[Title/Abstract] OR "rat"[Title/Abstract] OR "guinea pig"[Title/Abstract] OR "rabbit"[Title/Abstract]) AND 2012/12/31:3000/12/31[Date - Publication] AND "English"	397	La requête a été effectuée une première fois en novembre 2020, puis en novembre 2023.
Scopus	Novembre 2020 + novembre 2023	TITLE ( benzene ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( exposure ) OR TITLE-ABS-KEY ( inhal* ) OR TITLE-ABS-KEY ( stud* ) OR TITLE-ABS-KEY ( long-term ) OR TITLE-ABS-KEY ( acute ) OR TITLE-ABS-KEY ( chronic ) OR TITLE-ABS-KEY ( subchronic ) OR TITLE-ABS-KEY ( effect* ) OR TITLE-ABS-KEY ( sensitivity ) OR TITLE-ABS-KEY ( health ) OR TITLE-ABS-KEY ( mortality ) OR TITLE-ABS-KEY ( susceptibility ) OR TITLE-ABS-KEY ( toxic* ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( man ) OR TITLE-ABS-KEY ( human ) OR TITLE-ABS-	1077	La requête a été effectuée une première fois en novembre 2020, puis en novembre 2023.

		KEY ( occupation* ) OR TITLE-ABS-KEY ( workers ) OR TITLE-ABS-KEY ( animal ) OR TITLE-ABS-KEY ( mice ) OR TITLE-ABS-KEY ( rat ) OR TITLE-ABS-KEY ( guinea AND pig ) OR TITLE-ABS-KEY ( rabbit ) ) AND ( PUBYEAR > 2012 ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) )		
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Les publications d'intérêt ont été identifiées sur la base du titre et du résumé. Les publications ont été sélectionnées pour inclusion dans les étapes suivantes après examen du texte intégral. Seules les références publiées en anglais ou en français ont été considérées.

## Annexe 3 : Comparaison des modèles PBPK du benzène (d'après ATSDR 2007 et 2015)

Référence	Espèce	Voies	Compartiments	Métabolisme	Excretion	Commentaires
Bois <i>et al.</i> 1991	Rat	Inhalation Ingestion	Sg, MO, TA, Foie, Poumons, RP, LP	<b>Foie, MO :</b> BZ>BO(c) BO>BG (c) BO>PF (f) BO>GSH (c) BG>DI (c) PH>HQ (c) PH>CA (c) <b>MO, Poumons, TGI :</b> PH>PHCO (c)	Ex. : BZ Ur. : PH	Simule le métabolisme dans la MO et la conjugaison phénolique
Bois <i>et al.</i> 1996	Homme	Inhalation	Sg, MO, TA, Poumons, Foie, RP, LP	<b>MO, foie :</b> BZ>M <sub>tot</sub> (c) Foie : PHX <sub>end</sub> >PH(z)	EX. : BZ Ur. : M <sub>tot</sub> , PH	Simule le métabolisme dans la MO et la production endogène de métabolites phénoliques.
Brown <i>et al.</i> 1998	Homme (dans les 2 sexes)	Inhalation	Sg., TA, Foie, Poumons, RP, LP	<b>Foie :</b> BZ>M <sub>tot</sub> (f)	Ex. : BZ	Prise en compte hommes et femmes
Cole <i>et al.</i> 2001	Souris	Inhalation Ingestion	Sg., TA, Foie, Poumons, RP, LP	<b>Foie :</b> BZ>BO (c)	Ex. : BZ	Métabolisme hépatique total

Référence	Espèce	Voies	Compartiments	Métabolisme	Excretion	Commentaires
				BO>PH (f) BO>PMA (f) BO>MA (f) PH>HQ (c) PH>PHCO (c) PH>CA (c) CA>THB (c) HQ>HQCO (c)	Ur. : CA, MA, PHCO, PMA, HQCO, THB	
Fisher <i>et al.</i> 1997	Homme	Inhalation	TA, Poumons, Foie, RP, LP, lait maternel	<b>Foie :</b> BZ>Mtot (c)	Ex. : BZ Lait maternel : BZ	Simule le transfert du benzène vers le lait maternel.
Medinsky <i>et al.</i> 1989a, 1989b, 1989c	Homme, souris, rat	Inhalation Ingestion	TA, Foie, Poumons, RP, LP	<b>Foie :</b> BZ>BO(c) BO>PHCO (c) BO>PMA (c) BO>HQCO (c) BO>MA (c)	Ex. : BZ	Métabolisme hépatique total
Sinclair <i>et al.</i> 1990	Homme	Inhalation Ingestion Absorption cutanée	Sg., MO, Foie, Poumons, Muscles, RP	<b>MO, foie :</b> BZ>Mtot (c)	Ex. : BZ Ur. : M <sub>tot</sub> , PH	Simule l'absorption cutanée

