



anses

Valeurs guides  
de qualité d'air intérieur

---

## 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 l'actualisation des valeurs guides de qualité d'air intérieur du 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

En France, à l'instar de la qualité de l'air extérieur, la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments constitue une préoccupation de santé publique, chaque individu passant en moyenne 85 % de son temps dans des environnements clos. L'environnement intérieur présente une grande diversité de situations de pollutions dues à des contaminants chimiques ou microbiologiques ou des agents physiques, et liées notamment à la nature des matériaux de construction, aux équipements, à l'environnement extérieur immédiat et aux activités des occupants. Or, ces polluants peuvent avoir des conséquences sur l'état de santé des individus, même si elles ne sont pas toutes quantifiables avec précision.

L'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses) poursuit une activité d'expertise visant à produire des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), fondées sur des critères sanitaires.

Une VGAI est définie comme une valeur numérique associée à un temps d'exposition correspondant à une concentration dans l'air d'un agent chimique en dessous de laquelle aucun effet sanitaire ou, dans le cas des composés odorants, aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé ne sont, en principe, attendus pour la population générale. Cette

définition est généralement applicable dans le cadre de valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose (la VGAI s'exprime en masse par volume d'air (mg ou µg par m<sup>3</sup>)). Dans le cas d'effets sans seuil de dose, les VGAI sont exprimées sous la forme de niveaux de risque correspondant à une probabilité de survenue de l'effet.

Le benzène a fait l'objet de plusieurs travaux d'expertise dans le cadre des missions pérennes de l'Anses sur les valeurs de référence, notamment la proposition de VGAI en 2008 et de valeur toxicologique de référence (VTR) en 2014 qui visent à protéger la population générale. Les nouvelles données disponibles, notamment sur les effets cancérogènes du benzène ont conduit l'Anses à mettre à jour ces valeurs de référence par inhalation.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

Pour conduire ces travaux d'expertise, différents collectifs ont été mobilisés :

- le comité d'experts spécialisé « valeurs sanitaires de référence », appelé CES VSR, qui a la charge de l'élaboration et de la validation des diverses valeurs de référence sur lesquelles l'Anses est sollicitée (VTR, Valeur Limite d'Exposition Professionnelle (VLEP), Valeur Limite Biologique (VLB), Valeur Biologique de Référence (VBR), VGAI, Derived No Effect Level (DNEL)) ;
- le groupe de travail « Métrologie » qui a évalué les méthodes de mesures disponibles pour le suivi des niveaux d'exposition dans l'air intérieur au regard des VGAI proposées ;
- le CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens », appelé CES Air, qui a adopté les travaux du GT Métrologie et formulé des recommandations sur la base des données existantes relatives aux méthodes de mesure du benzène pour comparaison des niveaux de concentrations avec les VGAI.

### Méthode d'expertise

La démarche générale d'élaboration de VGAI est résumée ci-dessous (Anses, à paraître) :

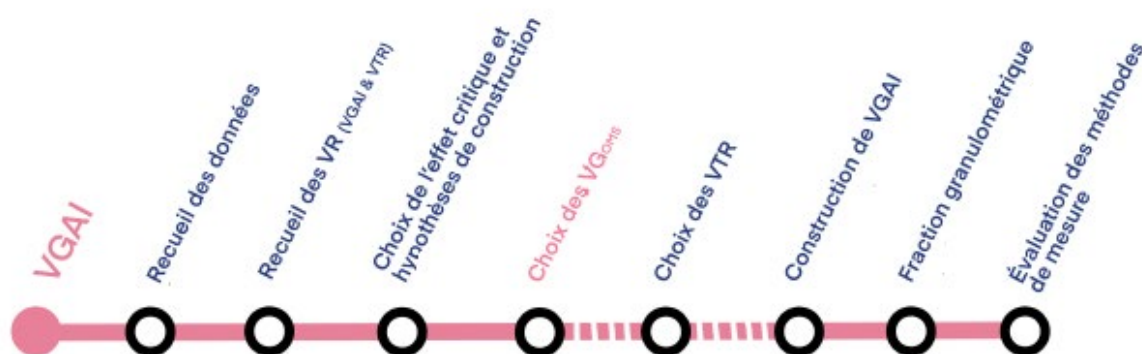


Figure 1 : proposition des VGAI (Anses, à paraître)

Nota bene : VG<sub>OMS</sub> : Valeur guide de l'OMS. S'il n'existe pas de VG<sub>OMS</sub> ou de VTR par voie respiratoire ou que celles-ci sont jugées non satisfaisantes, l'Anses construit une VGAI. La fraction granulométrique à considérer concerne l'élaboration de VGAI pour des agents chimiques sous forme d'aérosol et s'applique notamment pour l'accompagnement des méthodes de mesure à recommander.

Les travaux ont été présentés aux deux CES sollicités en mars et mai 2024. Le CES VSR a validé la mise à jour des VGAI pour le benzène le 15 mars 2024. Le CES Air a validé les recommandations relatives aux méthodes de mesure du benzène en lien avec les VGAI proposées, lors de la séance du 27 mai 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 VSR ET DU CES AIR

#### 3.1. Mise à jour des VGAI pour le benzène par le CES VSR

##### ▪ Synthèse des données sur les effets sanitaires

A partir de l'analyse et des conclusions du CES VSR sur l'élaboration de VTR pour le benzène, une synthèse de ces travaux d'expertise est présentée ci-dessous (Anses 2024). Seules les données de toxicité suite à une exposition par inhalation sont présentées, l'inhalation étant la voie d'exposition majoritaire de l'Homme au benzène

**Concernant les effets sur la santé**, les données chez l'Homme sont décrites ci-dessous.

##### 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 %. 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). Les niveaux les plus élevés de benzène sont ainsi observés dans les tissus adipeux et la moelle osseuse après inhalation chez l'Homme. Le benzène passe également les barrières hémato-encéphalique et placentaire et est présent dans le sang du cordon à des concentrations égales ou supérieures à celles présentes dans le sang maternel (Winek et Collom 1971 ; Dowty *et al.* 1976).

Le métabolisme du benzène ne semble pas dépendre de la voie d'absorption. Le métabolisme du benzène est essentiellement hépatique, bien que d'autres organes, où il s'est accumulé comme la moelle osseuse, peuvent le prendre en charge.

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.

### Effets aigus

Quelques rapports de cas anciens chez l'humain 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).

### 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.

### Effets subchroniques et chroniques non cancérogènes :

#### ▪ 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 (thrombocytopénie, granulopénie, lymphopénie, anémie, pancytopénie 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. 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

Le benzène altère l'immunité humorale en induisant des changements dans les concentrations sanguines d'immunoglobulines (Ig). Une réduction des immunoglobulines IgG et IgA a été observée dans plusieurs études. Le benzène altère également 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 alors que d'autres n'ont mis en évidence aucune association entre l'exposition au benzène et la santé respiratoire des enfants (Santé Canada 2023).

- 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 de 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) mais pas d'association entre l'exposition environnementale *in utero* au benzène et la survenue d'anomalies congénitales, des effets cognitifs ou le développement psychomoteur de l'enfant (Lertxundi *et al.* 2015 ; Vincetti *et al.* 2016, Janitz *et al.* 2018).

### Génotoxicité

Le benzène présente les principales caractéristiques des agents cancérigènes. En particulier, il existe des preuves solides, suite à des études menées chez l'animal mais également chez l'humain, que le benzène est métabolisé en métabolites électrophiles actifs pouvant induire un stress oxydant et des dommages oxydatifs. Il est également décrit comme génotoxique, immunosuppresseur et hématotoxique (CIRC 2018). De plus, il existe des preuves provenant d'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).

### Effets cancérigènes

Le benzène est classé comme agent cancérigène pour l'Homme (groupe 1) par le centre international de recherche sur le cancer (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 entre l'exposition au benzène et 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 sur l'existence d'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 risque de 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 confirment le risque de LAM associées à l'exposition professionnelle au benzène (CIRC 2018 ; Scholten *et al.* 2022).

#### ▪ **Mise à jour des VGAI pour le benzène**

La mise à jour des VGAI pour le benzène s'est appuyée sur les travaux d'expertise relatifs à la proposition de VTR par inhalation pour le benzène adopté en janvier 2024 par le CES VSR et présentés en Annexe 1. En se basant sur ces travaux, il est proposé une mise à jour des VGAI pour le benzène pour protéger la population générale des effets aigus, subchroniques et chroniques (Tableau 1). Comme en 2008, compte tenu des situations d'exposition possibles, les trois durées d'expositions, court terme, moyen terme et long terme sont considérées. Pour les expositions long terme, les effets hématologiques non cancérogènes (à seuil) d'une part et cancérogènes (sans seuil) d'autre part sont pris en compte.

**Les effets hématologiques observés chez l'Homme et l'animal ont été retenus comme effets critiques pour les VTR court terme, moyen terme et long terme avec l'hypothèse de construction à seuil de dose (effets à seuil).** L'analyse des valeurs guides et VTR existantes a conduit à choisir les valeurs proposées par l'ATSDR en 2007, ce qui était déjà le cas pour les VGAI proposées en 2008. Le niveau de confiance global est moyen pour les VTR court et moyen terme, et moyen-fort pour la VTR long terme. **Il est donc maintenu une VGAI court terme à 30 µg.m<sup>-3</sup>, une VGAI moyen terme<sup>3</sup> à 20 µg.m<sup>-3</sup> et une VGAI long terme à 10 µg.m<sup>-3</sup>.**

Pour les effets cancérogènes, l'effet critique retenu est la LAM. Il s'agit du type de leucémie pour lequel le niveau de preuve d'une association causale avec l'exposition au benzène est le

<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)



plus élevé selon le CIRC. Une nouvelle VTR sans seuil a été construite par l'Anses en 2024 et s'appuie sur la méta-régression de Scholten *et al.* de 2022 incluant 6 études épidémiologiques et considérant comme effet critique la LAM. La combinaison des résultats de plusieurs études épidémiologiques est intéressante pour accroître la robustesse et la précision dans l'estimation du risque de LAM. L'approche retenue pour la construction de la VTR s'appuie sur l'utilisation d'une table de survie qui est à privilégier quand les données nécessaires (incidence ou mortalité par classe d'âge en France pour l'effet critique) sont disponibles selon les recommandations de l'Anses (Anses, à paraître). 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, 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.

Ainsi, l'excès de risque unitaire (ERU) proposé en 2024 par l'Anses est retenu pour la mise à jour de la VGAI visant à protéger des effets cancérogènes du benzène. Cet ERU est de  $1,6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ . Les VGAI sont exprimées sous la forme de concentrations correspondant à une probabilité de survenue de la maladie de 1 pour 100 000 et de 1 pour 1 000 000. Elles sont respectivement égales à  $6 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$  et  $0,6 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ .

**Tableau 1 : VGAI proposées pour le benzène par l'Anses (2024)<sup>4</sup>**

Référence	Effet critique	VGAI	Durée d'application	Niveau de confiance de la VTR
<b>VGAI court terme (CT)</b>				
ATSDR 2007 (Rozen <i>et al.</i> 1984)	Hématotoxicité Diminution de la réponse proliférative des lymphocytes B (action mitogène induite par LPS), diminution des lymphocytes circulants	<b>30 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b>	Pour une exposition de 1 à 14 jours	Moyen
<b>VGAI moyen terme (MT)</b>				
Rosenthal et Snyder 1987	Hématotoxicité Retard dans l'alloréactivité <i>in vitro</i> des lymphocytes	<b>20 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b>	Pour une exposition de 14 jours à 1 an	Moyen
<b>VGAI long terme (LT)</b>				
Lan <i>et al.</i> 2004	Hématotoxicité Diminution du nombre de lymphocytes	<b>10 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b>	Pour une exposition > 1 an	Moyen fort
Anses 2024 (Scholten <i>et al.</i> 2022)*	Leucémie aiguë myéloïde (mortalité)	<b>6 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b> pour un niveau de risque de $10^{-5}$ <b>0,6 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b> pour un niveau de risque de $10^{-6}$	Pour une exposition vie entière	Moyen fort
*: méta-régression de six études épidémiologiques en milieu professionnel (exposition par inhalation)				

<sup>4</sup> La terminologie associée à la dénomination des VGAI a évolué. Les VGAI « intermédiaires » sont désormais dénommées VGAI « moyen terme ». La durée d'application est inchangée (cf. guide méthodologique d'élaboration des VR à l'Anses – à paraître).

### 3.2. Accompagnement métrologique des VGAI par le CES Air

#### ▪ Sources d'émission et concentrations dans les environnements intérieurs

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. 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'apport d'air extérieur via l'ouverture des fenêtres ou la ventilation.

Dans l'air extérieur, 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 atmosphériques de benzène ont diminué de 70 % en France. 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). 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).

Les concentrations mesurées en France 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 2. En France, la réglementation relative à la surveillance de la qualité de l'air intérieur dans certains établissements recevant du public (ERP) fixe, pour le benzène, une VGAI de  $2 \mu\text{g.m}^{-3}$  (article R221-29 du code de l'environnement) et une valeur de  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  au-delà de laquelle des investigations complémentaires sont menées (Décret n° 2012-14 du 5 janvier 2012 relatif à l'évaluation des moyens d'aération et à la mesure des polluants effectuées au titre de la surveillance de la qualité de l'air intérieur de certains établissements recevant du public).

**Tableau 2 : Concentrations en benzène mesurées dans différents environnements intérieurs en France**

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 logements (effectif redressé = 23 392 236 logements) <sup>5</sup>	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 - BPE)	2013-2014	68 BPE	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 écoles)	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 - ESMS)	2019-2020	97 ESMS	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, SD : standard deviation (écart type)

D'après Géod'air<sup>6</sup>, la moyenne annuelle mesurée en 2023 dans l'air extérieur en France métropolitaine est comprise entre 0,26 et 2,82  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  selon la typologie de station de mesure prise en compte.

L'air extérieur contribue de manière importante aux concentrations en benzène mesurées dans l'air intérieur. Les concentrations moyennes mesurées dans l'air extérieur sont généralement du même ordre de grandeur que celles mesurées dans l'air intérieur. Globalement, la population est plus exposée par voie respiratoire au benzène en environnement intérieur qu'en environnement extérieur, compte tenu des durées respectives passées dans ces environnements. De plus, des sources intérieures peuvent augmenter les niveaux de concentration dans l'air intérieur et donc jouer un rôle important sur l'exposition de la population générale au benzène.

<sup>5</sup> Expliquer comment le redressement a été réalisé (principe)

<sup>6</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/)

### ▪ **Évaluation des méthodes de mesure de concentration du benzène**

Le principe général de l'évaluation des méthodes de mesure est présenté en annexe 1.

Sept méthodes de mesure du benzène dans l'air intérieur et dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées selon la démarche harmonisée de l'Anses de 2020 (Annexe 2) :

- Méthode A : Prélèvement actif sur support adsorbant, désorption chimique, analyse par GC/FID ou GC/MS ;
- Méthode B : Prélèvement actif sur support adsorbant, désorption chimique, analyse par Headspace GC/FID ;
- Méthode C : Prélèvement par diffusion sur support adsorbant, désorption chimique, analyse par GC/FID ou GC/MS ;
- Méthode D : Prélèvement actif sur support adsorbant, désorption thermique, analyse par GC/FID ou GC/MS ;
- Méthode E : Prélèvement par diffusion sur support adsorbant, désorption thermique, analyse par GC/FID ou GC/MS ;
- Méthode F : Prélèvement par canister, préconcentration, analyse GC-MS
- Méthode G : Analyseur automatique.

Parmi les 7 méthodes de mesure du benzène recensées, 4 méthodes sont communes au domaine de l'air intérieur et des lieux de travail, 1 méthode est spécifique au domaine de l'air des lieux de travail et 2 méthodes sont spécifiques au domaine de l'air intérieur. La méthode G est surtout utilisée pour mesurer la concentration de benzène dans l'air ambiant. Les analyseurs commerciaux sont transportables sur site, mais ils nécessitent systématiquement plusieurs heures voire quelques jours de mise en place en tenant compte du préchauffage et des vérifications préalables nécessaires. Ce délai de préparation en amont sur site est important à prendre en compte pour toute mesure à réaliser en environnement intérieur. Il en va de même pour tout déplacement de l'analyseur, par exemple dans une autre pièce.

Le détail des méthodes et leur classement résultant de l'évaluation des méthodes de mesure conformément à la démarche du GT Métrologie en considérant des durées de prélèvement de 7 jours et des domaines de concentration de 0,1 à 2 fois les VGAI<sup>7</sup> sont présentés en Annexe 3.

Dans la suite du document, les VGAI ont été dénommées de la façon suivante :

- Court terme : VGAI CT = 30  $\mu\text{g.m}^{-3}$
- Moyen terme : VGAI MT = 20  $\mu\text{g.m}^{-3}$
- Long terme, effets à seuil : VGAI LT1 = 10  $\mu\text{g.m}^{-3}$
- Long terme, effets sans seuil pour un niveau de risque de 10<sup>-5</sup> : VGAI LT2 = 6  $\mu\text{g.m}^{-3}$
- Long terme, effets sans seuil pour un niveau de risque de 10<sup>-6</sup> : VGAI LT3 = 0,6  $\mu\text{g.m}^{-3}$

---

<sup>7</sup> Pour la comparaison à la VGAI court terme : 3 à 60  $\mu\text{g.m}^{-3}$  sur 7 jours

Pour la comparaison à la VGAI moyen terme : 2 à 40  $\mu\text{g.m}^{-3}$  sur 7 jours

Pour la comparaison à la VGAI long terme : 1 à 20  $\mu\text{g.m}^{-3}$  sur 7 jours

Pour la comparaison à la VGAI long terme pour un niveau de risque de 10<sup>-5</sup> : 0,6 à 12  $\mu\text{g.m}^{-3}$  sur 7 jours

Pour la comparaison à la VGAI long terme pour un niveau de risque de 10<sup>-6</sup> : 0,06 à 1,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$  sur 7 jours

## ▪ Conclusions du CES Air

Le CES Air conclut que :

- L'air intérieur contribue plus que l'air extérieur à l'exposition de la population générale par voie respiratoire au benzène.
- Les données disponibles tendent à montrer une diminution au cours des 20 dernières années des concentrations en benzène dans les environnements intérieurs. Les concentrations sont de l'ordre du  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Ces conclusions sont confirmées par les résultats de la campagne nationale « logements » n°2 (CNL2) qui seront publiés en 2024. Néanmoins, en comparant les VGAI avec les centiles de distribution, des dépassements de VGAI sont encore constatés : par exemple, d'après les résultats de la campagne « écoles » de l'OQAI, la VGAI LT2 de  $6 \mu\text{g.m}^{-3}$  est dépassée dans près de 5% des écoles, et la VGAI LT3 de  $0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$  est dépassée dans plus de 95 % des écoles.

