Benzène

Famille Hydrocarbures aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) 49

Fiche(s) VLEP
- Benzène

  Mention "peau" signalant la possibilité de pénétration cutanée importante associée à la VLEP-8h et proposée par plusieurs organismes (RAC ECHA, ACGIH, DFG)

Numéro CAS principal 71-43-2

Dosages disponibles pour cette substance

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

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

Toxicocinétique - Métabolisme [1,2]

Le benzène pénètre dans l'organisme principalement par voie respiratoire (environ 50 % de la quantité de benzène inhalé sont absorbés). En cas de contact direct avec le benzène sous forme liquide, l'absorption cutanée est faible par rapport à l'absorption respiratoire. La contribution de la voie cutanée peut toutefois être importante dans certains cas, en fonction du temps de contact et de la surface cutanée exposée, ou lorsque la concentration atmosphérique de benzène est faible. L'absorption cutanée des vapeurs est faible.

Le benzène absorbé est distribué dans l'ensemble du corps et s'accumule préférentiellement dans les tissus riches en lipides. La concentration de benzène dans le sang décroit rapidement après arrêt de l'exposition, la demi-vie d'élimination est d'environ 30 minutes.

Le benzène est métabolisé principalement dans le foie mais aussi dans d'autres tissus, notamment la moelle osseuse, générant différents métabolites électrophiles réactifs. La première étape est une oxydation en époxybenzène (en équilibre avec l'oxépine de benzène), catalysé par le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1). 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. Le phénol est ensuite oxydé, en présence de CYP450 2E1, en catéchol, hydroquinone ou 1,2,4-benzènetriol, qui sont respectivement oxydés en 1,2- benzoquinone, 1,4-benzoquinone et 2-hydroxy-1,4-benzoquinone.
- 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, à celle de dihydrodiol époxyde ou de trans,transmuconaldéhyde, oxydé en acide *trans,trans*muconique (*t,t*-MA).
- La réaction de l'époxybenzène avec le glutathion conduit à la formation de l'acide S-phénylmercapturique (SPMA).

Le benzène non métabolisé est principalement éliminé dans l'air exhalé (demi-vie apparente très courte), une quantité faible (< 0,1 %) est excrétée dans les urines, avec une demi-vie d'élimination de quelques heures. La majorité de la dose absorbée est excrétée dans les urines sous forme de métabolites : phénol (70-80%), hydroquinone et catéchol sous forme libre et conjuguée (5-10 % chacun), *t,t*-MA (5 %), SPMA (<0,1 %). Les demi-vies d'élimination urinaire des deux derniers métabolites sont respectivement de 5 et 9 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

L'acide S-phénylmercapturique (SPMA) dans les urines en fin d'exposition ou fin de poste est un indicateur spécifique, intéressant notamment pour des expositions faibles, inférieures à 0,3 ppm. Il est bien corrélé avec les concentrations atmosphériques de benzène, mais également avec les concentrations urinaires de benzène et de t,t-MA urinaires en fin de poste de travail.

Des valeurs biologiques d'interprétation pour les travailleurs sont proposées par plusieurs organismes, sur la base de la corrélation entre les concentrations urinaires de SPMA et les concentrations atmosphériques de benzène :

- Des valeurs EKA ont été proposées par la Commission allemande DFG (DFG, 2016) [3] sur la base des corrélations établies entre les concentrations urinaires de SPMA et les concentrations atmosphériques de benzène 1) dans la gamme 0,03-0,06 ppm de benzène, d'après les données d'études chez des agents de la circulation [4,5] et des opérateurs de l'industrie pétrochimique [6,7] et 2) pour les concentrations supérieures à 0,15 ppm, d'après les données d'études chez des travailleurs de la production ou la maintenance de machines dans 10 usines chimiques et raffineries [8]. Seules les valeurs correspondant à des concentrations atmosphériques de benzène inférieures à 0,5 ppm sont indiquées dans le tableau ci-dessous. La corrélation aux faibles doses est établie uniquement pour les non-fumeurs.

Benzène atmosphérique,	SPMA urinaire,	Benzène urinaire,	t,t-MA urinaire,

ppm (mg/m ^{3})	µg/g de créatinine	µg/L	µg/g de créatinine
	Prélèvement en fin d'exposition ou fin de poste		
0,03 (0,1)	1,5*	0,5*	-
0,06 (0,2)	3*	0,8*	-
0,15 (0,5)	5	1,5	-
0,3 (1)	12	2,75	300
0,6 (2)	25	5	500

*Non-fumeurs uniquement

- La valeur BLV du RAC de l'ECHA (RAC, 2018) de 2 µg/g de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste correspond à la valeur limite d'exposition professionnelle de 0,05 ppm proposée pour le benzène [9].