Référence	Espèce	Voies	Compartiments	Métabolisme	Excretion	Commentaires
Sun <i>et al.</i> 1990	Souris, rat	Inhalation Ingestion	Sg., TA, Foie, Poumons, hématies, RP, LP	<b>Foie :</b> BZ>BO (c) BO>PHCO (c) BO>PMA (c) BO>HQCO (c) BO>MA (c) <b>Hématies :</b> BO>HBA (c,f)	Ex. : BZ	Simule la formation d'adduits à l'hémoglobine dans les hématies dérivées de l'oxyde de benzène
Travis <i>et al.</i> 1990	Homme, souris, rat	Inhalation Ingestion	Sg., MO, TA, Foie, Poumons, Muscles, RP	<b>MO, foie :</b> BZ>Mtot (c)	Ex. : BZ	Métabolisme hépatique et MO total

Sg. : Sang, MO : Moelle Osseuse, TA : Tissus adipeux, RP : Autres tissus rapidement perfusés, LP : Autre tissus lentement perfusés.

BZ : Benzène, BO : Benzène oxyde, BG : Benzène glycol, CA : Catéchol, HBA ; adduits à l'hémoglobine, HQ : Hydroquinone, HQCO : Hydroquinones conjuguées, MA : Acide Muconique, Mtot : Métabolites totaux, PH : Phénol, PHCO : Phénols conjugués, PMA : Acide phénylmercapturique, THB : Trihydroxybenzène, PHXend : Métabolites phénoliques endogènes

Ex. : Exhalaison, Ur. : Urinaire

(c) : Capacité limitée, (f) : premier ordre, (z) : ordre zéro.

## Annexe 4 : Etudes prises en compte par le CIRC pour la méta-analyse et la méta-régression et analyse de sensibilité réalisée (CIRC 2018)

Etudes prises en compte dans la méta-analyse du CIRC (CIRC 2018) (Leucémies aiguës myéloïdes)	Etudes prises en compte dans la méta-régression du CIRC (CIRC 2018) (Leucémies aiguës myéloïdes)
Wong <i>et al.</i> 1993 (marine) (M) ; Collins <i>et al.</i> 2015 (M) ; Collins <i>et al.</i> 2003 (M) ; Wong <i>et al.</i> 1995 (M) ; Wong <i>et al.</i> 1993 (land based) (M) ; Sorahan <i>et al.</i> 2005 (I et M) ; Schnatter <i>et al.</i> 2012 (I et M) ; Guénel <i>et al.</i> 2000 (I) ; Stenehjem <i>et al.</i> 2015 (I) ; Linet <i>et al.</i> 2015 (I) ; Kirkeleit <i>et al.</i> 2008 (I) ; Wong <i>et al.</i> 2010 (I) ; Talibov <i>et al.</i> 2014 (I)	Stenehjem <i>et al.</i> 2015 ; Collins <i>et al.</i> 2015 ; Schnatter <i>et al.</i> 2012 ; Hayes <i>et al.</i> 1997 ; Collins <i>et al.</i> 2003 ; Wong <i>et al.</i> 1995

I : Incidence ; M : Mortalité

Analyses de sensibilité de la fonction linéaire de l'exposition cumulée au benzène (ppm-années) et de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) par exclusion séquentielle d'études de cohorte individuelles.