Concernant les méthodes de mesure de concentration du benzène pour la comparaison aux VGAI proposées, le CES « Air » conclut que parmi les sept méthodes de mesure évaluées :

- Quatre sont recommandées pour la comparaison à une ou plusieurs VGAI, avec des degrés de validation différents :
  - La méthode A par prélèvement actif sur support adsorbant, désorption solvant au  $\text{CS}_2$  et analyse par GC/FID ou GC/MS est recommandée (cat. 1B, partiellement validée) pour la comparaison aux VGAI LT1 et LT2 ;
  - La méthode D par prélèvement actif sur support adsorbant, désorption thermique et analyse par GC-FID ou GC/MS est recommandée (cat. 1B, partiellement validée) pour la comparaison à la VGAI CT, à la VGAI MT et aux VGAI LT1 et LT2 ;
  - La méthode E par prélèvement passif sur support adsorbant, désorption thermique et analyse par GC/FID ou GC/MS est recommandée (cat. 1B, partiellement validée) pour la comparaison à la VGAI LT1 ;
  - La méthode G par analyseur automatique est recommandée (cat. 1A, validée) pour la comparaison à la VGAI MT et aux VGAI LT1 et LT2. Le CES souligne néanmoins que cette méthode est difficile à mettre en œuvre.
- La méthode C (prélèvement passif, désorption chimique et analyse par GC/FID ou GC/MS) est classée en catégorie 2, indicative pour la comparaison aux VGAI CT, MT et LT1 ;
- Les deux autres méthodes (méthode B par prélèvement actif, désorption chimique et analyse par GC/FID ou GC/MS et méthode F par prélèvement par canister, préconcentration, analyse GC/FID ou GC/MS) sont inadaptées ou non évaluables pour la comparaison à chacune des VGAI ;
- Aucune méthode de mesure n'est adaptée pour la comparaison à la VGAI LT3.

Les durées de prélèvement sont de 7 jours pour la comparaison à chacune des VGAI.

▪ **Recommandations du CES Air**

**Concernant la mesure du benzène dans l'air intérieur, au regard des VGAI proposées, le CES « Air » recommande la mise en œuvre des méthodes suivantes :**

- Pour la comparaison à la VGAI court terme : la **méthode D** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse par GC/MS ou GC/FID ;
- Pour la comparaison à la VGAI moyen terme : la **méthode D** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse par GC/MS ou GC/FID **ou la méthode G** par analyseur automatique néanmoins plus contraignante ;
- Pour la comparaison à la VGAI long terme (LT1) : la **méthode A** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant suivi d'une désorption à l'aide de CS<sub>2</sub>, analyse par GC/FID ou GC/MS, ou la **méthode D** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant suivi d'une désorption thermique et analyse par GC/MS ou GC/FID ou la **méthode E** consistant à réaliser un prélèvement passif sur tube adsorbant suivie d'une désorption thermique et analyse par GC/MS ou GC/FID ou la **méthode G** par analyseur automatique néanmoins plus contraignante;
- Pour la comparaison à la VGAI long terme associée à un niveau de risque de 10<sup>-5</sup> (LT2) : la **méthode A** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant suivi d'une désorption à l'aide de CS<sub>2</sub>, analyse par GC/FID ou GC/MS ou la **méthode D** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant suivi d'une désorption thermique et analyse par GC/MS ou GC/FID ou la **méthode G** par analyseur automatique néanmoins plus contraignante.

Les durées de prélèvements recommandées sont de 7 jours pour la comparaison à chacune des VGAI.

Aucune méthode n'est recommandée pour la comparaison à la VGAI long terme pour un niveau de risque de 10<sup>-6</sup> (LT3). Le CES recommande donc de développer une méthode de mesure adaptée à la sensibilité requise.

Le CES souligne qu'une vigilance toute particulière doit être apportée à la très haute pureté du CS<sub>2</sub> utilisé comme solvant pour la désorption dans la méthode A. **Le CES attire l'attention des utilisateurs sur le fait que le CS<sub>2</sub> est classé reprotoxique de catégorie 2.**

**Par ailleurs, le CES Air recommande** de réviser la réglementation française relative à la surveillance de la qualité de l'air intérieur dans les ERP concernés, pour tenir compte de la mise à jour des VGAI.

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

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations des CES « Valeurs sanitaires de référence » et « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » présentées ci-dessus.

L'Agence rappelle qu'une valeur guide de qualité d'air intérieur (VGAI) propose un cadre de référence s'appuyant exclusivement sur des critères sanitaires et destiné à protéger la

population générale des effets sanitaires liés à une exposition à la pollution d'un contaminant de l'air par inhalation. Les VGAI sont destinées, en premier lieu, aux pouvoirs publics afin qu'ils fixent des valeurs de gestion du risque. A ce titre, les résultats de la campagne nationale « logements » n°2 (CNL2) qui seront publiées en 2024 permettront d'illustrer l'évolution des concentrations en benzène dans les environnements intérieurs et le niveau de dépassement des VGAI proposées.

Sur la base des nouvelles connaissances sur les effets cancérogènes du benzène, en particulier la leucémie aiguë myéloïde pour lequel le niveau de preuve d'une association causale avec l'exposition au benzène est le plus élevé, l'Anses a mis à jour les valeurs de référence pour la population générale, à savoir les valeurs toxicologiques de référence (VTR) et les VGAI. Elle recommande à présent deux nouvelles VGAI long terme de  $6 \mu\text{g.m}^{-3}$  et  $0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ , correspondant à des niveaux de concentration associés à des excès de risque individuels (ERI) de  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  respectivement.

Les VGAI dites court terme, moyen terme et long terme pour des effets non cancérogènes sont inchangées par rapport aux valeurs proposées en 2008.

L'Agence constate que les méthodes de mesure ne permettent pas d'effectuer des mesures de benzène dans l'air intérieur à des fins de comparaison à la valeur guide la plus basse de  $0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$  (ERI de  $10^{-6}$ ). L'Agence insiste sur la nécessité de valider des méthodes de mesure adaptées pour la comparaison à cette VGAI.

Enfin, l'Agence rappelle qu'avec la mise en place en 2024 de l'Observatoire de la qualité des environnements intérieurs (OQEI) portée conjointement par l'Anses et le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) des connaissances, voire des solutions, pourront être apportés à l'ensemble des parties prenantes pour améliorer la gestion des risques liés à ces environnements.

Pr Benoît Vallet

## MOTS-CLÉS

Valeur guide de qualité de l'air intérieur, VGAI, benzène, 71-43-2, inhalation, aiguë, subchronique, chronique, cancer, métrologie, méthodes de mesure, logements, écoles, expertise

Air quality guideline, IAQG, benzene, 71-43-2, inhalation, acute, subchronic, chronic, cancer, metrology, dwellings, schools, expert assessment

## CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Avis relatif à l'actualisation des valeurs guides de qualité de l'air intérieur du benzène (CAS n°71-43-2) (saisine 2021-MPEX-0005). Maisons-Alfort : Anses, 19 p.



**ANNEXE 1 : VTR ANSES (2024) POUR L'EXPOSITION AU BENZENE PAR VOIE RESPIRATOIRE**

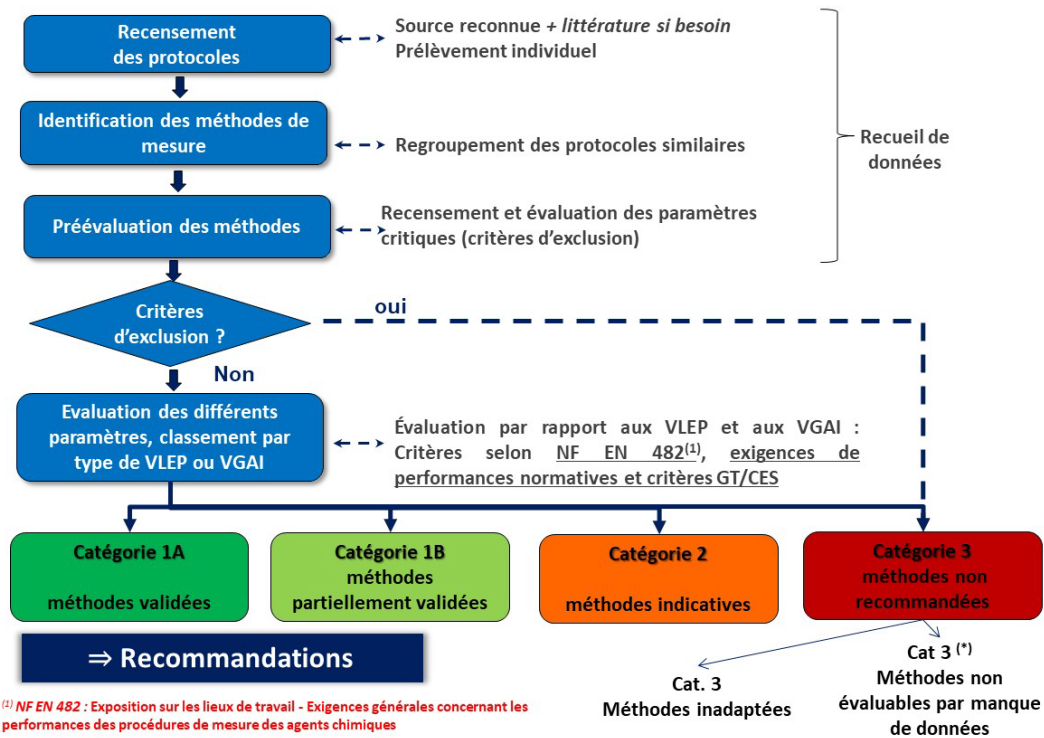
**Tableau 3 : VTR court, moyen, long terme à seuil par voie respiratoire pour le benzène (Anses 2024)**

Type de VR		Court terme	Moyen terme	Long terme
<b>VTR</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 4 : VTR cancérigène sans seuil par voie respiratoire pour le benzène (Anses 2024)**

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

## ANNEXE 2 : PRINCIPE GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION DES MÉTHODES DE MESURE



### ANNEXE 3 : CLASSEMENT DES MÉTHODES DE MESURE DE CONCENTRATION DU BENZENE DANS L'AIR POUR LE SUIVI DES VGAI

Méthodes	Protocoles	Classement pour le contrôle de la VGAI					
		Court terme (CT)	Moyen terme (MT)	Long terme (LT1)	Long terme (10 <sup>-5</sup> ) (LT2)	Long terme (10 <sup>-6</sup> ) (LT3)	
		30 µg.m <sup>-3</sup>	20 µg.m <sup>-3</sup>	10 µg.m <sup>-3</sup>	6 µg.m <sup>-3</sup>	0,6 µg.m <sup>-3</sup>	
A	Prélèvement actif sur tube charbon actif (100/50) Désorption CS <sub>2</sub> Analyse par GC/MS ou FID	INRS MétroPol M-40 (2019) INSST MTA/MA-030 (1992) NIOSH 1501 (2003) OSHA 1005 (2020) OSHA 5000 (2021) IRSST 369 (2012) HSE MDHS 96 (2020) HSE MDHS 104 method 3 (2016) NF ISO 16200-1 (2001) NF X43-267 (2014)	3*	3*	3*	3*	3*
	NF EN 14662-2 (2005)	2	2	1B	1B	3	
	Prélèvement actif sur tube charbon actif (300/600) Désorption CS <sub>2</sub> Analyse par GC/MS ou FID	DGUV 213-504 (2019) BGIA 6265 method 1 (2019) MAK DFG method 1 (1995)	2	2	2	2	3
B	Prélèvement actif sur tube charbon actif (300/600) Désorption mélange de solvants Analyse par Headspace GC/FID	MAK DFG solvent mixtures method 4 (1995)	3*	3*	3*	3*	3*
C	Prélèvement passif sur badge charbon actif Désorption CS <sub>2</sub> Analyse par GC/MS ou FID	INRS MétroPol M-237 (2016), M-243 (2015) OSHA 1005 (2020) HSE MDHS 88 (1997) EN ISO 16200-2 (2000) NF EN 14662-5 (2005)	2 (SKC 575-001 ou ORSA-5)	2 (SKC 575-001, ORSA-5 ou Radiello-130)	2 (ORSA-5 ou Radiello-130)	3	3
D	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/MS ou FID	MAK DFG Solvent mixture 5 (2005) DGUV 213-504 (2019) BGIA 6265 method 2 (2019) EN ISO 16017-1 (2001) HSE MDHS 72 & 104 method 1 (1993-2016) NF EN 14662-1 (2005) EN ISO 16000-6 (2012) EPA TO-1, TO-2 & TO-17 (1984, 1999 & 1999) INRS MétroPol M-338 (2016) NIOSH 2549 (1996)	1B (Chromosorb 106 ou Carbo-pack X)	1B (Chromosorb 106 ou Carbo-pack X)	1B (Carbo-pack B ou Carbo-pack X)	1B (Carbo-pack B ou Carbo-pack X)	3

Méthodes		Protocoles	Classement pour le contrôle de la VGAI				
			Court terme (CT)	Moyen terme (MT)	Long terme (LT1)	Long terme (10 <sup>-5</sup> ) (LT2)	Long terme (10 <sup>-6</sup> ) (LT3)
			30 µg.m <sup>-3</sup>	20 µg.m <sup>-3</sup>	10 µg.m <sup>-3</sup>	6 µg.m <sup>-3</sup>	0,6 µg.m <sup>-3</sup>
<b>E</b>	Prélèvement passif sur tube adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/MS ou FID	MAK DFG method 5 (2005) INSST MTA/MA-066 (2019) EN ISO 16017-2 (2003) HSE MDHS 80 & 104 method 2 (1995-2016) NF EN 14662-4 (2005)	3	3	1B (Carbopack B ou Carbopack X)	2 (Carbopack B)	3
<b>F</b>	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse GC-MS	EPA TO-14A (1999) EPA TO-15 (1999)	3	3	3	3	3
<b>G</b>	Analyseur automatique	NF EN 14662-3 (2005) US EPA TO-3 (1984)	2	1A	1A	1A	3

**NOTE :** Catégorie 1A : méthodes validées, Catégorie 1B : méthodes partiellement validées, Catégorie 2 : méthodes indicatives, Catégorie 3 : méthodes inadaptées, Catégorie 3\* : méthodes non évaluables par manques de données.



---

# **Actualisation des valeurs guides de qualité d'air intérieur**

**Benzène (CAS n°71-43-2)**

---

**Mission permanente « Valeurs guides de qualité d'air intérieur »**

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

## **RAPPORT d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques liés aux milieux aériens »**

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

**Groupe de travail « Métrologie »**

**Mai 2024**

## Citation suggérée

---

Anses. (2024). Actualisation des valeurs guides de qualité de l'air intérieur pour le benzène. (saisine 2021-MPEX-0006). Maisons-Alfort : Anses, 260 p.

## Mots clés

---

Valeur guide de qualité de l'air intérieur, VGAI, benzène, CAS 71-43-2, inhalation, aiguë, subchronique, chronique, cancer, métrologie, méthodes de mesure, logements, écoles, expertise

Air quality guideline, IAQG, benzene, CAS 71-43-2, inhalation, acute, subchronic, chronic, cancer, metrology, dwellings, schools, expert assessment



## 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 « MISE A JOUR DES VTR ET VGAI DU BENZENE »**

---

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée (Institut de Veille Sanitaire, devenu Santé Publique France) - Compétences : épidémiologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (Santé Publique France) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

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

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche (Centre national de la recherche scientifique (CNRS)) - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

### **GROUPE DE TRAVAIL « METROLOGIE » (2020-2024)**

---

#### **Président**

M. Benoît OURY – Retraité de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : mise au point de méthode de mesure, chimie organique - santé travail

#### **Vice-président**

M. Olivier RAMALHO - Ingénieur de recherche qualité de l'air intérieur, chef de projets Qualité des Environnements intérieurs (Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB)) – Compétences : métrologie de terrain, chimie analytique, air intérieur, COV, particules

#### **Membres**

Mme Catherine HEDOUIN-LANGLET – Responsable du laboratoire de Toxicologie Industrielle (Caisse régionale d'assurance maladie d'Île-de-France (CRAMIF)) – Compétences : santé travail (hygiéniste), Mesure des polluants, Air des lieux de travail (jusqu'au 31/08/2023).

M. Horacio HERRERA –Retraité de l'Institut universitaire romand de santé au travail – Compétences : santé travail (hygiéniste), surveillance des ambiances de travail (métrologie, chimie analytique).

Mme Virginie MATERA – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique inorganique (Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)) – Compétences : mise au point de méthode de mesure, chimie inorganique - santé travail

M. Fabien MERCIER – Ingénieur de recherche, Responsable R&D (Ecole des hautes études en santé publique / Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé (EHESP/LERES)) – Compétences : métrologie des polluants, méthodes d'analyse, air intérieur.

Mme Caroline RIO – Responsable Laboratoire Interrégional de Chimie (LIC) – Compétences : Chimie physique - aérosol organique - métrologie - air intérieur - Santé environnement

Mme Dominique SAURAT – Ministère des armées (Service de santé des armées) – Compétences : chimie analytique, prélèvement, air intérieur, expologie

Mme Sophie SOBANSKA – Chargée de recherche (CNRS) – Compétences : Biochimie - Particules - Métaux

M. Guénaël THIAULT – Chef de section (Laboratoire central de préfecture de police (LCPP)) – Compétences : métrologie, chimie, qualité de l'air

## COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

---

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

#### Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue (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 (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 (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE)) – Compétences : toxicologie générale ; neurotoxicologie, écotoxicologie ; chimie analytique ; évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude (Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS)) – Compétences : pharmacien toxicologue ; VTR ; évaluation des risques sanitaires

Mme Céline BOTINEAU – Ingénieur de prévention du risque chimique (Commissariat à l'énergie atomique (CEA)) – Compétences : hygiène industrielle ; chimie ; évaluation des risques - Démission à compter du 22/11/2022

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée (Institut de Veille Sanitaire, devenu Agence Santé Publique France) – Compétences : épidémiologie

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

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Retraitée (Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)), 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 (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 (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) (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 (NRAE UMR TOXALIM) – Compétences : Toxicologie cellulaire, génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) U1085 – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail IRSET) – Compétences : épidémiologie ; perturbateurs endocriniens ; pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical (INRS) – Compétences : médecine du travail ; toxicologie médicale ; indicateurs biologiques d'exposition (IBE)

Mme Magalie 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 (INRS) – Compétences : métrologie atmosphérique ; air des lieux de travail ; évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Professeur des Universités (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 (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 (Université de Bourgogne) – Compétences : toxicologie

#### ■ CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » – 2020-2024

##### **Présidente**

Mme Rachel NADIF – Responsable d'équipe, chargée de recherche, (Inserm, CESP U1018) – Spécialités : épidémiologie, santé respiratoire.