Des valeurs biologiques d'imprégnation en population générale sont également disponibles pour cet indicateur :

- Valeur BAR établie par la Commission allemande DFG (DFG, 2016) [3] de 0,3 µg/g de créatinine correspondant au 95 ème percentile des concentrations urinaires de SPMA observé dans des études chez des sujets non exposés non-fumeurs [10,11] ;
- Valeur BGV par le RAC de l'ECHA (RAC, 2018) [9] de 0,5 µg/g de créatinine basée sur les mêmes données et une étude italienne dans laquelle une concentrations moyenne de SPMA urinaire de 0,23 µg/g de créatinine (± 0,3 DS) est observée chez 336 sujets non-fumeurs résidant en Italie centrale [12].

Chez des sujets fumeurs non professionnellement exposés au benzène, le 95 ème percentile des concentrations urinaires de SPMA observé dans une étude en Allemagne était de 4,6 µg/g de créatinine (n=72) [10] ; la moyenne arithmétique et la médiane rapportées dans une étude en Italie étaient de 2,07 µg/g de créatinine (± 2,46 DS) et 1,08 µg/g de créatinine respectivement (n=110) [12].

Le benzène urinaire en fin d'exposition ou fin de poste est un indicateur spécifique de l'exposition au benzène. Une bonne corrélation existe avec les concentrations atmosphériques de benzène, pour des expositions faibles (< 0,1 ppm).

Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles sont proposées par plusieurs organismes :

- Des valeurs EKA ont été proposées par la Commission allemande DFG [3] sur la base des corrélations établies entre les concentrations urinaires benzène et 1) les concentrations atmosphériques de benzène pour des expositions de l'ordre de 0,03-0,06 ppm [4, 13, 14] ; 2) les concentrations urinaires de SPMA pour des expositions supérieures à 0,15 ppm [15] (seules les valeurs correspondant à des concentrations atmosphériques de benzène inférieures à 0,5 ppm sont indiquées dans le tableau ci-dessus).
- La valeur BLV du RAC (ECHA) de 0,7 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste correspond à la valeur limite d'exposition professionnelle de 0,05 ppm proposée pour le benzène [9].

Des valeurs biologiques d'imprégnation en population générale sont disponibles pour cet indicateur :

- Les valeurs BAR de la Commission allemande DFG [3] et BGV du RAC (ECHA) [9] de 0,3 µg/g créatinine pour le benzène urinaire correspondent au 95 ème percentile des concentrations observées chez des sujets non-fumeurs, en particulier dans une étude italienne [16].

Chez des sujets fumeurs non professionnellement exposés au benzène, le 75 ème percentile des concentrations urinaires de benzène était de 2 µg/L (n=14) [14] et la concentration médiane (min-max) de 0,33 à 0,56 (0,06-4,62) µg/L selon le moment de prélèvement (n=24) [13].

L'acide *trans,trans*-muconique (*t,t*-MA) urinaire en fin d'exposition ou de poste de travail est un indicateur non spécifique, métabolite des sorbates d'origine alimentaire, non adapté pour des expositions inférieures à 0,3 ppm de benzène.

Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles sont proposées par plusieurs organismes :

- Des valeurs EKA ont été proposées par la Commission allemande DFG [3] pour le *t,t*-MA urinaire, pour des expositions au benzène supérieures à 0,3 ppm, sur la base de la corrélation entre les concentrations atmosphériques de benzène et les concentrations urinaires de SPMA, en prenant en compte la corrélation entre les concentrations urinaires de *t,t*-MA et de SPMA [15] (seules les valeurs correspondant à des concentrations atmosphériques de benzène inférieures à 0,5 ppm sont indiquées dans le tableau ci-dessus).

Une valeur BAR de 150 µg/g de créatinine pour le *t,t*-MA urinaire a également été proposée par la Commission allemande DFG [DFG 2019] correspondant au 95 ème percentile des concentrations observées chez des sujets non-fumeurs, notamment dans deux études en Italie et en Allemagne [11, 17].

Chez des sujets fumeurs non professionnellement exposés au benzène, le 95ème percentile des concentrations urinaires de *t,t*-MA était 237 µg/g de créatinine (n=111) [17].

Le benzène sanguin immédiatement après l'arrêt de l'exposition est un indicateur spécifique, bien corrélé à l'intensité de l'exposition, mais n'est plus recommandé pour la surveillance biologique des expositions (demi-vie très courte, méthode invasive) [18]. Les valeurs EKA de la Commission allemande ont été supprimées en 2014.

Le dosage des phénols urinaires totaux (libres et conjugués) en fin de poste ne doit plus être utilisé pour la surveillance des expositions professionnelles au benzène, puisqu'il n'a d'intérêt que pour des expositions importantes, de l'ordre de 10 ppm. Différents facteurs augmentent la concentration des phénols urinaires : certains médicaments comme les salicylates, des antiseptiques à base de phénol, divers aliments...