Etudes	Constante (intercept)	Pente (/100)
Stenehjem <i>et al.</i> 2015 ; Collins <i>et al.</i> 2015 ; Schnatter <i>et al.</i> 2012 ; Hayes <i>et al.</i> 1997 ; Collins <i>et al.</i> 2003 ; Wong <i>et al.</i> 1995	0,38 (0,20)	0,84 (0,11)
Exclusion de Stenehjem <i>et al.</i> 2015	0,34 (0,20)	0,85 (0,11)
Exclusion de Collins <i>et al.</i> 2015	0,40 (0,22)	0,84 (0,11)
Exclusion de Schnatter <i>et al.</i> 2012	0,50 (0,25)	0,81 (0,11)
Exclusion de Hayes <i>et al.</i> 1997	0,36 (0,21)	0,86 (0,11)
Exclusion de Collins <i>et al.</i> 2003	0,28 (0,23)	0,86 (0,11)
Exclusion de Wong <i>et al.</i> 1995	0,45 (0,21)	0,59 (0,40)

## Annexe 5 : Etudes prises en compte dans l'étude de Scholten *et al.* 2022

Etudes épidémiologiques « leucémies »	Etudes épidémiologiques « leucémies aiguës myéloïdes »	Etudes chez l'animal	Etudes biomarqueurs (micronoyaux, aberrations chromosomiques)
Costantini <i>et al.</i> 2003 ; Swaen <i>et al.</i> 2005 ; Wong <i>et al.</i> 1987	Collins <i>et al.</i> 2003 ; Collins <i>et al.</i> 2015 ; Linet <i>et al.</i> 2019 ; Schnatter <i>et al.</i> 2012 ; Stenehjem <i>et al.</i> 2015 ; Wong <i>et al.</i> 2015	Cronkite <i>et al.</i> 1989 ; Farris <i>et al.</i> 1993 ; Kawazaki <i>et al.</i> 2009 ; Li <i>et al.</i> 2006	Bogadi <i>et al.</i> 1997 ; Kim <i>et al.</i> 2004 ; Sram <i>et al.</i> 2004 ; Testa <i>et al.</i> 2005 ; Ren <i>et al.</i> 2018 ; Fang <i>et al.</i> 2017 ; Basso <i>et al.</i> 2011 ; Roma Torres <i>et al.</i> 2006 ; Surreales <i>et al.</i> 1997

## Annexe 6 : VTR cancérogène du benzène proposée par l'Anses en 2014

La VTR proposée en 2014 par l'Anses s'appuie sur les données de la cohorte « Pliofilm ». En effet, cette cohorte est celle qui a été le moins exposée en milieu de travail à d'autres substances potentiellement cancérogènes qui pourraient influencer sur l'analyse du risque associé au benzène. De plus, les travailleurs de « Pliofilm » ont été exposés à un plus grand éventail de concentrations estimées de benzène que les travailleurs impliqués dans d'autres études de cohortes.

Richardson (2008) a ré-analysé les données de la cohorte « Pliofilm » telles qu'elles ont été définitivement établies en 1996 par Rinsky *et al.* (2002). Les expositions à chaque poste de travail, chaque année et pour chaque usine sont issues de cette publication (Rinsky *et al.* 2002). L'exposition annuelle a été calculée par Richardson (2008) en multipliant la durée d'emploi dans un poste par la concentration d'exposition à ce poste. Pour chaque employé, l'exposition cumulée a été obtenue en additionnant les expositions annuelles pendant toute la durée de son emploi dans l'usine. L'objectif de l'étude était d'analyser les variations du risque de leucémie en fonction de l'âge auquel commence l'exposition et en fonction de la durée entre le dernier jour d'exposition et l'apparition de la maladie.

Ainsi pour une exposition cumulée de 10 ppm-années au benzène, dans les 10 ans suivant la fin de l'exposition, l'excès de risque (RR) était de 1,19 avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%) compris entre 1,10 et 1,29.

L'auteur précise que le faible nombre de leucémies (n = 17) ne permettait pas une analyse par type de leucémie et que l'utilisation de données de mortalité ne permettait pas de déterminer si l'exposition au benzène influençait l'incidence de la maladie et/ou son pronostic (réduction de la durée de vie).

La VTR cancérogène du benzène proposé par l'Anses en 2014 (ERU) est égale au risque relatif moins 1 divisé par le niveau d'exposition et le facteur de conversion (de ppm-années en  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  avec le coefficient expliqué ci-dessous).