##### **Vice-président**

M. Hervé LABORDE-CASTEROT - Praticien hospitalier (Centre antipoison de Paris, AP-HP Nord Université Paris Cité) – Spécialités : pathologies professionnelles, toxicologie clinique, épidémiologie, allergologie.

##### **Membres**

Mme Sophie ACHARD – Maître de conférences (Faculté de Santé - Pharmacie - Université Paris Cité) – Spécialité : toxicologie environnementale.

M. Fabrice ALLIOT – Ingénieur d'études (École Pratique des Hautes Études (EPHE)) – Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, perturbateurs endocriniens.

M. Michel ANDRÉ – Directeur de recherche (Université Gustave Eiffel) – Spécialités : transports et pollution de l'air, métrologie et modélisation des émissions des véhicules et du trafic, méthodologies d'évaluation.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignante chercheuse (École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP), Université de Rennes –, IRSET UMR Inserm 1085) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires, identification des mélanges et modèles de risques associés, perturbateurs endocriniens.

M. Patrick BROCHARD – Professeur émérite (Université de Bordeaux) – Spécialités : pneumologie, pathologies professionnelles et environnementales, impact sanitaire des particules inhalées (amiante, silice...).

Mme Fleur DELVA – Praticien hospitalier, médecin de santé publique (Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux) – Spécialités : médecine, prévention, reproduction, épidémiologie.

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur Émérite des universités (Université de Bretagne Occidentale - Brest) – Spécialités : pathologies professionnelles, pneumologie, allergologie, tabacologie.

M. Marc DURIF – Directeur exécutif (Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA)) - Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, émissions

industrielles et anthropiques, caractérisation des expositions, construction de stratégies de surveillances dans l'air dans différents contextes.

Mme Emilie FREALLE – Praticien hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Université de Lille) – Spécialités : écologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

François GAIE-LEVREL – Ingénieur chercheur (Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE)) – Spécialités : métrologie, pollution atmosphérique, aérosols, nanoparticules.

M. Philippe GLORENNEC - Enseignant chercheur (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP), Université de Rennes -, IRSET UMR Inserm 1085) - Spécialité : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique.

Mme Marianne GUILLEMOT – Responsable d'études (INRS) – Spécialités : métrologie, surveillance atmosphérique et des environnements professionnels.

Mme Marion HULIN - Chargée de projet et d'expertise scientifique (Santé Publique France) – Spécialités : épidémiologie, qualité de l'air intérieur, santé environnement, évaluation des expositions.

Mme Bénédicte JACQUEMIN – Chargée de recherche (Inserm) – Spécialités : épidémiologie environnementale, pollution atmosphérique.

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences (Université de Lorraine) – Spécialités : toxicologie, sécurité sanitaire, particules.

Juliette LARBRE - Directrice du Laboratoire Polluants Chimiques (Service Parisien de Santé Environnementale) – Spécialités : qualité de l'air intérieur et extérieur, métrologie, santé environnement.

Barbara LE BOT – Professeur des Universités, (EHESP, Université de Rennes, IRSET UMR Inserm 1085) – Spécialités : évaluation des expositions, santé publique, métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air et poussières.

Johanna LEPEULE – Chargée de recherche (Inserm) – Spécialités : pollution de l'air, épidémiologie environnementale, santé périnatale, grossesse, épigénétique, modélisation des expositions.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Inserm) – Spécialités : épidémiologie, santé travail, expositions professionnelle et environnementale.

Mme Corinne MANDIN – Responsable du laboratoire d'épidémiologie (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN)) – Spécialités : évaluation des expositions aux substances chimiques et agents physiques et des risques sanitaires associés

Mme Anne OPPLIGER – Retraitée (Unisanté : Centre universitaire de médecine générale et santé publique de Lausanne) – Spécialités : santé travail, risques biologiques, bioaérosols, agents zoonotiques.

M. Pierre PERNOT – Directeur Opérationnel (Airparif) – Spécialités : métrologie, surveillance et réglementation de la qualité de l'air.

M. Nhan PHAM-THI – Enseignant chercheur, médecin (Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), École Polytechnique) – Spécialités : allergologie, pneumologie.

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Emmanuelle DURAND – Direction de l'évaluation des risques

Mme Diane LE BAYON – Direction de l'évaluation des risques

### **Contribution scientifique**

Mme Emmanuelle DURAND – Direction de l'évaluation des risques

M. François POUZAUD – Direction de l'évaluation des risques

M. Matteo REDAELLI – Direction de l'évaluation des risques

### **Secrétariat administratif**

Mme Sophia SADDOKI – Direction de l'évaluation des risques

## SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants .....</b>	<b>3</b>
<b>Sigles et abréviations.....</b>	<b>12</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>15</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>17</b>
<b>1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise .....</b>	<b>20</b>
1.1 Contexte .....	20
1.2 Objet de la saisine .....	21
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	21
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts .....	22
<b>2 Informations générales .....</b>	<b>23</b>
2.1 Identification de la substance.....	23
2.2 Propriétés physico-chimiques .....	23
2.3 Réglementation.....	24
2.4 Sources d'émission.....	26
2.4.1 Production et utilisation.....	27
2.4.2 Sources liées au milieu intérieur .....	27
2.4.3 Sources liées au milieu extérieur .....	27
2.5 Situations d'exposition et données de concentration dans l'air.....	27
2.5.1 Concentrations dans l'air intérieur.....	27
2.5.2 Concentrations dans l'air extérieur.....	32
2.5.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures.....	33
2.5.4 Contributions des sources d'émission aux concentrations intérieures et des voies d'exposition dans l'exposition globale.....	33
<b>3 Synthèse des données toxicologiques .....</b>	<b>36</b>
3.1 Toxicocinétique.....	36
3.1.1 Absorption .....	36
3.1.2 Distribution.....	36
3.1.3 Métabolisme .....	36
3.1.4 Excrétion.....	38
3.1.5 Modèle PBPK .....	39
3.2 Toxicité aiguë par inhalation .....	40
3.3 Irritation .....	42
3.3.1 Données chez l'Homme.....	42
3.3.2 Données chez l'animal.....	43
3.4 Sensibilisation.....	43

3.5	Toxicité subchronique et chronique par inhalation .....	43
3.5.1	Effets hématologiques .....	43
3.5.2	Effets immunologiques.....	58
3.5.3	Effets neurologiques .....	59
3.5.4	Effets respiratoires.....	60
3.6	Reprotoxicité et toxicité sur le développement.....	62
3.6.1	Données chez l'Homme.....	62
3.6.2	Données chez l'animal.....	64
3.7	Génotoxicité.....	68
3.8	Cancérogénicité.....	75
3.8.1	Cancers hématologiques .....	76
3.8.2	Cancers infantiles .....	93
3.8.3	Cancer pulmonaire .....	95
3.8.4	Autres cancers.....	98
3.9	Populations sensibles .....	98
3.10	Valeurs guides et VTR par voie respiratoire.....	99
3.10.1	Recueil des valeurs guides (VG) par voie respiratoire .....	99
3.10.2	Recueil et analyse des VTR par voie respiratoire.....	103
3.10.3	Synthèse des VTR Anses 2024 par voie respiratoire pour le benzène.....	115
<b>4</b>	<b>Mise à jour des VGAI françaises.....</b>	<b>116</b>
4.1	Valeurs guides proposées précédemment par l'Anses (2008) .....	116
4.2	Nouvelles VGAI françaises .....	117
<b>5</b>	<b>Méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur.....</b>	<b>120</b>
5.1	Recensement des méthodes de mesure.....	120
5.2	Évaluation détaillée des méthodes de mesures pour la comparaison aux VGAI ...	122
5.2.1	Méthode A : Prélèvement actif sur tube adsorbant / désorption solvant CS <sub>2</sub> / analyse par GC/FID, MS ou autre.....	135
5.2.2	Méthode B : Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption solvant, et analyse part headspace/GC/FID.....	147
5.2.3	Méthode C : Prélèvement passif sur badge charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/MS ou GC/FID .....	148
5.2.4	Méthode D : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique, analyse par GC/MS ou GC/FID .....	158
5.2.5	Méthode E : Prélèvement passif sur tube adsorbant, désorption thermique, analyse par GC/MS ou GC/FID .....	171
5.2.6	Méthode F : Prélèvement par canister, préconcentration, analyse GC-FID ou GC-MS	187



5.2.7	Méthode G : Analyseur automatique.....	190
5.3	Conclusion du groupe de travail.....	199
<b>6</b>	<b>Mise en perspective.....</b>	<b>203</b>
<b>7</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>205</b>
7.1	Publications .....	205
7.2	Normes.....	222
7.3	Législation et réglementation .....	222
	<b>Annexe 1 : Suivi des actualisations du rapport .....</b>	<b>225</b>
	<b>Annexe 2 : Recherche bibliographique.....</b>	<b>226</b>
	<b>Annexe 3 : Comparaison des modèles PBPK du benzène (d'après ATSDR 2007 et 2015) .....</b>	<b>227</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>229</b>
	<b>Annexe 5 : Etudes prises en compte dans l'étude de Scholten et al. 2022.....</b>	<b>230</b>
	<b>Annexe 6 : VTR cancérogène du benzène proposée par l'Anses en 2024 .....</b>	<b>231</b>
	<b>Annexe 7 : Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des environnements intérieurs .....</b>	<b>239</b>

## Sigles et abréviations

AASQA	: Association agréée de surveillance de la qualité de l'air
Anses	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATSDR	: <i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>
ALAT	: Alanine amino-transférase
ALARA	: <i>As low as reasonably achievable</i>
ALP	: Activité des phosphatases
ASAT	: Aspartate amino-transférase
BGIA	: <i>Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance</i>
BMD/C	: <i>Benchmark Dose/Concentration</i>
BMDL/BMCL	: Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose/concentration
BMR	: <i>Benchmark Response</i>
BTEX	: Benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CCRS	: Concentration correspondant à un risque spécifié
CDHS	: <i>California Department of Health Services</i>
CES	: Comité d'experts spécialisé
CFU-E	: Cellules érythroïdes formant colonies
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)
CNL1	: Première campagne nationale logements
CNL2	: Deuxième campagne nationale logements
COMEAP	: <i>Committee on the Medical Effects of Air Pollutants</i>
CRf	: Concentration de référence
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
DGUV	: <i>Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung</i>
ECHA	: <i>European chemicals agency</i> (Agence européenne des produits chimiques)
ELR	: <i>Excess lifetime risk</i> (Excès de risque vie entière)
EPAQS	: <i>Expert Panel on Air Quality Standards</i>
ERP	: Etablissement recevant du public
ERS	: Evaluation de Risques Sanitaires
ERU	: Excès de Risque Unitaire
FD	: Fréquence de détection
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
FQ	: Fréquence de quantification
GC-FID	: <i>Gas chromatography – flame ionization detection</i> (Chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme)
GC-MS	: <i>Gas chromatography – mass spectrometry</i> (Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse)
GD	: <i>Gestational day</i> (jour de gestation)
GT	: Groupe de Travail
HAP	: Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HCS <sub>P</sub>	: Haut conseil de santé publique
HEC	: Concentration équivalent humaine (= <i>Human Equivalent Concentration</i> )
HDL	: Lipoprotéines de haute densité
HQE	: Haute qualité environnementale
HR	: <i>Hazard ratio</i>
HSDB	: <i>Hazardous Substances Data Bank</i> (Banque de données sur les substances dangereuses)
HSE	: <i>Health and safety executive</i>
INERIS	: Institut national de l'environnement industriel et des risques
INRS	: Institut National de Recherche et de Sécurité
INSST	: <i>Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo</i>
IRSST	: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
LAP	: Phosphatases alcalines leucocytaires
LCSQA	: Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air
LDL	: Lipoprotéines de basse densité
LAM	: Leucémie aiguë myéloïde
LANL	: Leucémie aiguë non lymphoïde
LCPP	: Laboratoire central de la préfecture de police
LD	: Limite de détection
LHVP	: Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris
LL	: Leucémie lymphoïde
LLA	: Leucémie lymphoïde aiguë
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
LMC	: Leucémie myéloïde chronique
LNH	: Lymphome non hodgkinien
LOAEC	: <i>Lowest Observed Adverse Effect Concentration</i> (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
LPS	: Lipopolysaccharides
LQ	: Limite de quantification
MAK-DFG	: <i>Maximum workplace concentrations</i> - German Research Foundation
MM	: Myélome Multiple
MPD	: Maladie Myéloproliférative
MPO	: Myélo-péroxydase
MRL	: <i>Minimal Risk Level</i>

NATA	: <i>National-Scale Air Toxics Assessment</i>
NIOSH	: <i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>
NK	: Cellules tueuses naturelles
NOAEC	: <i>No Observed Adverse Effect Concentration</i> (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NTP	: <i>National Toxicology Program</i>
OCDE	: Organisation de coopération et de développement économiques
OR	: <i>Odds 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
ORAMIP	: Observatoire régional de l'air en midi pyrénées
OSHA	: <i>Occupational Safety and Health Administration</i>
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
SBM	: Syndrome du bâtiment malsain
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 d'Air Intérieur
VGAI CT	: Valeur Guide de Qualité d'Air Intérieur Court Terme
VGAI MT <sup>1</sup>	: Valeur Guide de Qualité d'Air Intérieur Moyen Terme
VGAI LT	: Valeur Guide de Qualité d'Air Intérieur Long Terme
VGM	: Volume Globulaire Moyen
VLEP	: Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VTR	: Valeur Toxicologique de Référence

---

<sup>1</sup> La terminologie associée à la dénomination des VGAI a évolué. Les VGAI « intermédiaires » sont désormais dénommées VGAI « moyen terme ». La durée d'application est inchangée (cf. guide méthodologique d'élaboration des VR à l'Anses – publication à paraître).

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance - benzène .....	23
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du benzène.....	23
Tableau 3 : Classification CLP du benzène .....	24
Tableau 4 : Concentrations en benzène mesurées dans les Bâtiments Performants en Énergie (BPE) (d'après OQAI 2016).....	29
Tableau 5 : Concentrations en benzène mesurées dans le cadre du projet OFFICAIR ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) (d'après Mandin <i>et al.</i> 2017).....	31
Tableau 6 : Concentrations en benzène mesurées dans les écoles en France et en Europe .....	31
Tableau 7 : Concentrations en benzène mesurées à l'extérieur des écoles, issues de la campagne « écoles » de l'OQAI (OQAI 2019).....	33
Tableau 8 : Ratio intérieur/extérieur des concentrations en benzène (OQAI 2006).....	33
Tableau 9 : 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.....	49
Tableau 10 : Résumé des études de toxicité à court, moyen et long terme selon l'espèce (souris ou rats) – Effets hématologiques (ATSDR 2007) .....	54
Tableau 11 : Synthèse des études expérimentales sur la reproduction et le développement (ATSDR 2007).....	67
Tableau 12 : 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).....	70
Tableau 13 : 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).....	73
Tableau 14 : synthèse des principales données disponibles sur la mortalité ou l'incidence de cancers hématologiques chez le travailleur .....	87
Tableau 15 : 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. .	92
Tableau 16 : Valeur guide de l'OMS pour le benzène.....	100
Tableau 17 : Valeurs guides dans l'air intérieur pour le benzène proposées par différents pays .....	102
Tableau 18 : VTR court terme disponibles pour le benzène .....	103
Tableau 19 : VTR moyen terme disponibles pour le benzène.....	105
Tableau 20 : VTR long terme à seuil disponibles pour le benzène .....	107
Tableau 21 : VTR long terme sans seuil par voie respiratoire disponible pour le benzène..	109
Tableau 22 : Concentration en benzène pour un risque de cancer de $10^{-4}$ (RIVM 2001) ....	110
Tableau 23 : Reconstitution des valeurs utilisées pour aboutir à la VTR de l'OEHHA.....	113
Tableau 24 : Synthèse des VTR Anses par voie respiratoire pour le benzène.....	115

Tableau 25 : Synthèse des VGAI françaises du benzène mises à jour par l'Anses (2024) .	118
Tableau 26 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage du benzène dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur.....	121
Tableau 27 : Détail des méthodes recensées et évaluées pour la mesure du benzène .....	122
Tableau 28 : Evaluation détaillée des méthodes de mesures pour la comparaison aux VGAI .....	123
Tableau 29 : Caractéristiques et conditions de prélèvement préconisées pour le benzène dans les 7 protocoles utilisant le tube charbon actif type NIOSH 100/50 mg .....	135
Tableau 30 : Caractéristiques et conditions de prélèvement préconisées pour le benzène dans les 3 protocoles utilisant le tube charbon actif Dräger type B 300/600 mg .....	136
Tableau 31 : Volume de claquage et capacité des tubes charbon actif type NIOSH 100/50 mg dans les 7 protocoles.....	137
Tableau 32 : Volume de claquage et capacité des tubes charbon actif Dräger type B 300/600 mg dans les 3 protocoles.....	138
Tableau 33 : Limites de détection (LD) et de quantification (LQ) des 7 protocoles utilisant des tubes charbon actif type NIOSH 100/50 mg.....	139
Tableau 34 : Limites de détection (LD) et de quantification (LQ) des 3 protocoles utilisant des tubes charbon actif de type Dräger type B 300/600 mg .....	139
Tableau 35: Préleveurs diffusifs préconisés selon les protocoles .....	148
Tableau 36 : Supports adsorbants préconisés pour la mesure du benzène selon les protocoles (en gras : protocoles spécifiques au benzène) .....	159
Tableau 37 : Caractéristiques et conditions de prélèvement préconisées pour le benzène	159
Tableau 38 : Volume de claquage (ou SSV le cas échéant) et capacité des tubes adsorbants préconisés pour le prélèvement de benzène (NR : non renseigné ni calculable) .....	160
Tableau 39 : Limites de détection (LD) et de quantification (LQ) des 3 protocoles utilisant des supports permettant de mesurer sur une durée minimale de 24 h .....	162
Tableau 40: Préleveurs diffusifs préconisés par les protocoles de la méthode E .....	171
Tableau 41: Débits d'échantillonnage du benzène sur support Radiello 145 Carbograph 4 à 25 °C (FSM, 2000) .....	174
Tableau 42 : Limites de détection (LD) et de quantification (LQ) des différents supports selon la durée d'exposition .....	176
Tableau 43 : Caractéristiques types des analyseurs de benzène (NF EN 14662-3, 2015)..	191
Tableau 44 : Méthodes recommandées par le Groupe de travail Métrologie (remplissage vert) .....	202
Tableau 45 : PoD, ERU et concentrations associées à différents niveaux de risque (25°C) .....	237
Tableau 46: VTR cancérigène sans seuil par voie respiratoire pour le benzène.....	237