Le dosage de benzène dans l'air expiré a été proposé comme indicateur d'exposition [19] mais n'est pas recommandé en raison de la demi-vie d'élimination très courte et du manque de standardisation du prélèvement.

Interférences - Interprétation

Lorsque l'exposition au benzène est < 0,5 ppm, le tabagisme est le facteur de confusion principal pour le benzène et le SPMA urinaires. Les concentrations de benzène et de SPMA urinaires sont directement corrélées au nombre de cigarettes fumées et au délai écoulé depuis la dernière cigarette. Il est recommandé de ne pas fumer dans les 2 heures précédant le prélèvement.

Lors des prélèvements pour dosage de benzène urinaire, des précautions doivent être prises pour éviter une contamination externe de l'échantillon : prélèvement dans un local non pollué, après lavage des mains, changement de vêtements et douche. Les prélèvements doivent être faits dans des flacons en verre avec bouchon PTFE, remplis au maximum afin de minimiser les pertes du solvant par évaporation.

Le t,t-MA est un indicateur non spécifique, produit également par le métabolisme de l'acide sorbique ou des sorbates, conservateurs contenus dans les aliments et boissons, n'est pas adapté pour des expositions inférieures à 0,3 ppm de benzène.

Le métabolisme du benzène est induit par certaines substances (éthanol, phénobarbital, benzène lui-même) et inhibé par d'autres, notamment le toluène (inhibition compétitive des mécanismes oxydatifs) [1].

Bibliographie spécifique

1. ATSDR (2007). Toxicological Profile for benzene. ATSDR, 2007 (https://www.atsdr.cdc.gov/).
2. IARC (2018). Benzène. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 120. IARC, 2018 (**https://monographs.iarc.who.int/**).
3. DFG (2019). KrausT, Bader M, Klotz K et al. Addendum to benzene. BAT Value documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2019 ; Vol 4(1) (**https://www.dfg.de/en/about-us/statutory-bodies/senate/health-hazards**).
4. Manini P, De Palma G, Andreoli R, Poli D et al. Biological monitoring of low benzene exposure in Italian traffic policemen. Toxicol Lett. 2008 ; 181(1) : 25-30.
5. Angelini S, Kumar R, Bermejo JL, Maffei F et al. Exposure to low environmental levels of benzene: evaluation of micronucleus frequencies and S-phenylmercapturic acid excretion in relation to polymorphisms in genes encoding metabolic enzymes. Mutat Res. 2011 ; 719(1-2) : 7-13.
6. Carrieri M, Tranfo G, Pigini D, Paci E et al. Correlation between environmental and biological monitoring of exposure to benzene in petrochemical industry operators. Toxicol Lett. 2010 ; 192(1) : 17-21.
7. Mansi A, Bruni B, Capone P, Paci E et al. Low occupational exposure to benzene in a petrochemical plant: modulating effect of genetic polymorphisms and smoking habit on the urinary t,t-MA/SPMA ratio. Toxicol Lett. 2012 ; 213(1) : 57-62.
8. van Sittert NJ, Boogaard PJ, Beulink GD. Application of the urinary S-phenylmercapturic acid test as a biomarker for low levels of exposure to benzene in industry. Br J Ind Med. 1993 ; 50(5) : 460-9.
9. RAC 2018. Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for benzene. Adopted 9 March 2018. ECHA (**https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.685**).
10. Schettgen T, Ochsmann , Alt A, Kraus T. A biomarker approach to estimate the daily intake of benzene in non-smoking and smoking individuals in Germany. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2010 ; 20(5) : 427-33.
11. Scherer G, Engl J, Urban M, Gilch G et al. Relationship between machine-derived smoke yields and biomarkers in cigarette smokers in Germany. Regul Toxicol Pharmacol. 2007 ; 47(2) : 171-83.
12. Tranfo G, Pigini D, E Paci E, Marini F et al. Association of exposure to benzene and smoking with oxidative damage to nucleic acids by means of biological monitoring of general population volunteers. Environ Sci Pollut Res Int. 2017 ; 24(16) : 13885-13894.
13. Fustinoni S, Consonni D, Campo L, Buratti M et al. Monitoring low benzene exposure: comparative evaluation of urinary biomarkers, influence of cigarette smoking, and genetic polymorphisms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 ; 14(9) : 2237-44.
14. Campagna M, Satta G, Campo L, Flore V et al. Biological monitoring of low-level exposure to benzene. Med Lav. 2012 ; 103(5) : 338-46.
15. Bader M, Van Weyenbergh T, Verwerft E, Van Pul J et al. Human biomonitoring after chemical incidents and during short-term maintenance work as a tool for exposure analysis and assessment. Toxicol Lett. 2014 ; 231(3) : 328-36.
16. Campagna M, Satta G, Campo L, Flore V et al. Analysis of potential influence factors on background urinary benzene concentration among a non-smoking, non-occupationally exposed general population sample. Int Arch Occup Environ Health. 2014 ; 87(7) : 793-9.