L'ERU a été obtenu selon la formule suivante :

$$ERU = \frac{RR_{/ppm\text{-année}} - 1}{\text{Facteur de conversion} \times \text{exposition}_{ppm\text{-année en } \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}}}$$

Avec :

- RR : Limite supérieure de l'intervalle de confiance du risque relatif calculé par l'auteur (Richardson, 2008), soit 1,29
- Facteur de conversion : 1 ppm de benzène en exposition professionnelle est égale à 1,096  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$  de benzène en exposition continue
- Exposition associée au RR en ppm soit 10 ppm- années

La VTR par voie respiratoire pour les effets cancérogènes du benzène est de  $2,6 \cdot 10^{-5}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup>.

**Tableau 28 : VTR cancérogène proposée par l'Anses en 2014 (Anses 2014)**

Effet critique et étude source	Méthode de construction	VTR
Leucémies aiguës Richardson (2008)	IC95%RR 10 ppm-années = 1,29 Limite supérieure de l'intervalle de confiance de la fonction exposition-risque calculée par Richardson	<b>ERU = <math>2,6 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}</math></b> 0,038 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un risque de $10^{-6}$ 0,38 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un risque de $10^{-5}$ 3,8 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un risque de $10^{-4}$ <b>Niveau de confiance :</b> FORT

## Annexe 7 : Cotation du niveau de confiance des VTR court terme, moyen terme et long terme à seuil

		VTR court terme		VTR moyen terme		VTR long terme	
		Niveau de confiance	Commentaires	Niveau de confiance	Commentaires	Niveau de confiance	Commentaires
<b>Corpus de données</b>	Quantité et qualité pour la voie et la durée considérée	4	La littérature montrant un effet hématopoïétique du benzène est nombreuse aussi bien chez l'animal que chez l'Homme	4	La littérature montrant un effet hématopoïétique du benzène est nombreuse aussi bien chez l'animal que chez l'Homme	4	Les données sont nombreuses et convergentes mais la durée moyenne d'exposition de l'étude clé n'est que de 6,1 ans
<b>Choix de l'effet critique</b>	Caractère néfaste de l'effet	5	Plusieurs études animales observent l'effet critique retenu et les données humaines, même si non utilisables pour dériver une valeur, sont en accord	5	Plusieurs études animales observent l'effet critique retenu et les données humaines, même si non utilisables pour dériver une valeur, sont en accord	5	Plusieurs études convergentes observent l'effet critique retenu chez l'Homme
	Convergence des études	5		5			
	Transposabilité Animal --> Homme et MoA (mode d'action)	4		4		4	
	<b>Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"</b>	<b>4,7</b>		<b>4,7</b>		<b>4,7</b>	
<b>Hypothèse de construction</b>	À seuil par défaut						
<b>Choix de l'étude (ou des études) clé</b>	Qualité de l'étude	5	Etude ancienne mais de bonne qualité	5	Etude ancienne mais de bonne qualité	5	Etude de bonne qualité
	Voie exposition	5	Voie respiratoire	5	Voie respiratoire	5	Voie respiratoire
	Durée	3	Nécessite un ajustement temporel pour transformer l'exposition	3	Nécessite un ajustement temporel	3	Durée moyenne d'exposition = 6,1 ans

		VTR court terme			VTR moyen terme			VTR long terme	
		Niveau de confiance	Commentaires		Niveau de confiance	Commentaires		Niveau de confiance	Commentaires
			discontinue en exposition continue						
	Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"	4,3			4,3			4,3	
<b>Choix du PoD</b>	BMD/BMDL, couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)	fonction E-R faible ou NOAEL ou LOAEL	1	LOAEC	fonction E-R faible ou NOAEL ou LOAEL	1	LOAEC	BMD/BMDL	4 Couple BMC/BMCL
<b>Ajustements</b>	Temporel								
	Allométrie	Ajustement avec valeurs des coefficients par défaut	1	Valeurs par défaut	Ajustement avec valeurs des coefficients par défaut	1	Valeurs par défaut	Choisir un paramètre	- Non concerné
<b>Choix FI</b>	FI <sub>A</sub>	Aucun niveau de confiance n'est attribué à ce sous-critère car l'incertitude est déjà prise en compte dans le paramètre « ajustement allométrique ».							
	FI <sub>H</sub>	1			1			1	Non concerné
	FI <sub>L</sub>	Aucun niveau de confiance n'est attribué à ce sous-critère, car l'incertitude est déjà prise en compte dans le paramètre "choix du PoD".							
	FI <sub>S</sub>	Aucun niveau de confiance n'est attribué à ce sous-critère, car l'incertitude est déjà prise en compte dans le paramètre "durée" du "choix de l'étude clé".							
	FI <sub>D</sub>	Aucun niveau de confiance n'est attribué à ce sous-critère, car l'incertitude est déjà prise en compte dans le paramètre "corpus de données".							
<b>Niveaux de confiance</b>	Niveau de confiance global	valeur	3,0		3,0		3,8		
		Niveau	Moyen		Moyen		Moyen-fort		