## Liste des figures

Figure 1 : Concentrations intérieures dans les résidences principales de France métropolitaine .....	28
Figure 2 : Concentrations intérieures en benzène mesurées dans les garages attenants lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI .....	28
Figure 3 : Concentrations en benzène, en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ mesurées en extérieur, issue de la campagne Logements de l'OQAI (OQAI 2006) .....	32
Figure 3 : Métabolisme du benzène (CIRC 2018).....	38
Figure 4 : Structure générale des modèles PBPK du benzène* (ATSDR 2007).....	39
Figure 5 : Principe général (Anses 2020).....	120
Figure 7 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode A pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI CT. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte.....	124
Figure 8 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode A pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI MT. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte.....	125
Figure 9 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode A pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT1. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte.....	125
Figure 10 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode A pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT2. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte.....	126
Figure 11 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode A pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT3. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte.....	126
Figure 12 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode C pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI CT. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). .....	127
Figure 13 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode C pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI MT. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). .....	127
Figure 14 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode C pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT1. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). .....	128
Figure 15 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode C pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT2. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte.....	128

- Figure 16 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode C pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT3. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte..... 128
- Figure 17 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode D pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI CT. Le prélèvement a été adapté à une durée de 24 heures et répété 7 fois. Le ou les protocoles répondant aux spécifications avec un débit suffisant ( $\geq 5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). ..... 129
- Figure 18 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode D pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI MT. Le prélèvement a été adapté à une durée de 24 heures et répété 7 fois. Le ou les protocoles répondant aux spécifications avec un débit suffisant ( $\geq 5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). ..... 129
- Figure 19 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode D pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT1. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). ..... 130
- Figure 20 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode D pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT2. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). ..... 130
- Figure 21 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode D pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT3. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). ..... 131
- Figure 22 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode E pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI CT. Aucun protocole ne répond aux spécifications..... 131
- Figure 23 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode E pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI MT. Aucun protocole ne répond aux spécifications..... 132
- Figure 24 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode E pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT1. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). ..... 132
- Figure 25 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode E pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT2. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). ..... 133
- Figure 26 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode E pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT3. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine). ..... 133
- Figure 27 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode G pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI CT. Les



analyseurs automatiques avec une gamme allant jusqu'à 200 µg.m <sup>-3</sup> permettent de répondre globalement aux spécifications.....	133
Figure 28 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode G pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI MT. Le protocole répondant aux spécifications est indiqué par une coche verte.....	133
Figure 29 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode G pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT1. Le protocole répondant aux spécifications est indiqué par une coche verte.....	134
Figure 30 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode G pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT2. Le protocole répondant aux spécifications est indiqué par une coche verte.....	134
Figure 31 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode G pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT3. Le protocole répondant aux spécifications est indiqué par une coche verte.....	134
Figure 6 : Niveau de confiance de la VTR long terme sans seuil (Anses – à paraître).....	238

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

## 1.1 Contexte

En France, comme pour l'air extérieur, la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments constitue une préoccupation de santé publique, en particulier puisque chaque individu passe en moyenne, en climat tempéré, 85 % de son temps dans des environnements clos dont une majorité de ce temps dans l'habitat. L'environnement intérieur offre une grande diversité de situations de pollutions par de nombreux agents physiques et contaminants chimiques ou microbiologiques, liées notamment à la nature des matériaux de construction, aux équipements, à l'environnement extérieur immédiat et aux activités des occupants. Or, les pollutions peuvent avoir des conséquences importantes sur l'état de santé des individus, même si elles ne sont pas toutes quantifiables avec précision et s'il est souvent difficile de s'accorder sur la part des déterminants génétiques, sociaux et environnementaux dans l'apparition et le développement des pathologies observées : irritations, maladies allergiques, pathologies dermatologiques d'origine immunitaire, affections broncho-pulmonaires, intoxications aiguës, cancers, syndrome des bâtiments malsains (SBM ou sick building syndrome (SBS)), etc.

Les données collectées par l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), mis en place par les pouvoirs publics en 2001, ont confirmé la nécessité de disposer, au niveau national et par polluant, de valeurs de référence permettant de situer les niveaux de concentrations mesurées dans les environnements clos et d'instaurer des mesures de réduction des émissions proportionnées notamment au risque potentiel encouru. Par ailleurs, le manque de niveaux de référence pour la qualité de l'air intérieur limite le développement de référentiels utiles pour la qualification, en termes sanitaires, des émissions de composés par les produits de construction, de décoration ou de consommation. Ces éléments manquent également pour la conception de protocoles en vue de la spécification de bâtiments à Haute Qualité Environnementale (HQE).

À l'échelle internationale, des valeurs de recommandations sont proposées dans certains pays et par quelques organismes reconnus. Le rapport du projet européen INDEX (CE 2005), financé par la Direction Générale de la Commission Européenne pour la santé et la protection des consommateurs (DG SANCO), a dressé en 2005 une liste de polluants chimiques prioritaires des environnements intérieurs susceptibles d'être réglementés dans le futur et a proposé des valeurs guides de qualité d'air intérieur. Par ailleurs, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est engagée en 2006 à proposer des valeurs guides de qualité de l'air intérieur (OMS 2006) en distinguant trois groupes : substances chimiques, agents biologiques et polluants émis par la combustion intérieure. Les travaux relatifs spécifiquement à l'humidité et aux moisissures ont été publiés en 2009 (OMS 2009). Puis, des valeurs guides de qualité d'air intérieur ont été publiées fin 2010 pour neuf substances chimiques (OMS 2010).

En France, des actions à court, moyen et long terme afin d'améliorer la qualité de l'air dans les espaces clos sont proposées dans les différentes éditions des Plans nationaux santé-environnement (PNSE).

Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque, l'Agence nationale de sécurité

sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses) s'est autosaisie en 2004 afin d'élaborer des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), fondées sur des critères sanitaires.

Les VGAI proposées par l'Anses constituent le socle initial du processus institutionnel visant à fixer des valeurs réglementaires de surveillance de la qualité de l'air intérieur.

Afin d'appuyer les pouvoirs publics dans l'élaboration de valeurs opérationnelles permettant de mettre en place des actions d'amélioration de la qualité de l'air intérieur, le ministère chargé de la santé sollicite usuellement le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en vue de proposer, à partir des VGAI de l'Anses, des valeurs repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos, ainsi qu'un calendrier pour leur déploiement. Le HCSP tient compte, dans ses propositions, de considérations pratiques, réglementaires, juridiques, économiques et sociologiques.

Enfin, conformément à la loi du 1<sup>er</sup> août 2008 relative à la responsabilité environnementale, des VGAI réglementaires sont établies par le ministère chargé de l'écologie, inscrites dans le code de l'environnement et sont associées à des mesures de gestion.

## 1.2 Objet de la saisine

Le benzène a fait l'objet de plusieurs travaux d'expertise dans le cadre des missions pérennes de l'Anses sur les valeurs de référence, notamment la proposition de VGAI en 2008 et de valeur toxicologique de référence (VTR) en 2014 qui visent à protéger la santé de la population générale. Les nouvelles données disponibles, notamment sur les effets cancérogènes du benzène, ont conduit l'Anses à mettre à jour ses valeurs de référence par inhalation dont les VGAI du benzène.

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

Pour poursuivre les travaux d'expertise relatifs aux VGAI réalisés à l'Anses depuis 2005, une nouvelle organisation a été mise en place reposant sur les instances d'expertise suivantes :

- le comité d'experts spécialisés (CES) dédié aux « Valeurs sanitaires de référence », appelé CES VSR, qui a la charge de l'élaboration et de la validation des diverses valeurs de référence sur lesquelles l'Anses est sollicitée (VTR, VLEP/VLB/VBR, VGAI, DNEL) ;
- le groupe de travail (GT) « Métrologie », notamment en charge de recommander des méthodes de mesures à des fins de comparaison avec les VGAI et VLEP et de documenter les niveaux de concentration et d'exposition pour les polluants étudiés ;
- le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aérien », appelé CES Air, chargé des questions relatives à l'évaluation des dangers et des risques pour la santé humaine (population générale et travailleurs) liés à la qualité des milieux aériens.

Ces travaux d'expertise ont été soumis régulièrement aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres des 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) ».

## **1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts**

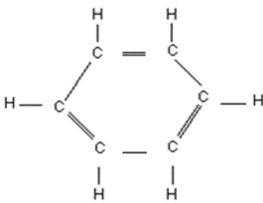
L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

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

## 2 Informations générales

### 2.1 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	

### 2.2 Propriétés physico-chimiques

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
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.

## 2.3 Réglementation

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 Liquides Inflammables catégorie 2 Skin Irrit. 2 Irritation cutanée catégorie 2 Eye Irrit. 2 Irritation oculaire catégorie 2 Asp. Tox. 1 Danger par aspiration Muta. 1B Mutagénicité sur les cellules germinales catégorie 1B Carc. 1A Cancérogénicité catégorie 1A STOT RE 1 Toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée) catégorie 1	H225 liquide et vapeurs très inflammables H315 Provoque une irritation cutanée H319 Provoque une sévère irritation des yeux H304 Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires H340 Peut induire des anomalies génétiques H350 Peut provoquer le cancer H372 Risque avéré d'effets graves pour les organes (6) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée	   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 ED (*endocrine disruptor*) ni dans 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.

### Réglementation française dans le domaine de la qualité de l'air intérieur :

En France, la réglementation repose à la fois sur la prévention de la santé publique associée à certains polluants (amiante, radon, monoxyde de carbone (CO), tabagisme passif) mais aussi sur les engagements du Grenelle de l'environnement suivants :

- mise en place d'un étiquetage des matériaux pouvant émettre des polluants dans l'air intérieur;
- surveillance de la qualité de l'air intérieur dans les établissements recevant du public (ERP).

La surveillance de la qualité de l'air intérieur s'est mise en place progressivement notamment dans les établissements accueillant des enfants et les modalités ont évolué récemment<sup>3</sup>.

Les moyens d'aération devront être évalués annuellement et la mesure de certains polluants (formaldéhyde, du benzène, du dioxyde de carbone) est à réaliser dans certains établissements recevant du public<sup>4</sup>. Les mesures de polluants seront à réaliser en fonction d'étapes clés de la vie du bâtiment en particulier mises en regard des valeurs-guides pour l'air intérieur et de valeurs déclenchant des investigations complémentaires.

---

<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.

<sup>3</sup> Décret n° 2022-1689 du 27 décembre 2022 modifiant le code de l'environnement en matière de surveillance de la qualité de l'air intérieur.

<sup>4</sup> Décret n° 2022-1690 du 27 décembre 2022 modifiant le décret n° 2012-14 du 5 janvier 2012 relatif à l'évaluation des moyens d'aération et à la mesure des polluants effectuées au titre de la surveillance de la qualité de l'air intérieur de certains établissements recevant du public.

Sont concernés par ces dispositions ; les établissements d'accueil collectif d'enfants de moins de 6 ans, les écoles maternelles et les écoles élémentaires, les accueils de loisirs, les établissements d'enseignement ou de formation professionnelle du 2nd degré<sup>5</sup>.

Conformément à la loi du 1er août 2008 relative à la responsabilité environnementale, des valeurs guides pour l'air intérieur réglementaires sont établies par le ministère chargé de l'écologie, inscrites dans le code de l'environnement.

A ce jour, des valeurs-guides pour l'air intérieur sont définies<sup>6</sup> pour le formaldéhyde et le benzène.

La valeur-guide pour le benzène est fixée pour une exposition de longue durée à  $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Dans le cadre du Grenelle de l'environnement, l'étiquetage obligatoire des produits de construction et d'ameublement ainsi que des revêtements muraux et de sol, des peintures et vernis qui émettent des substances dans l'air ambiant a été proposée et inscrite dans le code de l'environnement<sup>7</sup>.

La réglementation en France concerne les produits de construction et de décoration et les produits désodorisants à combustion avec un étiquetage obligatoire.

Les modalités de l'étiquetage sont différentes avec une information sur les émissions en COV des produits de construction et de décoration et avec une information sur les précautions d'usage des produits désodorisants à combustion<sup>8</sup>.

Les produits de construction et de décoration sont considérés comme des sources non négligeables d'émission de composés organiques volatils. Face à ce constat, certains pays européens, dont la France (Anses, 2009), proposent différentes procédures de qualification des produits de construction, afin de réduire les émissions de polluants à leur source.

Les modalités de cet étiquetage<sup>9</sup> repose sur la caractérisation de dix substances et le paramètre « composés organiques volatils totaux » (COVT) à l'émission des produits mais également sur des conditions de mise sur le marché pour les produits contenant des substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques de catégorie 1 ou 2<sup>10</sup> dont le benzène. Les produits de construction et de décoration ne peuvent être mis sur le marché que s'ils émettent moins de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène.

## 2.4 Sources d'émission

Les sources d'émission de benzène dans l'environnement sont principalement anthropiques et liées à des processus de combustion.

---

<sup>5</sup> Décret n°2012-14 du 5 janvier 2012

<sup>6</sup> Décret 2011-1727 du 2 décembre 2011

<sup>7</sup> Article L221-10

<sup>8</sup>

<sup>9</sup> Définies par décret n°2011-321 et arrêté du 19 avril 2011 relatif à l'étiquetage des produits de construction ou de revêtement de mur ou de sol et des peintures et vernis sur leurs émissions de polluants volatils

<sup>10</sup> Arrêté du 30 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des produits de construction et de décoration contenant des substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques de catégorie 1 ou 2



## 2.4.1 Production et utilisation

Le benzène est utilisé dans (INRS 2019) :

- l'industrie pétrochimique (les raffineries ont des installations automatisées mais peuvent induire des interventions manuelles sur réacteurs, tuyauteries, vannes...);
- l'industrie chimique comme intermédiaire de synthèse (ex : synthèse du phénol, du styrène, 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 de composants ;
- les laboratoires de chimie en synthèse (recherche).

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

## 2.4.2 Sources liées au milieu intérieur

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.

## 2.4.3 Sources liées au milieu extérieur

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).

## 2.5 Situations d'exposition et données de concentration dans l'air

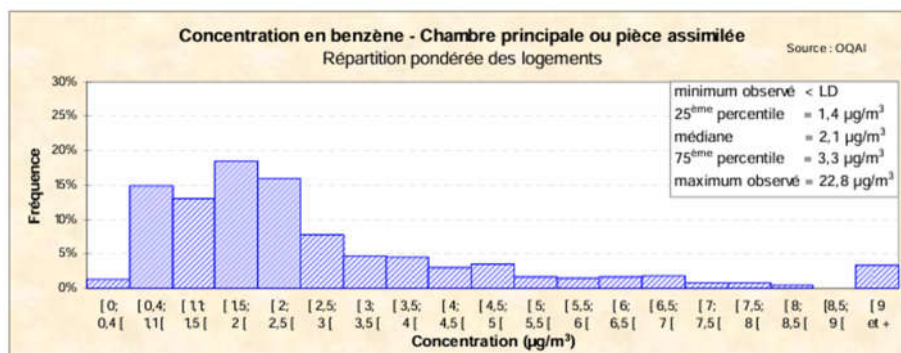
### 2.5.1 Concentrations dans l'air intérieur

#### 2.5.1.1 Concentrations dans l'habitat

En France, les concentrations intérieures en benzène dans les logements sont documentées par les données de l'OQAI jugées représentatives de l'ensemble des résidences principales de France métropolitaine continentale et rapportées ci-après.

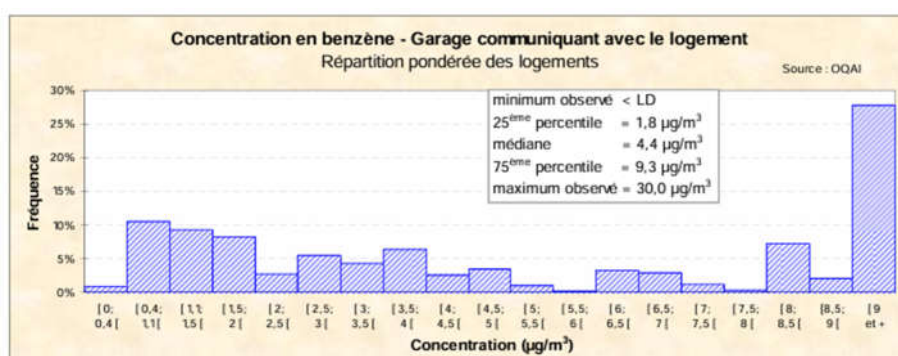
- Première campagne nationale logement (CNL1) : les mesures ont été réalisées dans 541 logements et 139 garages attenants réalisées par l'OQAI de 2003 à 2005

(prélèvements sur tubes passifs d'une durée de 7 jours) (OQAI 2006). Les résultats de mesures ont été extrapolés à l'ensemble des résidences françaises de métropole. La médiane des concentrations en benzène dans la chambre principale (ou pièce assimilée) est égale à  $2,1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (IC 95 % [1,9 ; 2,2]). Les Figure 1 et Figure 2 rapportent les distributions des concentrations retrouvées dans les logements français (chambre principale ou pièce assimilée) et dans les garages attenants lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI. La répartition pondérée correspond aux résultats sur l'échantillon redressé.



