

Benzène

est-ce encore un problème en Amérique du Nord en ce début de millénaire ?

par Pierre L. Auger

En septembre 1998, un travailleur de 45 ans vous consulte pour cause de léthargie et fatigue. La formule sanguine met en évidence une pancytopenie, tandis que la biopsie osseuse et la ponction de moelle révèlent une aplasie médullaire. Ses antécédents professionnels indiquent qu'il travaille depuis 21 ans dans une usine pétrochimique où l'on fabrique une résine par pyrolyse d'un carburant contenant 0,3 % de benzène. De 1977 à 1993, ce travailleur était affecté au Service de l'emballage, puis il a été muté au secteur de la désactivation où, tous les jours pendant trente minutes, il est exposé à des taux probablement élevés de benzène.

Comment évaluer si l'aplasie médullaire diagnostiquée chez cette personne est attribuable à son travail ?

LES EFFETS NÉFASTES du benzène sont connus depuis la fin du XIX^e siècle. Même s'il en est résulté une diminution de l'utilisation de ce solvant en Amérique du Nord, il n'en demeure pas moins que les États-Unis ont produit, en 1994, 6,6 milliards de kilos de benzène¹. Le benzène demeure donc encore aujourd'hui un produit dont les quantités dans l'environnement et les milieux de travail ne sont pas négligeables.

Exposition

Au travail

Dans les pays occidentaux, 90 % du benzène est utilisé comme réactif de base dans la production de plusieurs substances chimiques tels que l'éthylbenzène, le cumène et le cyclohexane. Plus loin dans la chaîne, ces produits secondaires sont employés dans la production de styrène, de phénol, d'acétone, de résines de nylon, etc. Jusqu'à tout récemment, le benzène était employé dans l'industrie de la chaussure, du cuir et du vêtement, de la rotogravure, du caoutchouc et des pneus comme composant de la colle utilisée. Aujourd'hui, le benzène a été remplacé par le toluène, considéré comme moins myélotoxique. Malgré tout, environ 2 % de la production de

benzène est utilisée comme solvant dans les secteurs de la peinture industrielle, de la colle, du décapant, du cuir et du caoutchouc. De plus, les pays asiatiques, dont la Chine, demeurent de grands utilisateurs de ce produit toxique.

Le benzène est un contaminant inévitable des produits pétroliers, notamment de l'essence, et se retrouve en quantités variables dans les produits de combustion des substances à base de carbone. Ce fait a pour conséquence de créer une nouvelle classe de travailleurs à risque, soit ceux travaillant à la production, à l'extraction, au transport et à la distribution du pétrole. Les employés exposés de façon continue à la pollution urbaine, comme les policiers affectés à la circulation, deviennent aussi des cibles. Certaines études ont démontré une prévalence accrue de leucémie aiguë chez les distributeurs d'essence et les pompistes, tandis que d'autres ont contredit cette conclusion².

Dans l'environnement

Selon l'agence américaine de protection de l'environnement (USEPA), l'émission de benzène dans l'atmosphère totalise quelque 34 000 tonnes métriques par année. Les principales sources sont les produits de combustion de l'automobile, les opérations de ravitaillement en essence, les émissions industrielles et le tabagisme qui constitue la source anthropogénique la plus importante. De plus, l'USEPA a établi une liste de 1428 sites d'enfouissement sanitaire à risque élevé de

Le Dr Pierre L. Auger, hématologue et spécialiste de la médecine du travail, est fellow du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et travaille au Centre de santé publique de Québec, à Québec.

T A B L E A U I

Types de cancer signalés à la suite d'une exposition au benzène

Leucémie aiguë lymphoblastique
Leucémie myéloïde chronique
Leucémie lymphoïde chronique
Érythroleucémie
Maladie de Hodgkin
Lymphome
Myélome
Cancer du poumon

contamination chimique, dont 816 contiennent du benzène³.

Effets sur la santé

Effets aigus

Les symptômes provoqués par l'inhalation de benzène touchent prioritairement le système nerveux central : étourdissements, euphorie, nausées, vomissements, céphalées, ataxie et somnolence pouvant évoluer vers le coma.