### Annexe 8 : comparaison des études prises en compte dans les méta-régressions du CIRC et de Scholten *et al.* 2022

Etude	Cohorte	Effet pris en compte	CIRC 2018	Scholten <i>et al.</i> 2022
Stenehjem <i>et al.</i> 2015	Travailleurs industrie pétrolière (Norvège)	LAM(I)	X	X
Schnatter <i>et al.</i> 2012	Analyse poolée de trois études de cohorte de travailleurs de l'industrie pétrolière (Australie, Canada, Royaume-Uni)	(M et I)	x	X
Collins <i>et al.</i> 2003	Usine produits chimiques (USA)	LAM	X	X
Linet <i>et al.</i> 2019	CAPM+NCI (Chine)	LAM et SMD	-	X
Wong <i>et al.</i> 1995	Pliofilm (USA)	LAM	X	x
Collins <i>et al.</i> 2015	Usine Dow Chemicals (USA)	LAM	x	x
Hayes 1997 ( <i>Linet et al.</i> 2015)	CAPM+NCI (Chine)	LANL/SMD	X	-

(X) : étude prise en compte ; (-) : étude non prise en compte ; LAM : Leucémie aiguë myéloïde ; LANL : Leucémie aiguë non lymphoïde ; SMD : syndrome myélodysplasique ; I : Incidence ; M : Mortalité

## Annexe 9 : Cotation du niveau de confiance de la VTR cancérogène

		Niveau de confiance	Argumentation de l'évaluateur
<b>Corpus de données</b>	Quantité et qualité pour la voie et la durée considérée	3	Large corpus de données sur la cancérogénicité du benzène mais la plupart des études, conduites chez le travailleur, portent sur des concentrations supérieures aux concentrations environnementales
<b>Choix de l'effet critique</b>	Caractère néfaste de l'effet	5	Il existe une relation causale entre l'exposition au benzène et la LAM. Cependant les mécanismes d'action du benzène sont complexe et non entièrement élucidés
	Convergence des études	5	
	Transposabilité Animal --> Homme et MoA (mode d'action)	4	
	<b>Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"</b>	<b>4,7</b>	
<b>Hypothèse de construction</b>	Avec seuil --> cf. arbre de décision sous tableau	3	Le benzène est une substance génotoxique. Il ne peut être exclu que la génotoxicité du benzène soit en partie liée à un mécanisme direct
<b>Choix de l'étude (ou des études) clé</b>	Qualité de l'étude	3	Combinaison de six études épidémiologiques sur l'incidence et la mortalité par leucémie myéloïde aigue chez les travailleurs exposés au benzène
	Voie exposition	5	
	Durée	5	
	Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"	4,3	
<b>Choix du PoD</b>	BMD/BMDL, couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)	3	Il existe une fonction exposition-risque mais les différents modèles testés par les auteurs aboutissent à des résultats variables
<b>Ajustements</b>	Temporel		
	Allométrique	-	-

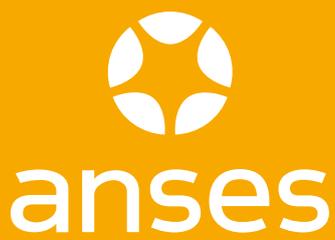
<b>Construction</b>		4		Une extrapolation aux faibles doses est réalisée. Les différents modèles testés par les auteurs aboutissent à des résultats variables. Une approche par table de survie a été retenue
<b>Niveaux de confiance</b>	<b>Niveau de confiance global</b>	valeur	<b>3,4</b>	
		Niveau	<b>Moyen</b>	
	<b>si read-across : possibilité de baisser éventuellement (jugement d'experts)</b>	valeur		
		Niveau		