**Figure 1 : Concentrations intérieures dans les résidences principales de France métropolitaine**

Limites et incertitudes de mesure Limite de détection LD :  $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ; Limite de quantification LQ :  $1,1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$   
 Incertitudes : ( $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) ; ( $2,1 \pm 0,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) ; ( $5,7 \pm 1,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) ; ( $22,0 \pm 4,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).



**Figure 2 : Concentrations intérieures en benzène mesurées dans les garages attenants lors de la campagne nationale « Logements » de l'OQAI**

À noter que ces données dans les logements français seront actualisées en 2024 à l'occasion de la publication des résultats de la 2<sup>ème</sup> campagne nationale logements de l'OQAI (CNL2).

- Campagne de mesure dans les Bâtiments Performants en Energie (BPE) : plus récemment, l'OQAI a publié un deuxième état des lieux de la qualité de l'air de 72 logements répartis dans 43 BPE (OQAI 2016). Les mesures ont été effectuées de janvier 2013 à juillet 2014, pendant 7 jours, à deux saisons contrastées. À noter que les données de ce rapport sont issues d'une base de référence, alimentée à partir du volontariat, qui n'a pas vocation à être statistiquement représentative de l'ensemble des bâtiments performants en énergie construits ou rénovés en France. Les résultats de mesure du benzène sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Concentrations en benzène mesurées dans les Bâtiments Performants en Énergie (BPE) (d'après OQAI 2016)**

Pièce	N	Concentrations mesurées ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )					
		Moy (SD)	Min	P25	P50	P75	Max
Chambre	67	1,7 (1)	0,4	1	1,4	2,1	7
Salon	67	1,8 (1,1)	0,4	1,1	1,6	2,3	6
Moyenne des logements	68	1,8 (1)	0,5	1	1,5	2,2	7

LD = 0,05  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , LQ = 0,17  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , %>LQ = 99%.

### 2.5.1.2 Concentrations dans les locaux accueillants du public

Un établissement recevant du public (ERP) est défini à l'article R123-2 du Code de la construction et de l'habitation. Ce sont les lieux publics ou privés accueillant des clients ou des utilisateurs autres que les employés. Ce terme regroupe un très grand nombre d'établissements comme les cinémas, théâtres, magasins (de l'échoppe à la grande surface), bibliothèques, écoles, universités, hôtels, restaurants, hôpitaux... que ce soient des structures fixes ou provisoires (chapiteau, structures gonflables).

A Paris, les concentrations en benzène ont été mesurées au moyen de capteurs passifs (exposés 6 jours) dans 13 gymnases parisiens bénéficiant d'une ventilation mécanique, entre juin 2002 et juin 2003 (Le Moullec, 2004). Une concentration moyenne de 2,3  $\mu\text{g.m}^{-3}$  a été mesurée (1 à 2 mesures par gymnase, soit un total de 17 points de mesures intérieures; min. < LD, max. = 3,4  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ). En Bourgogne Franche-Comté, les concentrations en benzène ont été mesurées au moyen de capteurs passifs exposés 1 semaine dans un cinéma (1 mesure en été : 0,6  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et 1 mesure en hiver : 1,9  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) et des salles de sport (fitness et musculation ; 2 mesures en été et 1 mesure en hiver ; min. = 0,7  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et max. = 1,5  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) (Atmo Bourgogne Franche-Comté, 2003). Deux mesures de BTEX ont été conduites (échantillonnage passif, tubes exposés 15 jours) dans un cinéma multiplexe de Mulhouse (Atmo Grand-Est, 2005). Les concentrations en benzène étaient égales à 2,0  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et 2,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

#### 2.5.1.2.1 Concentration dans les transports

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2000, en application de la Directive européenne 98/70/CE, la teneur en benzène des carburants est inférieure à 1 % en volume.

- Habitacles de véhicules en circulation : en 2003 deux mesures de benzène ont été réalisées dans une voiture, par échantillonnage passif sur une semaine, en été (concentration mesurée de 1,3  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ), puis en hiver (concentration mesurée de 3,8  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) (Atmo Bourgogne Franche-Comté, 2003). En 2007, des mesures de benzène ont été faites au moyen de tubes passifs disposés sur la banquette arrière de 9 voitures ayant effectué un trajet identique à Paris et en proche banlieue, un dimanche puis un lundi (Airparif, 2007). Les niveaux moyens mesurés à l'intérieur de l'habitacle lors de ces deux journées étaient compris entre 8 et 21  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour l'ensemble des véhicules. A l'arrêt, les niveaux moyens de benzène mesurés à l'intérieur des voitures pendant une nuit étaient compris entre 1,4 et 11,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

- Métro : les concentrations en benzène mesurées dans le métro de Rennes (Air Breizh, 2005) ont été réalisées par échantillonnage passif (4 prélèvements par point de mesure pour chaque période) durant une campagne d'été (juillet-août 2004) et une campagne d'hiver (janvier-février 2005). La moyenne des concentrations toutes saisons confondues était de :  $1,1 \mu\text{g.m}^{-3}$  dans les stations (4 stations : min. =  $0,3 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max. =  $2,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ );  $1,3 \mu\text{g.m}^{-3}$  dans les tunnels (2 tunnels ; min. =  $0,7 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max. =  $2,3 \mu\text{g.m}^{-3}$ ); et  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  dans les rames (2 rames ; min. =  $0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max. =  $2,1 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). En 2004 (campagne estivale) et 2005 (campagne hivernale) une première étude de la qualité de l'air dans le métro de Toulouse a été menée (rames, stations et locaux techniques) (ORAMIP, 2005). Les concentrations quart-horaires dans les rames étaient toutes inférieures à  $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Dans les stations, les concentrations (moyennes sur 15 jours) s'échelonnaient de  $0,4 \mu\text{g.m}^{-3}$  à  $4,4 \mu\text{g.m}^{-3}$  (nombre de points de mesure, ainsi que valeurs min et max des concentrations non fournis).
- Halls de gares : Entre le 15 novembre 2005 et le 15 janvier 2006, des mesures de la qualité de l'air ont été réalisées dans les halls des gares lilloises. Les mesures de benzène en 8 points (5 à Lille Flandres et 3 à Lille Europe) par capteurs passifs (exposés 8 fois pendant une semaine en chaque point) fournissent une concentration moyenne de  $2,6 \mu\text{g.m}^{-3}$  (min. =  $1,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max. =  $4,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) (Atmo Hauts de France, 2006).
- Halls d'aéroports : Des campagnes de mesures de qualité de l'air à l'intérieur des halls d'aéroports ont été réalisées avec des mesures de benzène conduites par échantillonnage passif (tubes exposés 15 jours) : dans l'aérogare de Bordeaux, deux campagnes ont été menées entre le 23 novembre 2004 et le 6 janvier 2005 sur 11 points de mesures (2 mesures par point, sauf en 1 point où un seul prélèvement a été réalisé, soit un total de 21 mesures). La moyenne des concentrations dans cette étude est égale à  $2,1 \mu\text{g.m}^{-3}$  (min. =  $1,6$  ; max. =  $3,1 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) (Atmo Nouvelle-Aquitaine, 2005). Sur l'aérogare de Nice, 9 campagnes de mesures ont été effectuées entre 2001 et 2003 sur 6 sites intérieurs. Les résultats sont présentés selon les périodes estivale et hivernale. Les concentrations moyennes sont de  $3 \mu\text{g.m}^{-3}$  en hiver 2001-2002 (min. =  $1,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max. =  $3,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ ), de  $1,8 \mu\text{g.m}^{-3}$  en été 2002 (min. =  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max. =  $2,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) et de  $2,1 \mu\text{g.m}^{-3}$  en hiver 2003 (min. =  $1,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max. =  $2,4 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) (Atmo Sud, 2006).

### 2.5.1.3 Concentrations dans les bureaux

Une évaluation de l'exposition aux BTEX au sein d'une population du secteur tertiaire d'une direction de la Mairie de Paris a été menée en 2000-2001 (Dusséaux, 2001). Outre la mesure de l'exposition personnelle, des mesurages dans les principaux lieux de vie fréquentés par les sujets de l'étude ont été réalisés, incluant les bureaux. Ces mesures environnementales ont été réalisées grâce à des prélèvements actifs pendant la période de présence du sujet. La médiane des concentrations intérieures en benzène dans 93 bureaux (1 mesure par bureau) était de  $3 \mu\text{g.m}^{-3}$  (moyenne sur 8 heures a priori ; min. =  $0,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max. =  $2,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). Des mesures de BTEX (échantillonnage passif, tubes exposés 15 jours) ont été conduites dans les bureaux de sept mairies de l'agglomération de Mulhouse (Atmo Grand-Est, 2005). Deux mesures ont été réalisées par bureau (1 bureau par mairie). La moyenne des concentrations en benzène était égale à  $2 \mu\text{g.m}^{-3}$  (min. =  $0,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ , max. =  $4,0 \mu\text{g.m}^{-3}$ ).

Le benzène a été mesuré dans le cadre du projet européen OFFICAIR (2012-2013) qui avait pour objectif d'améliorer les connaissances relatives à la qualité de l'air des bureaux « modernes » (Mandin *et al.* 2017). Trente-sept bureaux ont participé à la campagne estivale (2012) et 35 à la campagne hivernale (2012-2013). Les bureaux étaient localisés en Finlande (N = 6), en France (N = 9), en Grèce (N = 5), en Hongrie (N = 5), en Italie (N = 4), aux Pays-Bas (N = 4), au Portugal (N = 4) et en Espagne (N = 3). Les mesures ont été réalisées dans 4 pièces de chaque bureau.

Les concentrations en benzène sont rapportées dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Concentrations en benzène mesurées dans le cadre du projet OFFICAIR ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) (d'après Mandin *et al.* 2017)**

Campagne	N (pièces)	% > LD	% > LQ	Min	P5	Med	Moy. (SD)	P95	Max
Été	146	99	72	< LD	< LQ	1,0	1,4 (1,3)	3,6	10
Hiver	137	100	93	< LQ	< LQ	1,7	2,1 (1,7)	5,3	8,9
LD = 0,19 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ; LQ = 0,53 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$									

#### 2.5.1.4 Concentrations dans les écoles et les crèches

Le benzène a été mesuré dans la campagne « écoles » de l'OQAI, conduite de 2013 à 2017 pour décrire la qualité de l'environnement intérieur des salles de classe dans les écoles françaises (OQAI 2019). Le benzène a également été mesuré dans le cadre du projet SINPHONIE mené dans 115 écoles de 54 villes de 23 pays européens, de novembre 2011 à mars 2012. Chaque pays est représenté par 3 à 6 écoles (Baloch *et al.* 2020). Les concentrations en benzène mesurées dans ces deux campagnes sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 6 : Concentrations en benzène mesurées dans les écoles en France et en Europe**

Référence	N (écoles)	Fréquence de détection/quantification	Concentrations mesurées ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
OQAI 2019 France	N = 296 écoles (effectif redressé = 66 044)	FD = 100 % LD = 0,3 FQ = 99 % LQ = 0,3	Moy = 1,4 (+/- 0,1) P5 = 0,4 P25 = 0,9 Med = 1,2 P75 = 1,6 P95 = 3,1
SINPHONIE Europe (Baloch <i>et al.</i> 2020)	N = 115 écoles (4923 prélèvements)	NR	Moy = 4,47, SD = 5,94 P10 = 0,5 P25 = 1,13 Med = 2,39 P75 = 4,83 P90 = 11,1 P99 = 32,56
NR : Non renseigné, FD/LD : fréquence/limite de détection, FQ/LQ : fréquence/limite de quantification, P : percentile, Moy : moyenne ; Med : médiane, SD : écart type			

#### 2.5.1.5 Concentrations dans les établissements médico-sociaux

L'OQAI a publié les résultats d'une campagne de mesure conduite de 2019 à 2020 dans 97 établissements médico-sociaux (OQAI 2023). Le benzène a été mesuré dans les pièces de

vie et les chambres des résidents. La concentration médiane en benzène est de  $0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$  et le percentile 95 de  $2,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

### 2.5.1.6 Concentrations dans les parcs de stationnement couverts

Dans le cadre d'une saisine de l'Anses relative aux parcs de stationnement couverts, le LCPP a procédé à des mesures de benzène dans 3 parkings souterrains de la ville de Paris (voitures particulières exclusivement) (Anses 2007). Les prélèvements actifs sur des tubes Carbotrap pendant 30 minutes et des tubes de charbon actif pendant 8 heures, fournissent respectivement des concentrations de  $11 \mu\text{g.m}^{-3}$  à  $91 \mu\text{g.m}^{-3}$  (10 mesures ; moyenne arithmétique à  $51 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) pour 30 minutes et de  $27 \mu\text{g.m}^{-3}$  à  $58 \mu\text{g.m}^{-3}$  (6 mesures ; moyenne arithmétique à  $43 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) pour 8 heures. Dans les mêmes parkings parisiens, les prélèvements par tubes passifs exposés une semaine donnent des concentrations allant de  $8,5 \mu\text{g.m}^{-3}$  à  $63 \mu\text{g.m}^{-3}$  (9 tubes ; moyenne arithmétique à  $33 \mu\text{g.m}^{-3}$ ).

## 2.5.2 Concentrations dans l'air extérieur

Les données enregistrées dans la base de données nationale de qualité de l'air Géodair pour l'année 2023 concernant le benzène sont les suivantes :

- Toutes typologies de sites et toutes influences confondues, la moyenne annuelle est comprise entre  $0,26$  et  $2,82 \mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- Pour des sites urbains, la moyenne annuelle est comprise entre  $0,26$  et  $2,82 \mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- Pour les sites périurbains, la moyenne annuelle est comprise entre  $0,6$  et  $1,92 \mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- Pour les sites ruraux, la moyenne annuelle est comprise entre  $0,87$  et  $1,11 \mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- Pour les sites de fond, les moyennes annuelles (zones éloignées de toutes sources directes importantes de pollution) sont comprises entre  $0,44$  et  $1,08 \mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- Pour des sites « trafic » (à proximité d'une voie de circulation), les moyennes annuelles sont comprises entre  $0,26$  et  $2,81 \mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- Pour des sites industriels, les moyennes annuelles sont comprises entre  $0,60$  et  $1,92 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Par ailleurs, d'après l'OQAI (Figure 3), la médiane des concentrations mesurées en extérieur lors de la campagne nationale « Logements » (2003-2005) est inférieure à la limite de quantification ( $1,1 \mu\text{g.m}^{-3}$ ).

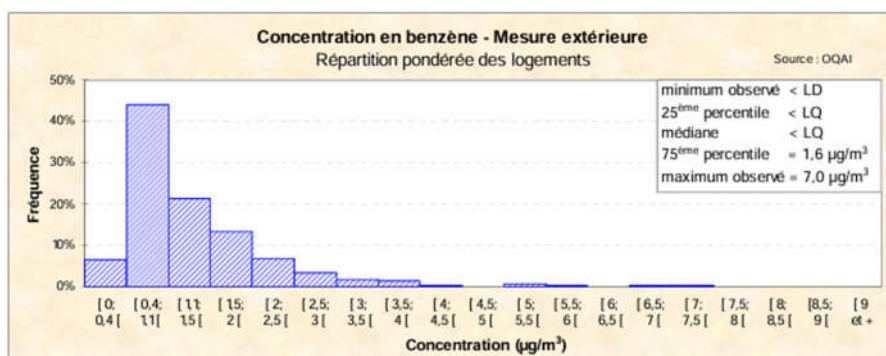


Figure 3 : Concentrations en benzène, en  $\mu\text{g.m}^{-3}$  mesurées en extérieur, issue de la campagne Logements de l'OQAI (OQAI 2006)

Des mesures à l'extérieur des écoles ont également été réalisées dans le cadre de la campagne « écoles » de l'OQAI (OQAI 2019). Les concentrations mesurées sont rapportées dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : Concentrations en benzène mesurées à l'extérieur des écoles, issues de la campagne « écoles » de l'OQAI (OQAI 2019)**

Référence	N	Fréquence de détection/quantification	Concentrations mesurées ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )
OQAI, 2019 France	N = 283 (effectif redressé = 62 771)	FD = 99 % LD = 0,28 $\mu\text{g.m}^{-3}$ FQ = 94 % LQ = 0,32 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Moy = 1,1 (+/- 0,1) P5 < LQ P25 = 0,7 Med = 0,9 P75 = 1,2 P95 = 2,3
FD : fréquence de détection ; LD : limite de détection ; FQ : fréquence de quantification ; LQ : limite de quantification.			

### 2.5.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures

Le Tableau 8 présente les ratios entre les concentrations de benzène intérieures et extérieures pour les logements français métropolitains, mesurées lors de la CNL1 de l'OQAI entre 2003 et 2005.

**Tableau 8 : Ratio intérieur/extérieur des concentrations en benzène (OQAI 2006)**

N logements pris en compte pour le calcul du ratio	Effectif national représenté	% de logements pour lesquels C <sub>int</sub> < LQ C <sub>ext</sub> < LQ	% de logements pour lesquels C <sub>int</sub> < LQ C <sub>ext</sub> ≥ LQ	% de logements pour lesquels C <sub>int</sub> ≥ LQ C <sub>ext</sub> < LQ	Répartition pondérée des logements (%) pour lesquels C <sub>int</sub> > LQ et C <sub>ext</sub> ≥ LQ en fonction de la valeur du ratio C <sub>int</sub> / C <sub>ext</sub>			
					] 0 ; 1 [	[ 1 ; 5 [	[ 5 ; 50 [	> 50
504	21 418 890	14,5	1,5	35,3	6,2	40,7	1,8	0,0
LQ = 1,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$								

### 2.5.4 Contributions des sources d'émission aux concentrations intérieures et des voies d'exposition dans l'exposition globale

Une étude réalisée de janvier 2000 à juin 2001 auprès d'une centaine d'adultes franciliens travaillant dans le secteur tertiaire d'une direction de la Mairie de Paris a permis d'évaluer les parts contributives des différents environnements intérieurs à l'exposition par inhalation au benzène (LHVP 2001). Chez cette population, l'exposition au benzène est attribuable à 50 % au domicile, à 32 % au lieu de travail et à 18 % aux déplacements domicile-travail ; ces lieux représentent un total de 96 % de l'exposition au benzène par inhalation. Le rapport de la Commission européenne HEXPOC (human exposure characterization of chemical substances), reprenant les travaux européens du projet EXPOLIS (étude européenne multicentrique sur l'exposition aux polluants atmosphériques urbains), fournit les parts contributives suivantes pour l'exposition par inhalation de la population générale (European Commission 2005a) :

- air intérieur, maison, lieu de travail et autres (transports exclus) : 80 % ;

- air intérieur dans les transports : 10 %
- air extérieur, 10 %

D'une manière générale, les niveaux mesurés à l'intérieur dépendent en partie de la contamination à l'extérieur, qui peut localement être importante. Ces données confirment cependant que l'air intérieur contribue de manière importante à l'exposition respiratoire de la population générale, compte tenu des niveaux mais surtout des temps associés à l'exposition en air intérieur.