17. Aprea C, Sciarra G, Bozzi N, Pagliantini M et al. Reference values of urinary trans,trans-muconic acid: Italian Multicentric Study. Arch Environ Contam Toxicol. 2008 ; 55(2) : 329-40.
18. Boogaard PJ. Human biomonitoring of low-level benzene exposures. Review Crit Rev Toxicol. 2022 ; 52(10) : 799-810.
19. Egeghy PP, Nylander-French L, Gwin KK, Hertz-Picciotto I et al. - Self-collected breath sampling for monitoring low-level benzene exposures among automobile mechanics. Ann Occup Hyg. 2002 ; 46 (5) : 489-500.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (**https://www.dfg.de/en/about-us/statutory-bodies/senate/health-hazards**).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (**https://www.cdc.gov/exposurereport/**).

Pour en savoir plus

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

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte

Acide S-phénylmercapturique urinaire : 0,3 µg/g de créatinine (95 ème percentile chez les sujets non-fumeurs de la population générale) (valeur BAR, DFG, 2016) [G1]

Acide S-phénylmercapturique urinaire : 0,5 µg/g de créatinine (95 ème percentile chez les sujets non-fumeurs de la population générale) (valeur BGV, RAC ECHA, 2018) [9]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

Acide S-phénylmercapturique urinaire : 2 µg/g de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (correspond à une exposition à 0,05 ppm de benzène moyennée sur 8 heures) (Valeur BLV, RAC ECHA, 2018) [9]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeurs EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles pour le choix d'un IBE" (valeurs EKA, DFG, 2016) [G1]

Moment dans la semaine

indifférent

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 273 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse : 49.0 €

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 13.0 € à 50.8 €, prix moyen 38.96 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Benzène urinaire*

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte

Benzène urinaire : 0,3 µg/L (95 ème percentile chez les sujets non-fumeurs de la population générale) (valeur BGV, RAC ECHA, 2018) [9]

Benzène urinaire : 0,3 µg/L (95 ème percentile chez les sujets non-fumeurs de la population générale) (valeur BAR, DFG, 2016) [G1]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

Benzène urinaire : 0,7 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (correspond à une exposition à 0,05 ppm de benzène moyennée sur 8 heures) (Valeur BLV, RAC ECHA, 2018) [RAC]

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeurs EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles pour le choix d'un IBE" (valeurs EKA, DFG, 2016) [G1]

Moment dans la semaine

indifférent

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 78 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 17.55 € à 60.0 €, prix moyen 38.78 €

Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 54.6 €

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

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte	Acide *trans,trans*-muconique urinaire : 150 µg/g de créatinine (95 ème percentile chez les sujets non-fumeurs de la population générale) (valeur BAR, DFG, 2016) [G1]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	*valeur non déterminée*
VBI européennes (BLV)	*valeur non déterminée*
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeurs EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles pour le choix d'un IBE" (valeurs EKA, DFG, 2016) [G1]
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 142 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse : 39.0 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 13.0 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : 21.13 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 35.0 € à 40.6 €, prix moyen 37.8 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Benzène sanguin*

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte	Benzène sanguin : 0,08 µg/L chez les non-fumeurs et 0,6 µg/L chez les fumeurs (95 ème percentile chez les sujets de plus de 18 ans de la population générale), NHANES 2015-2016 [G2]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	*valeur non déterminée*
VBI européennes (BLV)	*valeur non déterminée*
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	*valeur non déterminée*
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	*valeur non déterminée*
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 78 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 17.55 € à 60.0 €, prix moyen 38.78 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 51.4 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 24.55 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Phénols urinaires*

Valeurs d'imprégnation en population générale adulte	Phénols urinaires < 20 mg/g. de créatinine (Lauwerys RR, 2001).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	*valeur non déterminée*
VBI européennes (BLV)	*valeur non déterminée*
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	*valeur non déterminée*
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	*valeur non déterminée*
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste

Facteur de conversion 1 mmol/L = 94 mg/L

Intervalle de coût Méthode Chromatographie liquide à haute performance avec détection par fluorescence : 30.0 €

Méthode Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (GC-FID) : 13.5 €

Méthode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - espace de tête (HS-GC-MS) : 60.0 €

Méthode Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme - espace de tête (HS-GC-FID) : 32.0 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour ▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE ▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s) ▪ Bibliographie	2025