# Annexe 10 : Table de survie

MORTALITY (Acute myeloid leukemia) proposed by TCEQ																								
VARIABLE	Index for years of life	Age	All-cause mortality data, corresponding probabilities, no exposure					Introduction of leukemia data, no exposure					Exposure		RISK function of the exposure	Calculation of the same probabilities but considering the exposure effect								
			All cause mortality (10 <sup>5</sup> /yr)	Mortality rate due to all causes in year i if reaching year i-1	Probability of surviving year i if reaching year i-1	Probability of death in year i if reaching year i-1	Probability of surviving up to year i (any cause)	Acute myeloid leukemia (AML) mortality rate in year i if reaching year i-1 without dying from leukemia	Proportion of deaths in year i due to Acute myeloid leukemia (AML)	Probability of surviving i-1 years and dying from AML in year i	Exposure duration in years at mid i	Cumulative exposure in mid i (the dose converted from prof to env)	Proportional effect (multiplier) in year i assuming a proportional hazards model for the effect of the exposure of interest	AML mortality rate in year i with exposure if reaching year i-1 without dying from AML		Increase in AML mortality rate in year i due to exposure	Mortality rate due to all causes in year i with exposure if reaching year i-1	Probability of surviving with exposure up to year i-1 (i.e. proba of not dying in year i after reaching year i-1 with exposure)	Probability of surviving with exposure up to year i (any cause) (i.e. proba of not dying up to year i with exposure)	Proportion of deaths in year i due to AML with exposure (i.e. proba of not dying during i-1 years and dying of AML in year i with exposure)	Probability of surviving i-1 years and dying of AML in year i with exposure			
DEFINITION	i		$h(i)^*$	$q(i) = \frac{P(\text{death}   \text{survive})}{h(i)^*} = \exp(-h(i)^*)$	$1 - q(i)$	$S(1, i) = q(1) \times q(2) \times \dots \times q(i-1)$ with $S(1, 1) = 1$	$S(1, i) \times [1 - q(i)]$				$h(i)$	$h(i)/h(i)^*$	$[h(i)/h(i)^*] \times S(1, i) \times [1 - q(i)]$	Conversion formula from occupational to general population environment	$f(i) = ax$	$h(i) \times f(i)$	$h(i) \times f(i) - 1$	$h(i)^* + h(i) \times f(i) - 1$	$\exp[-h(i) \times f(i)] \times \exp[-h(i) \times (f(i) - 1)] = \exp[-h(i) \times f(i)] \times \exp[-h(i) \times (f(i) - 1)]$	$S(1, i) \times [1 - q(i)] \times \exp[-h(i) \times (f(i) - 1)]$	$[h(i) \times f(i)] / [h(i) \times (f(i) - 1) + S(1, i) \times (1 - q(i)) \times \exp[-h(i) \times (f(i) - 1)]]$	$[h(i) \times f(i)] / [h(i) \times (f(i) - 1) + S(1, i) \times (1 - q(i)) \times \exp[-h(i) \times (f(i) - 1)]]$		
1	<1		374.636	0.00374636	0.9963	0.0037	0.00373935	0.173			1.72864E-06	0.000	1.72541E-06	0.5	2.89	1.0107488	1.74722E-06	1.83899E-08	0.00374638	0.996265629	1	0.00373937	0.00046538	1.744E-06
2	01-04		17.032	0.00046826	0.9995	0.0007	0.9963	0.0006785	0.084		3.37679E-06	0.005	3.36302E-06	3	17.34	1.0662510	3.60515E-06	2.23716E-07	0.0006815	0.99931873	0.9962663	0.00067872	0.00528319	3.3658E-06
3	05-09		7.654	0.0003827	0.9996	0.0004	0.9956	0.0003893	0.048		2.38542E-06	0.008	2.37443E-06	7.5	43.34	1.1738474	2.80362E-06	4.14837E-07	0.00038311	0.998618962	0.99558191	0.00038315	0.00759252	2.7875E-06