# Partie A du CES VSR : Proposition des VGAI

## 3 Synthèse des données toxicologiques

Une synthèse des effets sanitaires et des VTR existantes pour le benzène est présentée dans les parties suivantes du présent rapport. La construction d'une VGAI étant similaire à celle pour les VTR, ces éléments sont décrits dans les deux rapports d'expertise et avis publiés en 2024 relatif à la mise à jour de ses valeurs de référence (Anses 2024).

### 3.1 Toxicocinétique

#### 3.1.1 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  $0,4 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$ , après application sous pansement occlusif au niveau de la face antérieure de l'avant-bras. Le passage transcutané des vapeurs est négligeable (ATSDR 2007).

#### 3.1.2 Distribution

Le benzène absorbé est distribué dans l'ensemble de l'organisme 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).

#### 3.1.3 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 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 (CYP) 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 CYP2E1, 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 CYP2E1 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.

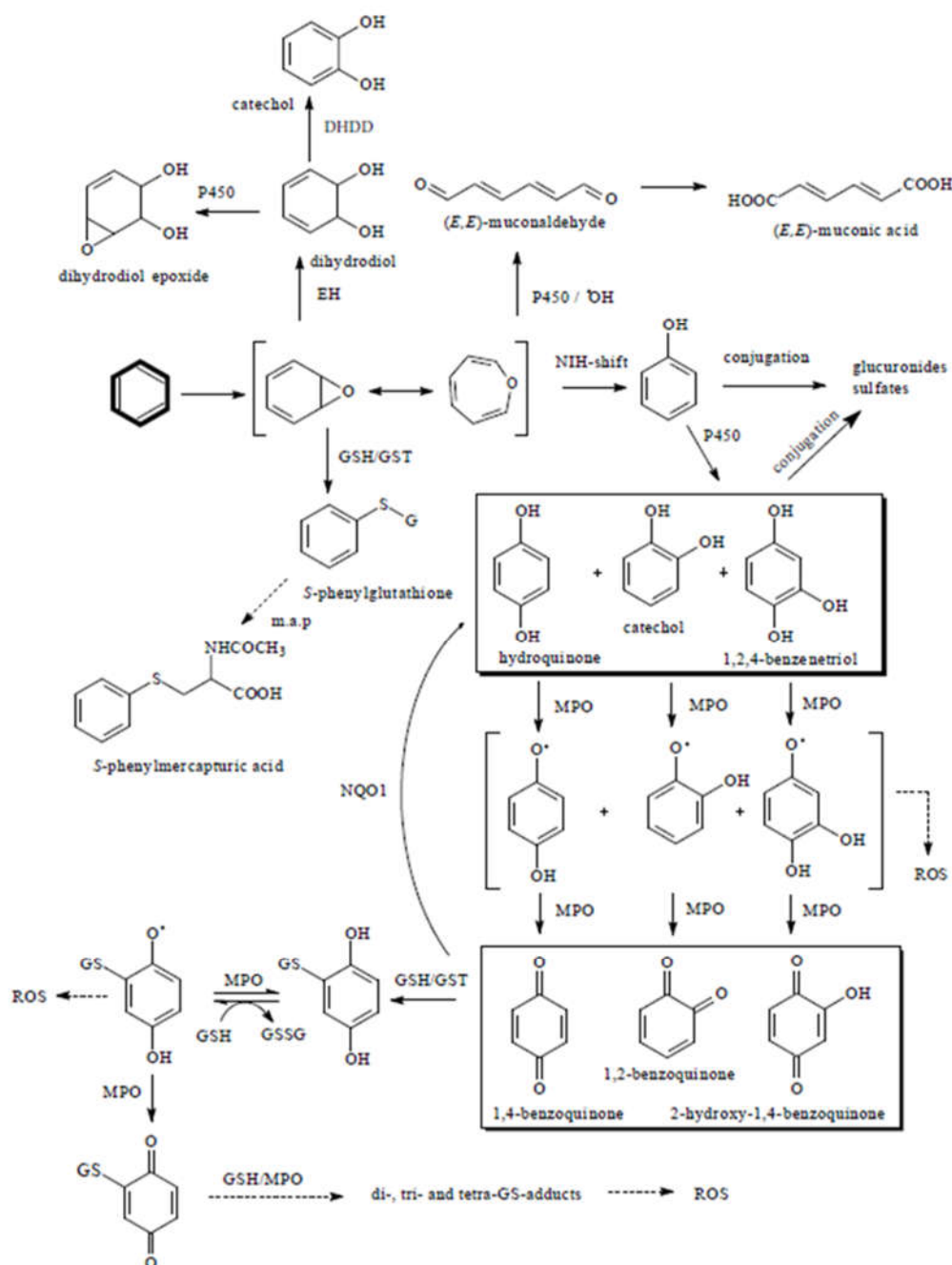


Figure 4 : Métabolisme du benzène (CIRC 2018)

### 3.1.4 Excrétion

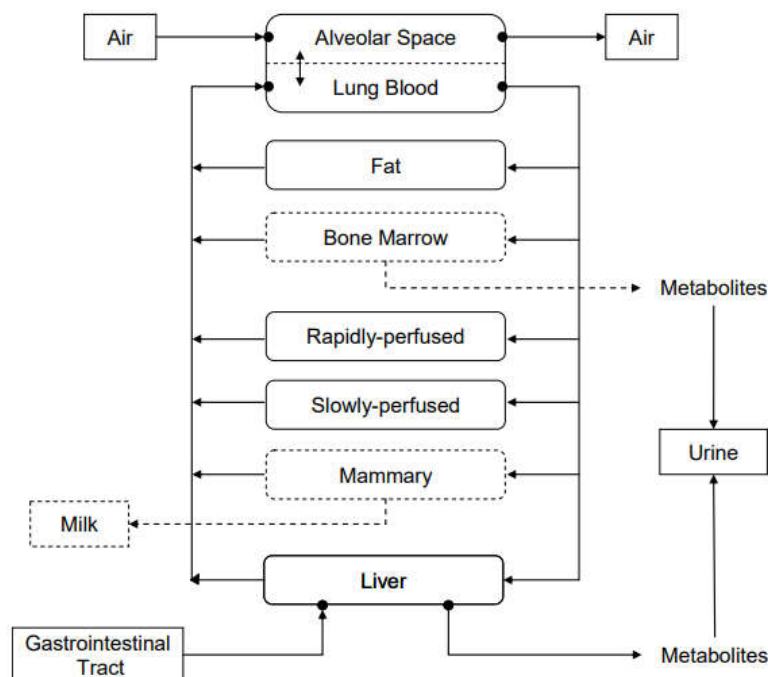
Les données disponibles chez l'Homme à la suite d'une exposition par inhalation au benzène ont montré que la principale voie d'élimination du benzène non métabolisé est l'exhalation.

Le benzène absorbé est également excrété par voie urinaire sous forme de phénols (phénol, catéchol, hydroquinone, trihydroxybenzène sous formes libres, sulfoconjuguées et glucuro-conjuguées), 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.

### 3.1.5 Modèle PBPK

De nombreux modèles pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) ont été développés pour simuler le devenir du benzène dans l'organisme humain (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 seul 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 coefficients de 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 (cette adaptation 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).

## 3.2 Toxicité aiguë par inhalation

### 3.2.1.1 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 œdème 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 2 162 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.

### 3.2.1.2 Données chez l'animal

Une exposition aiguë à de fortes concentrations de benzène entraîne le décès de l'animal (ATSDR 2007). Une Concentration Létale 50 (CL<sub>50</sub>) de 13 700 ppm (43 703 mg.m<sup>-3</sup>) a été calculée chez le rat exposé pendant 4 heures 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<sup>-3</sup>) de benzène pendant 4 heures (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, 6 heures par jour pendant 5 jours, à des concentrations de benzène atteignant 4 862 ppm (15 510 mg.m<sup>-3</sup>).

Une exposition à des doses plus faibles (jusqu'à 400 ppm ou 1 276 mg.m<sup>-3</sup>) 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<sup>-3</sup>) 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<sup>-3</sup>) 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<sup>-3</sup>; 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 minutes 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 4 heures 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 minutes 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.

## 3.3 Irritation

### 3.3.1 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.

### 3.3.2 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 230 µL de benzène 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).

## 3.4 Sensibilisation

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

## 3.5 Toxicité subchronique et chronique par inhalation

### 3.5.1 Effets hématologiques

#### 3.5.1.1 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 thrombopénie, 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 était 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 PAL (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 des 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 compte 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 ni des 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 des 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 des 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 des 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'objectif de l'étude de Schnatter était 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>11</sup> et NOAEC<sup>12</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 » était caractérisée par un compte de leucocytes durablement inférieur à 4000/μL de sang. Cinq cents cinquante-quatre cas présentaient cette baisse du compte des leucocytes, avec un diagnostic qualifié de « définitif » pour 529 travailleurs, et de « probable »

<sup>11</sup> Lowest Observed Adverse Effect Concentration ou concentration minimale entraînant un effet néfaste observé),

<sup>12</sup> No Observed Adverse Effect Concentration ou concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé

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 9 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 9 : 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)
<i>Expositions professionnelles</i>						
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 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

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)
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) (moy.= 0,57 ppm +/- 0,24) Entre 1 et < 10 ppm (n = 110) (moy.= 2,85 ppm +/- 2,11) > 10 ppm (n = 31) (moy = 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
Tsai <i>et al.</i> 1983	1 à 21 ans	Compte de leucocytes, lymphocytes, hématies, plaquettes, Hémoglobine, hématicrite	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 ; med.= 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-	BMDL comprises entre 0,22 et 2,10 ppm-années pour le BMR considéré.	



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)
				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).		
Harati <i>et al.</i> 2017	De 2 à 16 ans (Moy : 6,9 an s)	Augmentation de la CCMH et du compte de polynucléaires éosinophiles.	49 travailleurs	Moy = 0,775 ppm (3,2 mg.m <sup>-3</sup> )	-	0,775 ppm

BMD : benchmark dose ; CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; Moy. : moyenne ; Med : médiane

### 3.5.1.2 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 10 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 fémorale. 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 10 : 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 ppm	LOAEC ppm	Effet observé
Dempster et Snyder, 1990	Souris DBA/2J (mâles)	Court terme	10, 30, 100 ppm 6 h/j, 5 j.		10	↓ nombre de précurseurs érythroïdes
Rozen <i>et al.</i> 1984	Souris C57B1/6J (mâles)	Court terme	10, 31, 100 ppm 6 h/j, 6 j.		10	↓ nombre de lymphocytes circulants
Aoyama <i>et al.</i> 1986	Souris BALB/c (mâles)	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 Wistar (femelles)	Court terme	20, 50, 100 et 300 ppm, 8 h/j, 7j.	50	100	↑ activité des PAL, ↓ nombre de leucocytes, ↓ gain du poids
Toft <i>et al.</i> 1982	Souris NMRI (mâles)	Court terme	En continu : 1, 10, 21, 50, 95 ppm, 24h/j, 4 à 10j.  14 ppm, 1 à 8 sem.  Par intermittence : 1, 10,5, 21, 50, 95, 107 ppm, 8 h/j, 5 j/sem., 2 sem.  14 ppm, 1 à 8 sem.	10   10,5  14	21  14  21	↓ nombre de cellules de la moelle osseuse, ↑ nombre d'érythrocytes polychromatiques micro nucléés  ↑ nombre d'érythrocytes polychromatiques micro nucléés dans la moelle osseuse  ↑ nombre d'érythrocytes polychromatiques micro nucléés dans la moelle osseuse  -
Cronkite <i>et al.</i> 1985	Souris B57B1/6 BNL (mâles et femelles)	Court 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 Swiss Webster et C57B1/6J (mâles)	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

	Espèces (sexe)	Type d'études	Protocole	NOAEC ppm	LOAEC ppm	Effet observé
Gill <i>et al.</i> 1980	Souris C5B1/6 (mâles)	Moyen terme	1000, 2000, 4000 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 6 sem.		100	↓ nombre des leucocytes circulants
		Court terme	100, 500, 1000, 2000, 4000 ppm, 24 h/j, 8 j.		100	> 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/sem., 1, 2, 4 ou 8 sem.	10	100	↓ nombre et % d'érythrocytes polychromatiques, hématies, ↓ nombre de plaquettes et des leucocytes circulants
Cronkite <i>et al.</i> 1982	Souris Hale Stoner BNL (mâles)	Moyen terme	400 ppm, 6 h/j, 5j /sem., > à 65 j et 14 jours de rétablissement		400	↓ nombre d'hématies et de leucocytes circulants
Cronkite <i>et al.</i> 1985	Souris B57B1/ 6 BNL (mâles et femelles)	Moyen terme	300 ppm, 6 h/j, 5 j/sem. 2, 4, 8 ou 16 sem.		300	↓ nombre de cellules de lignées pluripotentes dans la moelle osseuse
Seidel <i>et al.</i> 1989	Souris BDF1 (femelles)	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 CD-1 (mâles)	Court Terme	1,1, 10, 100, 306, 603, 1276, 2416, 4862 ppm, 6 h/j, 5 j.	10	100	↑ poids de la rate, ↓ nombre de leucocytes, des lymphocytes, polynucléaires le sang périphérique
		Moyen terme	9,6 ppm 6h/j, 5 j/sem., 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 CBA/Ca BNL (mâles et femelles)	Moyen terme / Court terme	316 ppm, 6 h/j, 5j/sem., 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
Baaron <i>et al.</i> 1984	Souris (mâles)	C57B1/6J	Moyen terme	10 ppm (32mg.m <sup>-3</sup> ) 6 h/j, 5 j/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, 6 h/j, 5 j/sem. >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 5 j/sem.		300	↑ fréquence des érythrocytes polychromatiques micro nucléés et des érythrocytes monochromatiques micro nucléés médullaires
Rosenthal <i>et al.</i> 1985	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 <i>et al.</i> 1987	Souris (mâles et femelles)	C57B1/6J	Moyen terme	10, 30, 100 ppm, 6 h/j, 5 j/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		100	Lymphopénie, faible diminution du nombre des hématies hypoplasie de la moelle osseuse, tendance à la neutrophilie
	Souris (mâles)	C57B1/6J		300 ppm vie entière			↓ gain de poids, ↓ hématies circulantes, lymphopénie, neutrophilie
Snyder <i>et al.</i> 1988	Souris (mâles)	C57B1 et CD-1	Long terme	300 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., interruption de 2 sem. jusqu'à la mort		300	Anémie, lymphocytopenie persistante
Sun <i>et al.</i> 1992	Souris (mâle)	Kumming	Moyen terme	0,78; 3,13; 12,52 ppm, 2 h/j, 30 j.	3,13	12,52	↓ nombre de cellules de la moelle osseuse
Songnian <i>et al.</i> 1982	Rat (mâles et femelles)		Moyen terme	14,6 mg.L <sup>-1</sup> , 4 h/j, 6 j/sem., 20 sem.		14.6 mg.L <sup>-1</sup>	↑ activité des PAL, ↓ comte leucocytes
						1	
Robinson <i>et al.</i> 1997	Rat (mâles)	Sprague Dawley	Moyen terme	30, 200, 400 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 2 ou 4 sem.	200	400	400 ppm/ 2 semaines: ↓ des lymphocytes B spléniques 400 ppm/4 semaines: ↓ des lymphocytes B et T

	Espèces (sexe)		Type d'études	Protocole	NOAEC ppm	LOAEC ppm	Effet observé
Ward <i>et al.</i> 1985	Rat	Sprague Dawley (mâles)	Moyen terme	1,10, 30, 300 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., > 13 sem.	30	300	↓ nombre de leucocytes % de lymphocytes dans le sang circulant, ainsi que des cellules fémorales
Deichman <i>et al.</i> 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 ; ↓ : diminution ; ↑ : augmentation							

### 3.5.2 Effets immunologiques

#### 3.5.2.1 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 3.5.1).

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 immunosuppresseurs 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.



### 3.5.2.2 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/j 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 1.10<sup>-5</sup> 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).

### 3.5.3 Effets neurologiques

#### 3.5.3.1 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 visuospatiales, score MMSE et MOCA<sup>13</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.

### 3.5.3.2 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).

## 3.5.4 Effets respiratoires

### 3.5.4.1 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>14</sup> (IC<sub>95</sub> % : -7,13 ; -1,13), à une diminution de 1,17 % du rapport VEMS/CVF<sup>15</sup> (IC<sub>95</sub> % : -3,24 ; -0,18), à une diminution de 5,89 % du débit expiratoire maximal 25-75 (DEM25-75)

<sup>13</sup> Mini-Mental State Examination (MMSE) = 7/30 (altération sévère)

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

<sup>14</sup> VEMS = Volume expiratoire maximal par seconde

<sup>15</sup> CVF : Capacité vitale forcée

(IC<sub>95%</sub> : -10,16 ; -1,62), à une augmentation de 2,79 % de la variation du VEMS ( $\Delta$  VEMS<sup>16</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 sclérodémie 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 rapporte 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 en benzène. Aucune association statistiquement significative n'a été observée pour la rhinite ou la bronchite.

#### 3.5.4.2 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>16</sup>  $\Delta$ VEMS : Aumentation du VEMS en pourcentage du VEMS initial, après prise de bronchodilatateur

## 3.6 Reprotoxicité et toxicité sur le développement

### 3.6.1 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 41,1 g 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  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).

### 3.6.2 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 11.



**Tableau 11 : 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)

### 3.7 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 duplications de gène, des aberrations chromosomiques et des micronoyaux. Les changements cytogénétiques spécifiques induits comprennent l'aneuploïdie, des translocations et divers autres changements structuraux 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 12 et 13. *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>17</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

---

<sup>17</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

chinois (CHL), les cellules ovariennes de hamster chinois et cellules embryonnaires de hamster syrien (SHE)).