Effets chroniques

● **Hématologie :** L'exposition au benzène est reconnue depuis longtemps comme cause de nombreuses maladies du sang : anémie, leucopénie surtout aux dépens des lymphocytes, thrombopénie, aplasie médullaire et syndrome myélo-dysplasique, un état préleucémique. La relation dose-effet entre une exposition au benzène et ces affections a toujours été difficile à établir du fait qu'il existe une susceptibilité individuelle à cette exposition (*Voir Groupes exposés*).

● **Néoplasie :** Il est depuis longtemps admis que l'exposition au benzène est cause de leucémie myéloïde ou myélomonocytaire aiguë. Certaines études ont, de plus, émis l'hypothèse d'un lien possible avec certains autres cancers. D'autres travaux ont, toutefois, infirmé cette hypothèse.

Par contre, il est indubitable que le benzène est cancérigène (*voir tableau I*). Le Centre International de la Recherche sur le Cancer (CIRC), chapeauté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), établit le caractère cancérigène comme probant en mettant le benzène dans la classe 1 (substance reconnue comme cancérigène pour l'homme).

Reproduction et génotoxicité

Même si les études chez l'humain sont contradictoires, la recherche chez les animaux démontrent une fœtotoxicité et

T A B L E A U II

Facteurs augmentant le risque de complications à la suite d'une exposition au benzène

Maladies hématopoïétiques sous-jacentes

● Thalassémie, carence en acide folique

Synthèse rapide de la moelle osseuse

● Chez le fœtus, l'enfant et le patient anémique

Métabolisation accrue du benzène

● Chez les femmes

Anomalies enzymatiques

● Absence d'activité de la NADPH-quinone oxydoréductase I (NQO-I)

● Activité accrue du cytochrome P450 CYP 2E1

● Baisse de la concentration de la glutathion-S-transférase

une embryotoxicité reproductibles. De plus, le benzène traverse le placenta et se retrouve dans le lait maternel⁴. La travailleuse enceinte ou qui allaite exposée à ce produit devrait donc être réaffectée ou retirée de son milieu de travail selon les critères de la *Loi sur la santé et la sécurité du travail*.

Les études cytochimiques ont démontré plusieurs anomalies dans les cellules des travailleurs exposés : aneuploïdie, hyperdiploïdie ou translocation des chromosomes 8 et 21. Au microscope, les aberrations chromosomiques apparaîtront sous forme de cassures ou de brèches lors de l'échange des chromatides sœurs. De plus, les translocations 8/21 et les délétions 5/7 se retrouveront plus fréquemment chez les patients souffrant de syndrome myélo-dysplasique et de leucémie causés par des expositions à des produits chimiques.

Groupes exposés

Toutes les personnes ne réagissent pas de façon identique à ce contaminant (*voir tableau II*).

Physiopathologie

Le benzène est en soi peu toxique. Il est métabolisé principalement par le cytochrome P450 (CYP 2E1) dans le foie en différents métabolites : phénol, hydroquinone, catéchol, muconaldéhyde et *p*-benzoquinone. Les preuves scientifiques actuelles pointent vers une synergie additive de cet ensemble de produits secondaires aboutissant à une action sur certains chromosomes ou sur la mitose cellulaire. Il survient alors une alkylation des protéines et acides aminés de l'ADN, des microtubules et de la topo-isomérase II (enzyme nécessaire au

déploiement harmonieux de la forme stérique de l'ADN). Ces réactions chimiques auraient pour conséquence d'activer certains proto-oncogènes, de fusionner d'autres gènes ou d'inactiver des gènes suppressifs comme le *p53*. De plus, ces mêmes métabolites ont probablement une action épigénétique sur les cellules stromales de la moelle osseuse, ces dernières étant essentielles à la myélopoïèse⁵

Surveillance biologique

Jusqu'à tout récemment, le phénol urinaire était considéré comme le marqueur spécifique de l'exposition au benzène. Malheureusement, cette mesure est peu sensible en raison principalement de la production de phénol de source endogène (métabolisme des acides aminés). Il est maintenant possible de mesurer plusieurs éléments du métabolisme du benzène : benzène sanguin, urinaire ou alvéolaire, métabolites urinaires (hydroquinone, catéchol, benzènetriol-1,2,4, acide S-phénylmercapturique et acide trans-trans muconique). La mesure de l'acide trans-trans muconique urinaire a remplacé celle du phénol, car la corrélation entre l'exposition aérienne et la concentration urinaire de ce métabolite est adéquate. De plus, elle est suffisamment sensible pour être utilisée lors d'une exposition à faible dose. Par contre, la concentration de ce métabolite peut être faussement élevée chez le fumeur ou au cours d'une absorption anormalement élevée d'acide sorbique (sorbitol), un agent de conservation utilisé couramment dans la nourriture. Lors de l'évaluation clinique d'un travailleur, le médecin pourra demander une numération des globules rouges et blancs afin de vérifier s'il y a augmentation du volume globulaire moyen, ce qui pourrait l'aider à déceler précocement des signes de maladie.

