

## BENZENE

### ACIDE TRANS, TRANS MUCONIQUE

#### DEFINITION

Le benzène est un liquide incolore, volatil, d'odeur caractéristique. C'est le chef de file des hydrocarbures aromatiques monocycliques. Le benzène est, avec ses homologues supérieurs (toluène, xylène, styrène...), utilisé comme solvant ou intermédiaire de synthèse. Cependant, compte tenu de sa toxicité, son utilisation est aujourd'hui très réglementée et l'exposition professionnelle fait l'objet d'une surveillance biologique en médecine du travail. L'intoxication chronique appelée benzolisme est reconnue depuis 1948 comme maladie professionnelle.

#### BIOPATHOLOGIE

La voie principale d'absorption du benzène est l'inhalation, mais le benzène est également très bien absorbé par voie cutanée ou digestive en cas d'accident. Environ 30 à 60 % du benzène inhalé passent dans la circulation systémique. En raison du caractère très lipophile du benzène, la distribution se fait essentiellement au niveau des tissus riches en lipides : graisses, système nerveux central, moelle osseuse. Il est éliminé pour partie sous forme inchangée par voie pulmonaire (10 à 50 %) ou urinaire (< 1 %) et est, pour une autre partie, métabolisé par des mono-oxygénases à cytochrome P450 ; la principale voie d'oxydation est hépatique et conduit à l'époxy-benzène (métabolite probablement responsable de la myélotoxicité du benzène), lui-même transformé en phénol éliminé sous forme de dérivés sulfo- ou glucurono-conjugués dans les urines (environ un tiers du benzène inhalé).

Il est à noter la transformation minoritaire en acide trans, trans muconique (2 % du benzène inhalé), métabolite spécifique du benzène éliminé dans les urines, utilisé comme marqueur d'exposition, et en acide S-phénylmercapturique (< 1 %). Certaines substances stimulent le métabolisme du benzène (phénobarbital, stéroïdes, trichloroéthylène, éthanol). L'acide trans, trans muconique (parfois appelé acide muconique) est rapidement éliminé selon une cinétique semblable à celle des phénols urinaires (demi-vie : 6 heures environ, élimination totale en 48 heures). Il est à noter que l'acide sorbique, utilisé comme additif alimentaire et conservateur de produits cosmétiques et pharmaceutiques, lui-même métabolisé en acide trans, trans muconique, peut interférer avec ce dosage en augmentant les concentrations d'acide trans, trans muconique ; l'absorption moyenne de 25 mg d'acide

sorbique entraîne une augmentation des concentrations d'acide trans, trans muconique de 0,04 mg/j.

Les manifestations de la toxicité aiguë sont principalement liées au caractère irritant et dépressif du système nerveux central du benzène ; des pneumopathies d'inhalation peuvent également être observées en cas d'inhalation. La toxicité chronique (benzolisme) est d'expression clinique variée : dermatites d'irritation, troubles hématologiques survenant après plusieurs mois à plusieurs années d'exposition (thrombopénie, leucopénie, puis anémie par aplasie médullaire), mutagénicité, cancérogénicité, troubles de la reproduction.

#### INDICATIONS DU DOSAGE

Les indications du dosage du benzène, et, surtout, de ses métabolites urinaires (principalement acide trans, trans muconique et phénols urinaires) reposent sur la prévention et le suivi du personnel exposé professionnellement ; la valeur limite d'exposition au benzène est fixée par l'Union Européenne à 1 ppm soit 3,25 mg/m<sup>3</sup> (sur 8 heures – directive 1999/38/CEE) ; la France a adopté la valeur européenne depuis juin 2003. Aux Etats-Unis, les valeurs limites indicatives sont de 0,5 ppm (TLV-TWA) et 2,5 ppm (TLV-STEL). L'exposition de la population générale est liée au tabagisme et à l'inhalation de fumées de combustion.

Le dosage des phénols urinaires totaux (libres et conjugués), immédiatement après la fin de poste de travail est un bon indicateur pour des expositions importantes (> 10 ppm). Le dosage de l'acide trans, trans muconique dans les urines est un bon indicateur biologique d'exposition lorsque le prélèvement est réalisé en fin de poste de travail, dans l'heure qui suit la fin de l'exposition. Une bonne corrélation est observée entre les concentrations atmosphériques en benzène et les concentrations d'acide trans, trans muconique urinaire en fin de poste. Pour des expositions de 5 ou 1 ppm, les concentrations d'acide trans, trans muconique urinaires sont voisines de 5 et 1 mg/L respectivement. Le dosage de l'acide trans, trans muconique présente l'avantage d'être sensible et plus spécifique que le dosage des phénols urinaires. C'est le marqueur de choix pour des expositions professionnelles à des concentrations moyennes d'au moins 0,25 ppm de benzène ; en deçà, il manque de sensibilité.

#### RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

##### ■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

## ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

- Le patient fume-t-il ?
- Le patient est-il exposé professionnellement au benzène ?

## METHODES DE DOSAGE

Les méthodes de dosage disponibles pour le benzène sont principalement la chromatographie en phase gazeuse avec espace de tête ou couplée à la spectrométrie de masse.

Les méthodes de dosage des métabolites urinaires reposent sur des méthodes de chromatographie liquide haute performance ou des méthodes spectrophotométriques.

## VALEURS DE REFERENCE

Dans la population générale, la concentration de benzène dans le sang est inférieure à 500 ng/l de sang chez les fumeurs (< 250 ng/l chez les non-fumeurs). Il n'existe pas de valeur-guide, ni en France, ni aux Etats-Unis, pour les sujets exposés professionnellement. Il n'existe aucune donnée officielle quant aux valeurs de référence ou valeur-guide pour le benzène urinaire.

En France, les valeurs de référence dans la population générale des phénols urinaires sont < 30 mg/g de créatinine. Il n'existe pas de valeur-guide pour les sujets exposés professionnellement, ni en France, ni aux États-Unis pour les phénols urinaires.

En France, les valeurs de référence dans la population générale de l'acide trans, trans muconique urinaire sont < 0,5 mg/g de créatinine chez les fumeurs et < 0,05 mg/g de créatinine chez les non-fumeurs. La valeur-guide pour les sujets exposés professionnellement en France est < 5 mg/g de créatinine en fin de poste. Il est à noter que cette valeur-guide a été établie en 1997 au moment où la valeur limite d'exposition pour le benzène était de 5 ppm, alors qu'elle est aujourd'hui de 1 ppm ; on peut donc retenir, pour l'acide trans, trans muconique, la valeur-guide de 1 mg/g de créatinine pour 1 ppm de benzène atmosphérique.

biomnis – biomnis

## VARIATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

La concentration maximale permissible de benzène dans le sang pendant l'exposition est de 20 µg/l pour une valeur moyenne d'exposition inférieure à 1 ppm.

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Fiches Biotox, *benzène sanguin – benzène urinaire – acide trans, trans muconique – phénols urinaires*, [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)
- Fiche toxicologique n° 49, *benzène*, [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)