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>18</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>19</sup>) et les rats dès 1 ppm. Chez les souris exposée 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>18</sup> Souris transgéniques exprimant le gène lambda/lacI

<sup>19</sup> Modifications génétiques affectant le gène p53 (Tg.p53+/-) et un gène associé à l'activation cellulaire (Tg.AC)

Tableau 12 : 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 des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des 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	(I)	n.t.			(-)	(-)TA97, TA98, TA1535, TA1537, TA2637, TA102, TA104, avec ou sans S9 (plusieurs études)	(+)	Tk : faible [+] ; Hprt : faible (+) V79 ; (-) V79 à 24h de l'exposition ; (+) SHE
Catéchol	(+)/(-)	(+) V79 ; (+) lymphocytes humaines ; (-) faible	(+)	(+) SHE, aneuploïdie ; (+) CHO	(+)	ECS (plusieurs études)	(-)	(-) TA97, TA98, TA1535, TA1537,	(+)	Tk : [+] cellules de lymphome ; locus Hprt : (+) SHE ; (+) V79

Substance	Micronoyaux		Aberrations chromosomiques (AC)		Echange de chromatides sœurs (ECS)		Test d'Ames		Mutations géniques	
	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats
		augmentation dans les lymphocytes humains						TA2637, TA102, TA104, avec ou sans S9		
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, TA100 avec S9		n.t.
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	(+)	Faible augmentation mutation géniques (résistance 6-thioguanine) dans V79

Substance	Micronoyaux		Aberrations chromosomiques (AC)		Echange de chromatides sœurs (ECS)		Test d'Ames		Mutations géniques	
	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats	Appréciation générale des auteurs	Résultats
								S9; faible (+) TA98 ; (+) TA104 ; (+) TA1535 avec S9		
<p>Données issues des études suivantes : Glatt <i>et al.</i> (1989), Whysner <i>et al.</i> (2004), Stark and Rastetter (1996), Kirkland <i>et al.</i> (2016), et NTP (2019).</p> <p>(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</p>										

**Tableau 13 : 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/lacI	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 BDF1	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)
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

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 CYP P450 2E1 (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 3.1.3) Les intermédiaires de transformation (aldéhyde muconique) après ouverture du noyau benzénique peuvent également donner de l'acide *trans* transmuconique. 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 (Lévay 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.

### 3.8 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/ou les leucémies aiguës non lymphoïdes (LANL) chez l'adulte dans les monographies du CIRC publiées en 2012 puis en 2018<sup>20</sup>. 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)<sup>21</sup>. 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.

<sup>20</sup> Le CIRC précise en 2018 que les LANL sont incluses dans les LAM en raison de changements de classifications (OMS 2017)

<sup>21</sup> Le CIRC précise en 2018 que les LLA, LLC et MM sont inclus dans les LNH (OMS 2017)

### 3.8.1 Cancers hématologiques

#### 3.8.1.1 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 cancérigènes 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) ( $SMR^{22} = 3,3$  ;  $p < 0,01$ ) 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 ( $SMR = 2,27$ ,  $IC_{95\%} : 1,27-3,76$ ). Pour ce qui est du nombre total de décès par leucémie (9 décès), le SMR s'élevait à 3,37 ( $IC_{95\%} : 1,59-6,41$ ). Un risque accru de myélome multiple (4 décès) a aussi été enregistré ( $SMR = 3,98$ ,  $IC_{95\%} : 1,10-10,47$ ).

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

---

<sup>22</sup> Standardized Mortality Ratio

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 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<sup>23</sup> = 1,19 ; IC<sub>95%</sub> : 1,10-1,29) était supérieur à celui de la période 10 à 20 ans après l'exposition (RR = 1,05 ; IC<sub>95%</sub> : 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<sub>95%</sub> : 1,04-1,17) que pour celles dont l'exposition avait commencé plus tôt (RR = 1,01 ; IC<sub>95%</sub> : 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<sub>95%</sub> = 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

---

<sup>23</sup> Risque Relatif

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.

### 3.8.1.2 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 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>24</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

<sup>24</sup> Aucun décès chez les non-exposés et respectivement 7 et 14 chez les exposés

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 processus. Tous les historiques professionnels ont été vérifiés. À 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 *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 LLA 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.

### 3.8.1.3 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>25</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 LLA 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

<sup>25</sup> Standardized Incidence Ratio

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 LLA 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 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 1 661 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 1 587 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.

#### 3.8.1.4 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.

### 3.8.1.5 Synthèse des données disponibles

Le tableau 14 présente une synthèse des principales données disponibles sur la mortalité ou l'incidence de cancers hématologiques chez les travailleurs.

**Tableau 14 : 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	
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)	> 16,8 ppm-années	
			OR = 4,6 (1,2-17,4) (2)	> 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	

Référence	Population	Effet critique	Excès de risques (IC <sub>95%</sub> ) (nombre de cas/décès)	Exposition	Co-variables prises en compte et commentaires
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 « Pliofilm »	Leucémies (Code CIM9 204)	RR = 0,8 (0,2-3,2) (3) RR = 2,5 (0,6-10,2) (4) RR = 10,5 (2,3-46,6) (4) RR = 13,9 (0,7-116,1) (1)	1-<50 ppm-années 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	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)	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
		CIM10 codes : C82-C85)	Mortalité SMR = 1,24 (0,15-4,47) (2)		
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)	SMR = 0,60 (0,12-1,76) (3) SMR = 1,23 (0,49-2,53) (7) SMR = 1,72 (0,86-3,17) (10)	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)]
		LAM (CIM10 : C92.0)	SMR = 0,0 (0,0-2,50) (0) SMR = 1,87(0,39-5,47) (3) SMR = 1,39 (0,17-5,03) (2)	0-3,9 ppm-années 4,0-24,9 ppm-années > 25 ppm-années	
		LNH (CIM10 : codes 82 85.9)	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)	>30 ans latence 0-3,9 ppm-années 4,0-24,9 ppm-années > 25 ppm-années	
		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	

Référence	Population	Effet critique	Excès de risques (IC <sub>95%</sub> ) (nombre de cas/décès)	Exposition	Co-variables prises en compte et commentaires
Rhomberg <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-années 40-100 ppm-années ≥100ppm-années	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.
Linnet <i>et al.</i> 2020	Cohorte chinoise CAPM+NCI	LNH LL (LLA + 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 aiguë myéloïde ; LNH : Lymphome non hodgkinien ; LH : Lymphome hodgkinien ; LL : Leucémies lymphoïdes (LLA + LLC) ; LLA : 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					



### 3.8.1.6 Méta-analyses et méta régressions

#### 3.8.1.6.1 *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). Les estimations du risque étaient comparables, mais moins précises après l'exclusion des données dans la fourchette supérieure (> 40 ppm-années) (cf. tableau 15).

**Tableau 15 : 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)

### 3.8.1.6.2 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 (3.8.1.6).

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).

### 3.8.1.6.3 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.

## 3.8.2 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 appariés 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  $1,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (correspondant à la médiane de l'exposition des témoins) et supérieures ou égales à  $1,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . 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  $2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (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 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 (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.

### 3.8.3 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 sur 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 ( $\text{IC}_{95\%}$  : 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 ( $\text{IC}_{95\%}$  : 0,31-12,65) et 5,76 ( $\text{IC}_{95\%}$  : 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 ( $\text{OR} = 1,35$  ;  $\text{IC}_{95\%}$  : 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 ( $\text{IC}_{95\%}$  : 0,61-2,35), 1,43 ( $\text{IC}_{95\%}$  : 0,76-2,69) et 1,22 ( $\text{IC}_{95\%}$  : 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).

### 3.8.4 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).

## 3.9 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 afro-américaine, 15 % de la population améro-mexicaine et 20 % de la population asiatique sont homozygotes pour l'allèle NQO1\*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 mg.m<sup>-3</sup>) 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.

## 3.10 Valeurs guides et VTR par voie respiratoire

### 3.10.1 Recueil des valeurs guides (VG) par voie respiratoire

#### 3.10.1.1 VG de l'OMS (2000)

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.* utilise 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 mg.m<sup>-3</sup> pendant 40 ans.

Les modèles d'extrapolation utilisés par ces trois auteurs sont différents. Crump (1994) a testé une cinquantaine de combinaisons possibles, il conclut 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 (cf. tableau 16). Cette VG proposée en 2000 pour l'air extérieur a été reprise en 2009 en tant que VGAI par l'Anses, et en 2010 par l'OMS comme valeur guide spécifique pour l'air intérieur (OMS 2010).

**Tableau 16 : Valeur guide de l'OMS pour le benzène**

VR	Organisme	OMS
	Année	2000, 2010
	Nom	ERU
	Valeur	<b><math>6 \cdot 10^{-6}</math> (<math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math>)<sup>-1</sup> (moyenne géométrique)</b>
Population cible		Population générale
Effet critique		<b>Leucémies</b>
Etude clé	Référence	Rinsky <i>et al.</i> 1981 et 1987 ; Crump, 1994
	Espèce	Travailleurs
	Exposition (voie, durée)	Voie respiratoire
	Mode de construction	Extrapolation linéaire (moyenne géométrique de l'étendue d'ERU estimés)

### 3.10.1.2 Autres VG

Le rapport Anses de 2008 relatif à la proposition de VGAI pour le benzène présente une synthèse des VG pour le benzène proposées dans les autres pays (Anses 2008). L'Ineris a également réalisé en 2020 une synthèse bibliographique des valeurs repères et réglementaires dans l'air intérieur à l'échelle internationale en lien avec les sites et sols pollués (Ineris 2020).

Les informations issues de ces deux rapports sont présentées ci-dessous. Elles ont été complétées lorsque des informations sur la mise à jour des valeurs ont été identifiées dans la littérature (cf. tableau 17).

- En Europe, le groupe de travail européen INDEX n'a pas proposé pas de VG pour le benzène dans les environnements intérieurs (European Commission 2005). Le benzène étant en effet cancérigène, le principe « ALARA » (*As low as reasonably achievable*) prévaut.
- Au Royaume-Uni, le Committee on the Medical Effects of Air Pollutants (COMEAP) avait exploité les travaux d'un autre comité anglais, l'Expert Panel on Air Quality Standards (EPAQS) qui avait considéré, en 1994, à partir d'une synthèse des études épidémiologiques conduites auprès de travailleurs exposés au benzène, qu'une exposition durant toute la durée d'une carrière professionnelle à un niveau de concentration inférieur à  $1\,620 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$  ne conduisait pas à une augmentation significative du risque de leucémie. Deux facteurs d'incertitude ont ensuite été appliqués : un facteur 10 pour tenir compte d'une extrapolation de la durée de la vie professionnelle à la durée de la vie entière, puis un facteur 10 pour intégrer la variabilité interindividuelle. Le COMEAP a considéré ainsi que  $16,25 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$  était une valeur guide valide pour l'air intérieur. Néanmoins, à des fins de cohérence

- avec la directive européenne (directive 2000/69/CE) qui fixe une concentration limite dans l'air ambiant de  $5 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour le benzène, le COMEAP a choisi de retenir cette dernière valeur en guise de VGAI (COMEAP 2004).
- En 2017, la Belgique a proposé une valeur de  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  en se basant sur la VTR de l'ATSDR établie en 2007.
  - Au Portugal, un décret fixe la valeur limite à  $5 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour 8 heures d'exposition dans des bâtiments publics (écoles, hôpitaux, bibliothèques, prisons, etc.) et grands bâtiments de commerce et de services (Portugal, 2013).
  - La Pologne a fixé des concentrations intérieures admissibles pour environ 30 composés chimiques. Pour le benzène, les VG sont égales à  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  dans les bâtiments où l'on peut être présent toute la journée et  $20 \mu\text{g.m}^{-3}$  dans les locaux où l'on reste de 8 à 10 heures par jour. Les éléments ayant conduit à la fixation de ces valeurs ne sont pas disponibles.
  - L'Allemagne en 2013 (AGÖF, 2013 et le Japon en 2015 (Jinno, 2015)) ont retenu une valeur de  $3 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Pour le Japon, la méthode d'établissement de la valeur n'est pas fournie dans le document consulté. Pour l'Allemagne, cette valeur est basée sur le 90<sup>ème</sup> percentile des concentrations mesurées lors d'études nationales réalisées dans des logements. En 2020, l'Allemagne a proposé de fixer la valeur au 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations mesurées, soit  $4,5 \mu\text{g.m}^{-3}$  (Agence fédérale pour l'environnement allemande, 2020).
  - En Chine, une nouvelle valeur limite à  $30 \mu\text{g.m}^{-3}$  (moyenne horaire) a été proposée en 2023 (Chen *et al.* 2023).
  - A Hong-Kong, dans le cadre de la mise en place d'un système de certification des bâtiments publics, une valeur guide de  $16,1 \mu\text{g.m}^{-3}$  a été définie en 2003 (Hong-Kong, 2003). Une mise à jour de ce dispositif en 2019 a conduit à ré-évaluer cette valeur guide à  $17 \mu\text{g.m}^{-3}$  (Hong-Kong, 2019).
  - La Corée du Sud propose une valeur limite à  $30 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour le benzène dans les bâtiments récents accueillant des écoles (Ministère de l'environnement Coréen, 2009), ainsi qu'à la réception de nouveaux logements ou après des travaux de rénovation lourds ; des valeurs repères non contraignantes ont été établies afin d'accompagner ces mesures et la valeur pour le benzène est également de  $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ .
  - Aux USA, l'État du Connecticut, dans le cadre des évaluations de risques sanitaires liés à la pollution des environnements intérieurs due à la volatilisation de polluants présents dans les sols contaminés ou les nappes d'eaux souterraines polluées sous-jacents aux habitations, a élaboré en 2003 des valeurs guides pour l'air intérieur des habitations (Connecticut, 2003). Pour le benzène, la VG est fixée à  $3,3 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour 30 ans d'exposition, 350 jours par an. Cette valeur correspond au bruit de fond ; la VG proposée sur la base de critères exclusivement sanitaires serait égale à  $0,07 \mu\text{g.m}^{-3}$ , ce qui n'est pas atteignable au regard du bruit de fond actuel. Cette valeur de  $0,07 \mu\text{g.m}^{-3}$  est obtenue sur la base d'un ERU de  $8,3.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  (US EPA), d'un niveau de risque acceptable de  $10^{-6}$ , d'une exposition de 350 jours par an pendant 30 ans, de l'application d'un facteur d'incertitude de 2 pour tenir compte de l'exposition accrue des enfants au prorata de leur poids et de leur débit respiratoire et d'un facteur d'incertitude de 2 pour intégrer la susceptibilité des enfants vis-à-vis des substances cancérigènes.

- Aux USA, le Texas propose depuis 2002 une VG de  $160 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , protégeant des effets d'irritation (TDH 2002). Elle est proposée pour les bâtiments publics. La durée d'exposition n'est pas renseignée, tout comme le détail de l'élaboration qui n'est pas fourni dans les documents accessibles sur internet.
- Santé Canada a mis à jour en 2023 les VG du benzène dans le cadre de la révision du projet de lignes directrices sur la qualité de l'air intérieur résidentiel pour le benzène. L'établissement des VG recommandées se fait en deux étapes. Une concentration de référence (CRf) est d'abord déterminée pour les effets à seuil en appliquant des facteurs d'incertitude aux concentrations auxquelles l'effet nocif le plus sensible autre que le cancer a été observé. Pour les effets cancérogènes, une concentration correspondant à un risque spécifié (CCRS) est déterminée après analyse des ERU disponibles. Les CRf ou les CCRS pour les expositions de courte et de longue durées sont ensuite comparées aux mesures de l'exposition dans l'air intérieur résidentiel, puis évaluées en fonction de leur faisabilité technique pour *in fine* proposer une ou plusieurs VG. En 2023, Santé Canada n'a pas proposé de CRf pour les expositions de courte durée par manque d'études s'appliquant à l'établissement d'une CRf pour une exposition moyenne d'une heure (pas de temps considéré par Santé Canada pour les expositions de courte durée). Une CRf de  $0,9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  a été proposée pour les expositions long terme. Cette CRf a été déterminée à partir de l'étude chez le travailleur de Zhang *et al.* 2016, dans laquelle des effets hématotoxiques ont été associés à une BMCL comprise entre 4,4 et  $37,8 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{année}$  de benzène ce qui équivaut à une concentration moyenne pondérée dans le temps de benzène comprise entre 0,11 et  $0,95 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 ans de vie professionnelle. La BMCL ajustée pour une exposition résidentielle varie de 26 à  $230 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Un ajustement pour la durée de l'étude n'est pas nécessaire, l'étude ayant déjà pris en compte l'exposition vie entière. Un FI de 30 a ensuite été appliqué pour tenir compte de l'effet « travailleurs sains » (FI de 10) et prendre en compte l'extrapolation des données pour aboutir à des expositions pertinentes du point de vue de l'environnement (FI de 3). Pour les effets cancérogènes, Santé Canada a proposé une CCRS de  $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  associée à un niveau de risque de  $10^{-5}$  (correspondant à un ERU de  $1,6 \times 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ ). Cette valeur correspond à la borne basse de la précédente évaluation de Santé Canada (2013). *In fine*, la valeur guide proposée est de  $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour l'exposition de longue durée au benzène. Cette valeur est considérée comme protégeant la santé tout en demeurant réalisable, étant donné l'efficacité attendue de la ventilation comme stratégie de réduction de la concentration de benzène dans l'air intérieur en l'absence de sources de benzène dans l'air extérieur à proximité (Santé Canada 2013).

**Tableau 17 : Valeurs guides dans l'air intérieur pour le benzène proposées par différents pays**

Pays (année)	Organisme	Durée d'application	Valeur ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
Europe	Joint Research Centre	-	Pas de valeur
Royaume-Uni (2004)	COMEAP	Vie entière	$5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Belgique (2017)	Conseil supérieur de la santé	Supérieure à 1 an	10 µg.m <sup>-3</sup>
Portugal (2013)	Gouvernement	8h	5 µg.m <sup>-3</sup>
Pologne	Non renseigné	24h/24 8 à 10h par jours	10 µg.m <sup>-3</sup>
Allemagne (2020)	Agence fédérale pour l'environnement	Non précisé	4,5 µg.m <sup>-3</sup>
Japon (2015)	Non renseigné	Non précisé	3 µg.m <sup>-3</sup>
Chine (2023)	Gouvernement (Indoor air quality related standards in China)	Moyenne horaire	30 µg.m <sup>-3</sup>
Hong-Kong (2003)	Gouvernement	8h	16,1 µg.m <sup>-3</sup>
Corée du Sud (2009)	Ministère de l'environnement coréen	Non précisé	30 µg.m <sup>-3</sup>
USA, Connecticut (2003)	Connecticut Department of Environmental Protection	30 ans	3,3 µg.m <sup>-3</sup>
USA, Texas (2002)	Texas Department of Health	Non précisé	160 µg.m <sup>-3</sup>
Santé Canada (2023)	Gouvernement du Canada	Vie entière	0,6 µg.m <sup>-3</sup>

### 3.10.2 Recueil et analyse des VTR par voie respiratoire

#### 3.10.2.1 VTR court terme pour les effets à seuil de dose

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, 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 dans des études épidémiologiques (à moyen et long terme).