REVENONS à notre travailleur du début. Aucune cause personnelle ou autre n'a pu être mise en évidence, comme une consommation de médicaments, une exposition aux rayonnements ionisants, aux virus de l'hépatite, du sida, d'Epstein-Barr, etc., une hémoglobinurie nocturne paroxystique, une maladie auto-immune ou des anomalies héréditaires. Les taux de benzène dans l'environnement variaient de 0,07 ppm à 0,40 ppm au Service de désactivation et de 0 ppm à 0,04 ppm dans le secteur de l'emballage. La concentration d'acide muconique était aux alentours de 0,40 µmol à 0,50 µmol par mmol de créatinine. Les médecins ont quand même conclu à une relation de cause à effet attribuable à une faible exposition de longue durée. Il est, en effet, fort probable que les niveaux d'exposition aient été plus élevés au cours d'épisodes antérieurs et que le patient eût été plus sensible que la moyenne, ce qui est difficile à évaluer actuellement en clinique¹¹. ❧

ENCADRÉ

Normes

L'USEPA évalue les risques du benzène en regard de ses attributs cancérigènes, de sorte qu'elle ne peut établir de seuil sans effet⁶ (tout comme pour les rayonnements ionisants, par exemple). L'exposition à ce produit doit donc être réduite au minimum. La présence malgré tout très répandue du benzène force les organismes de réglementation à proposer certaines normes de sécurité :

- ☉ eau : 0,005 mg/l⁷ ;
- ☉ environnement : 0,4 ppb dans l'air, pendant toute une vie pourrait provoquer un cancer chez une personne³ exposée sur 100 000 ;
- ☉ travail : 1 ppm⁸, 0,5 ppm⁹ dans l'air ;
- ☉ acide muconique urinaire :
 - ☉ < 0,4 µmol/mmol de créatinine chez les personnes non exposées ;
 - ☉ 0,64 µmol/mmol de créatinine pour 0,5 ppm au cours d'une exposition aérienne ;
 - ☉ 1,1 µmol/mmol de créatinine pour 1 ppm¹⁰.

Bibliographie

1. Irons RD, Gross S. Leukemia and benzene. *Clin Occup Environ Med* 2002 ; 2 : 841-53.
2. Bates. Benzene. Dans : Mc Farland & Bates, rédacteurs. *Toxicology of Solvents*. N RPPRA Technology Ltd ; 2002 ; chapitre 2 : 25-55.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Public Health Statement for Benzene*. Disponible : <http://atsdr1.atsd.cdc.gov/Tox.Profiles/phs8803.html>
4. Anonyme. Benzene. Dans : Frazier LM, Marvin L, rédacteurs. *Reproductive Hazards of the Work Place*. Hage John Wiley and sons; 1998 : 169-171.
5. Snyder R. Benzene and leukemia. *Crit Rev Toxicol* 2002 ; 32 : 155-210.
6. USEPA-IRIS. Benzene (CARSN 71-43-2) Disponible : www.epa.gov/iris/subst/0276.htm
7. *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada*. Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable avril 2003. Disponible : www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/pdf/sommaire/pdf_p.4
8. *Règlement sur la qualité du milieu de travail* (Québec) et *Occupational Safety and Health Act* (États-Unis).
9. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2001 ; *TLV's and BEI's* ACGIH : 16.
10. Truchon G. *Guide de surveillance biologique-Prélèvement et interprétation des résultats*. 5^e éd. IRSST ; mai 1999 : 42.
11. Baak YM, Ahn BY, Chang HS, Kim KA, Lim Y. Aplastic anemia in a petrochemical factory worker. *Environ Health Perspec* 1999 ; 107 : 851-3.

Vous avez des questions ? Veuillez nous les faire parvenir par télécopieur au secrétariat de l'Association des médecins du réseau public en santé au travail du Québec, au (418) 666-0684.