4	10-14		6.631	0.00043155	0.9996	0.0004	0.9952	0.0004238	0.104		1.58056E-06	0.012	1.57059E-06	12.5	72.24	1.3064146	6.77382E-06	1.58877E-06	0.00043304	0.999566959	0.9952006	0.00043096	0.01563905	6.7398E-06
5	15-19		24.136	0.00120679	0.9988	0.0012	0.9948	0.00119976	0.144		7.18877E-06	0.006	7.14587E-06	17.5	101.14	1.4538294	1.04731E-05	3.26247E-06	0.00121005	0.998790678	0.9947696	0.001208671	0.0396	1.039E-05
6	20-24		40.012	0.00200058	0.9980	0.0020	0.9936	0.00198573	0.352		1.75827E-05	0.009	1.74522E-05	22.5	130.03	1.6178783	2.84467E-05	1.0864E-05	0.00201144	0.997995057	0.9935566	0.00199905	0.01414242	2.8235E-05
7	25-29		47.283	0.00238915	0.9976	0.0024	0.9916	0.00236672	0.406		2.0218E-05	0.009	2.01267E-05	27.5	158.93	1.8004384	3.65881E-05	1.62651E-05	0.00240542	0.997397471	0.993157011	0.002362828	0.01521088	3.6298E-05
8	30-34		59.449	0.00297246	0.9970	0.0030	0.9892	0.00293965	0.300		3.50231E-05	0.005	3.48391E-05	32.5	187.82	2.0035985	3.01028E-05	1.50771E-05	0.00296753	0.997010295	0.989387683	0.00295882	0.01007527	2.973E-05
9	35-39		84.162	0.00420812	0.9958	0.0042	0.9863	0.00414169	0.450		2.45105E-05	0.006	2.41235E-05	37.5	216.72	2.2296829	5.46506E-05	3.01401E-05	0.00423827	0.995770704	0.9862370	0.00417109	0.01289458	5.3784E-05
10	40-44		84.162	0.00420812	0.9958	0.0042	0.9821	0.00412429	0.654		3.27002E-05	0.008	3.20487E-05	42.5	245.61	2.4817285	8.11382E-05	4.8438E-05	0.00425655	0.995752483	0.98206592	0.00417134	0.0190619	7.9514E-05
11	45-49		220.640	0.01103020	0.9890	0.0110	0.9780	0.01073022	0.790		3.94785E-05	0.004	3.83885E-05	47.5	274.51	2.7612640	0.000109011	6.95321E-05	0.01101555	0.988959843	0.97789458	0.01079611	0.0098194	0.00010601
12	50-54		347.259	0.01736295	0.9828	0.0172	0.9673	0.01665001	1.342		6.71119E-05	0.004	6.43562E-05	52.5	303.41	3.0728428	0.000206224	0.000139112	0.01739206	0.982692021	0.96709847	0.01677896	0.01178286	0.0001977
13	55-59		450.374	0.02751871	0.9729	0.0271	0.9506	0.02580365	2.278		0.00113883	0.004	0.000106786	57.5	332.30	3.4195799	0.000389433	0.00027555	0.02779426	0.97258485	0.95031951	0.02640773	0.01401128	0.0001699
14	60-64		803.576	0.04017882	0.9606	0.0394	0.9248	0.03642215	3.844		0.000192188	0.005	0.000174219	62.5	361.20	3.8954425	0.00073136	0.000539172	0.04071799	0.960098849	0.92426978	0.0368785	0.01796159	0.0006024
15	65-69		1091.663	0.05458313	0.9469	0.0531	0.8884	0.04719263	6.735		0.000336732	0.006	0.000291139	67.5	390.09	4.2348456	0.001426007	0.00089276	0.0556724	0.945848944	0.88739128	0.04805317	0.02561426	0.0013083
16	70-74		1576.779	0.07883897	0.9242	0.0758	0.8412	0.06373991	11.746		0.000587279	0.007	0.000475058	72.5	418.99	4.7127022	0.002767671	0.00218032	0.08101936	0.922175835	0.8383381	0.0632079	0.03416061	0.0022314
17	75-79		2549.088	0.12745438	0.8803	0.1197	0.7774	0.09303412	17.746		0.000887285	0.007	0.000647665	77.5	447.89	5.2444797	0.004653349	0.003766064	0.13122044	0.877024423	0.77401732	0.09518523	0.03546207	0.0037547
18	80-84		4680.865	0.23154325	0.7933	0.2067	0.6844	0.1414621	23.924		0.001962022	0.005	0.000730824	82.5	476.78	5.8362626	0.006981351	0.005785148	0.2373284	0.788732226	0.67883209	0.14341534	0.02948411	0.00421877

## Notes

---



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex

[www.anses.fr](http://www.anses.fr) — @Anses\_fr