Le tableau 18 décrit les VTR par voie respiratoire du benzène établies par différents organismes internationaux pour des expositions court terme.

**Tableau 18 : VTR court terme disponibles pour le benzène**

VR	Organisme	ATSDR	OEHHA	Anses
	Année	2007	2014	2024
	Nom	MRL	REL	VTR court terme
	Valeur	<b>29 µg.m<sup>-3</sup></b>	<b>27 µg.m<sup>-3</sup></b>	<b>29 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	Hématotoxicité foetale et néonatale	Diminution de la réponse proliférative des lymphocytes B (action mitogène induite par LPS), diminution des lymphocytes circulants
<b>Étude clé</b>	Référence	Rozen <i>et al.</i> 1984	Keller et Snyder 1988	Rozen <i>et al.</i> 1984
	Population de l'étude ou espèce	Souris C57BL/6J mâles	Souris Swiss-Webster gestantes	Souris C57BL/6J mâles
	Exposition (durée, voie)	6 h/j pendant 6 jours consécutifs à 0 - 10,2 - 31 - 100 et 301 ppm de	6h/j de GD6-15 à 0-5-10-20 ppm de benzène	6 h/j pendant 6 jours consécutifs à 0 - 10,2 -

	benzène (soit 0 – 33 – 99 – 319 et 960 mg.m <sup>-3</sup> )		31 – 100 et 301 ppm de benzène (soit 0 – 33 – 99 – 319 et 960 mg.m <sup>-3</sup> )
<b>Point de départ (PoD)</b>	LOAEC = 10,2 ppm (33 mg.m <sup>-3</sup> )	LOAEC = 5 ppm (16 mg.m <sup>-3</sup> )	LOAEC = 10,2 ppm (33 mg.m <sup>-3</sup> )
<b>Ajustement temporel</b>	LOAEC <sub>ADJ</sub> = LOAEC x 6h/24h = 2,55 ppm (8,1 mg.m <sup>-3</sup> )	-	LOAEC <sub>ADJ</sub> = LOAEC x 6h/24h = 2,55 ppm (8,1 mg.m <sup>-3</sup> )
<b>Ajustement allométrique</b>	LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 2,55 ppm (8,1 mg.m <sup>-3</sup> )	LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 5 ppm (16 mg.m <sup>-3</sup> )	LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 2,55 ppm (8,1 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	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> : $\sqrt{10}$	300 FI <sub>A-TD</sub> : 3, FI <sub>H</sub> : 10, FI <sub>L</sub> : 10
<b>Niveau de confiance</b>	Non déterminé	Non déterminé	Moyen

L'ensemble des VTR court terme disponibles considèrent les effets hématologiques comme effet critique. L'ATSDR a considéré en 2007 une LOAEC de 20 ppm et une NOAEC de 10,2 ppm (33 mg.m<sup>-3</sup>), 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 mg.m<sup>-3</sup>) pour une diminution significative des précurseurs érythroïdes chez les nouveaux 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 réalisé des ajustements temporels et allométriques pour aboutir à des LOAEC<sub>HEC</sub> respectivement égales à 2,5 ppm (8 mg.m<sup>-3</sup>) et 5 ppm (16 mg.m<sup>-3</sup>).

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 (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>).

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<sub>A-TK</sub>) ; un facteur inter-espèces par défaut de  $\sqrt{10}$  pour la composante dynamique (FI<sub>A-TD</sub>) ; un facteur intra-espèce par défaut de 10 pour la composante cinétique (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 dynamique (FI<sub>H-TD</sub>), un facteur de  $\sqrt{10}$  pour l'utilisation d'une LOAEC au lieu d'une NOAEC (FI<sub>L</sub>).

En 2024, les CES VSR de l'Anses a estimé que la VTR proposée par l'ATSDR en 2007 était 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 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 VSR 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 le tableau 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 appliqués 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, l'Anses a retenu en 2024 la VTR court terme par voie respiratoire de l'ATSDR (2007) jugeant celle-ci de bonne qualité, bien que les facteurs d'incertitude appliqués diffèrent des valeurs recommandées par l'Anses.**

### 3.10.2.2 VTR moyen terme pour les effets à seuil de dose

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 dans des études épidémiologiques à moyen terme et long terme.

Le tableau 19 décrit les VTR par voie respiratoire du benzène établies par différents organismes internationaux pour des expositions moyen terme. L'ensemble des VTR moyen terme disponibles considèrent les effets hématologiques comme effet critique.

**Tableau 19 : VTR moyen terme disponibles pour le benzène**

<b>VTR</b>	Organisme	ATSDR	Anses
	Année	2007	2024
	Nom	MRL	VTR moyen terme
	Valeur	<b>19 µg.m<sup>-3</sup></b>	<b>19 µg.m<sup>-3</sup></b>
<b>Population cible</b>	Population générale		Population générale

Effet critique		Retard dans l'alloréactivité <i>in vitro</i> des lymphocytes	Retard dans l'alloréactivité <i>in vitro</i> des lymphocytes
Étude clé	Référence	Rosenthal et Snyder (1987)	Rosenthal et Snyder (1987)
	Population de l'étude ou espèce	Souris mâles	Souris mâles
	Exposition (durée, voie)	6 h/j, 5 j/sem pendant 20 jours à 32,5, 97,2 et 325 mg.m <sup>-3</sup> de benzène	6 h/j, 5 j/sem pendant 20 jours à 32,5, 97,2 et 325 mg.m <sup>-3</sup> de benzène
Point de départ (PoD)		LOAEC = 32,5 mg.m <sup>-3</sup>	LOAEC = 32,5 mg.m <sup>-3</sup>
Ajustement temporel		LOAEC <sub>ADJ</sub> = 5,8 mg.m <sup>-3</sup>	LOAEC <sub>ADJ</sub> = 5,8 mg.m <sup>-3</sup>
Ajustement allométrique		LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 5,8 mg.m <sup>-3</sup>	LOAEC <sub>ADJ HEC</sub> = 5,8 mg.m <sup>-3</sup>
Facteurs d'incertitude (FI)		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
Niveau de confiance		Non déterminé	Moyen

La VTR de l'ATSDR de 2007 a été élaborée à partir de l'étude de Rosenthal et Snyder (1987) chez des souris mâles qui ont été exposées par inhalation à 32,5, 97,2 et 325 mg.m<sup>-3</sup> de benzène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 20 jours. L'ATSDR a retenu une LOAEC à 32,5 mg.m<sup>-3</sup> 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 mg.m<sup>-3</sup>. 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 toxicocinétique 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> = √10 ; FI<sub>H-TK</sub> = √10 ; FI<sub>L</sub> = √10) aboutirait à un facteur d'incertitude total de 300, identique à celui de l'ATSDR.

**Ainsi, l'Anses a retenu en 2024 la VTR moyen terme de l'ATSDR (2007) jugeant celle-ci de bonne qualité, bien que les facteurs d'incertitude appliqués diffèrent des valeurs recommandées par l'Anses.**

### 3.10.2.3 VTR long terme à seuil pour les effets à seuil de dose

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, thrombopénie, granulopénie, lymphopénie, pancytopenie, et leucémie) ont été associés à des expositions par inhalation. L'US EPA (2003), l'ATSDR (2007), l'OEHHA (2014), la TCEQ (2015) et l'Anses (2024) ont retenu ces effets pour établir leurs VTR long terme pour des effets autres que le cancer par voie respiratoire.

Le tableau 20 décrit les VTR à seuil par voie respiratoire du benzène établies par les différents organismes internationaux pour des expositions long terme. L'ensemble des VTR long terme à seuil considère les effets hématologiques comme effet critique pour les effets à seuil de dose associés à l'exposition au benzène.



Tableau 20 : VTR long terme à seuil disponibles pour le benzène

VR	Organisme	US EPA	ATSDR	OEHHA	TCEQ	Anses
	Année	2003	2007	2014	2015	2024
	Nom	RfC	MRL	REL	ReV	VTR long terme
	Valeur	30 $\mu\text{g.m}^{-3}$	9,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$	3 $\mu\text{g.m}^{-3}$	280 $\mu\text{g.m}^{-3}$	9,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$
<b>Population cible</b>		Population générale	Population générale	Population générale	Population générale	Population générale
<b>Effet critique</b>		Diminution du compte de lymphocytes	Diminution du compte de lymphocytes	Diminution du compte de lymphocytes	Diminution du compte de lymphocytes	Diminution du compte 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)	Lan <i>et al.</i> 2004
	Population de l'étude ou espèce	Travailleurs	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	Durée d'exposition moyenne 6,1 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 $\text{mg.m}^{-3}$ )	BMCL <sub>(0,25sd)</sub> = 0,1 ppm (0,32 $\text{mg.m}^{-3}$ )
<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 $\text{mg.m}^{-3}$ )	BMCL <sub>0,25sd ADJ</sub> = 0,03 ppm (0,1 $\text{mg.m}^{-3}$ )
<b>Ajustement allométrique</b>		-	-	-	-	-
<b>Facteurs d'incertitude (FI)</b>		300 F <sub>H</sub> : 10, F <sub>L</sub> : 3, F <sub>S</sub> : 3*, F <sub>D</sub> : 3	10 F <sub>H</sub> : 10	200 F <sub>H</sub> : 60, F <sub>S</sub> : $\sqrt{10}$	30 F <sub>H</sub> : 10, F <sub>D</sub> : 3	10 F <sub>H</sub> : 10
<b>Niveau de confiance</b>		Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé	Fort	Moyen fort

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), 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 qualités équivalentes. 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 +/- 0,24), entre 1 et 10 ppm et supérieur à 10 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'incertitude 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<sub>0,25sd</sub> 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<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). Concernant le choix des facteurs d'incertitude, l'OEHHA considère un facteur d'incertitude intra-espèce de 60 (FI<sub>H</sub>), 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<sub>S</sub>). L'ATSDR considère uniquement un facteur d'incertitude intra-espèce de 10 (FI<sub>H</sub>). L'ATSDR n'a pas appliqué de FI<sub>S</sub> considérant que la MRL est applicable pour des durées d'exposition supérieures à 1 an. Le CES VSR de l'Anses a estimé 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, était en adéquation avec les principes méthodologiques de l'Anses, contrairement aux choix de facteurs d'incertitude inter espèces et intra-espèce de l'OEHHA. C'est pourquoi, il a retenu la VTR de l'ATSDR (2007) comme VTR long terme à seuil par voie respiratoire (Anses 2024).

#### 3.10.2.4 VTR long terme pour les effets sans seuil de dose

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.

Le tableau 21 décrit les VTR sans seuil par voie respiratoire du benzène établies par différents organismes internationaux pour des expositions long terme. L'ensemble de ces VTR sont issues d'études issues de cohortes investiguant la mortalité par cancer hématologique.

Tableau 21 : VTR long terme sans seuil par voie respiratoire disponible pour le benzène

<b>VR</b>	Organisme	CE	RIVM	US EPA	OEHHA	TCEQ	Anses
	Année	1998	2001	2003	2005	2015	2024
	Nom	ERU	ERU	Inhalation sope 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>	$2,2$ 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>	$2,2.10^{-6}$ ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>	$ERU = 1,6.10^{-6}$ ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>
<b>Population cible</b>		Population générale	Population générale	Population générale	Population générale	Population générale	Population générale
<b>Effet critique</b>		<b>Leucémies</b>	<b>Leucémies</b>	<b>Leucémies</b>	<b>Tumeurs</b>	<b>Leucémies aiguës myélomonocytaire</b>	<b>LAM</b>
<b>Étude clé</b>	Référence	Wong et Raabe, 1995 Rinsky <i>et al.</i> 1981 et 1987	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	Crump <i>et al.</i> 1994	Scholten <i>et al.</i> 2022
	Espèce	Travailleurs	Travailleurs	Travailleurs	Travailleurs, souris, rats	Travailleurs	Travailleurs
	Exposition (voie, durée)	Voie respiratoire	Voie respiratoire	Voie respiratoire	Voie respiratoire	Voie respiratoire	Voie respiratoire
	Mode de construction	Extrapolation linéaire	Extrapolation linéaire	Extrapolation linéaire	Moyenne des 12 relations dose-réponse	Extrapolation linéaire (Table de survie)	Extrapolation linéaire (Table de survie)

- VTR de la commission européenne (CE) (1998)

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. Malgré cette incertitude, le groupe, par précaution, a choisi 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  $5.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  comme borne supérieure et la valeur de  $5.10^{-8} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  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. Pour la borne inférieure, les explications n'ont pas été retrouvées.

- VTR du RIVM (2001)

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 22). 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 retenu cette valeur arrondie, sans justification.

**Tableau 22 : Concentration en benzène pour un risque de cancer de  $10^{-4}$  (RIVM 2001)**

<i>Inhalation excess lifetime cancer risk of <math>10^{-4}</math></i>	
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 $\mu\text{g.m}^{-3}$

- VTR de l'US EPA (2003)

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 mg.m<sup>-3</sup>) et 23,4 (5 cas observés, 0,21 attendus ;  $p < 0,05$ ) pour une exposition moyenne annuelle cumulée de 200 ppm (soit 650 mg.m<sup>-3</sup>). 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 mg.m<sup>-3</sup>).

Les résultats de cette étude ont été retenus comme données de base 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 Paustenbach *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  $7,8 \cdot 10^{-6}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup>. La valeur la plus faible dérive des expositions estimées par Paustenbach *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 Paustenbach *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 ( $8,1 \cdot 10^{-6}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup>) qu'aucune différence ne peut être faite concernant l'utilisation de l'une ou l'autre des deux valeurs.

- VTR de l'OEHHA (2005)

L'ERU de l'OEHHA 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 cancérigène (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 23). 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 23 : 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 <sup>-3</sup> ) <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 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>
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>

- VTR de la TCEQ (2015)

La TCEQ a construit un ERU à partir de la cohorte « Pliofilm » en considérant les analyses de risque réalisées par Crump (1994). 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 j/sem. versus 7 j/sem. 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  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , ce qui correspond à un ERU de 2,2 x 10<sup>-6</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )<sup>-1</sup>.

- VTR de l'Anses (2024)

En 2024, après avoir analysé les VTR existantes, l'Anses a construit une VTR sans seuil par voie respiratoire. En effet, l'Anses a considéré que :

- Cinq des six VTR disponibles sont construites en prenant en compte les leucémies tous types confondus. Les leucémies dans leur ensemble ne représentent pas une entité pathologique acceptable :
  - o 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 ;
  - o 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. Cette VTR s'appuie sur une étude unique 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 disponibles.

La construction de la VTR Anses est détaillée en annexe 6. L'effet critique retenu par l'Anses est la LAM, pour laquelle il existe des preuves suffisantes d'une relation causale avec l'exposition au benzène, d'après le CIRC (2018). Concernant le mécanisme d'action, l'Anses a considéré que même si le mécanisme de l'effet cancérigène 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 cancérigène, dans tous les cas où un mécanisme à seuil de dose ne peut être formellement établi. L'étude clé retenue est celle de Scholten et al. 2022 qui a 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 en considérant plusieurs modèles. *In fine*, le modèle linéaire avec constante et ordonnée à l'origine soustraite a été choisi pour dériver l'ERU, en appliquant une approche par table de survie, tel que recommandé par l'Anses lorsque les données le permettent (Anses, à paraître). **L'ERU calculé est égal à  $1,6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ .**

### 3.10.3 Synthèse des VTR Anses 2024 par voie respiratoire pour le benzène

Les VTR par voie respiratoire proposées en 2024 pour le benzène sont synthétisées dans le tableau 24.

**Tableau 24 : Synthèse des VTR Anses par voie respiratoire pour le benzène**

Type de VTR	Organisme	Effet critique (étude clé)	VTR	Niveau de confiance de la VTR
VTR court terme	ATSDR 2007	Hématotoxicité Diminution de la réponse proliférative des lymphocytes B (action mitogène induite par LPS), diminution des lymphocytes circulants (Rozen <i>et al.</i> 1984)	<b>29 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b>	Moyen
VTR moyen terme	ATSDR 2007	Hématotoxicité Retard dans l'alloréactivité <i>in vitro</i> des lymphocytes (Rosenthal et Snyder 1987)	<b>19 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b>	Moyen
VTR long terme à seuil	ATSDR 2007	Hématotoxicité Diminution du nombre de lymphocytes (Lan et al. 2004)	<b>10 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b>	Moyen fort
VTR long terme sans seuil <sup>1</sup>	Anses	Leucémie aiguë myéloïde (mortalité) Scholten <i>et al.</i> (2022) : méta-régression de six études épidémiologiques en milieu professionnel (exposition par inhalation)	<b>ERU = <math>1,6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}</math></b> <b>60 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b> pour un risque de $10^{-4}$ <b>6 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b> pour un niveau de risque de $10^{-5}$ <b>0,6 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b> pour un niveau de risque de $10^{-6}$	Moyen fort

<sup>1</sup> Valeurs arrondies

## 4 Mise à jour des VGAI françaises

### 4.1 Valeurs guides proposées précédemment par l'Anses (2008)

Le groupe de travail avait retenu les trois types de durée d'exposition (court terme, moyen terme et long terme) pour la proposition de VGAI françaises, compte tenu des situations d'exposition possible et des données disponibles sur les effets sanitaires pour chacune de ces durées. Pour les effets chroniques, le groupe de travail avait retenu deux VGAI, tenant compte des effets hématologiques non cancérogènes (à seuil) d'une part et cancérogènes (sans seuil) d'autre part.

#### - Valeurs guides court terme

Lors de la proposition de VGAI pour le benzène en 2008, deux VTR court terme, basées sur des effets à seuil de dose, étaient disponibles dans la littérature et répondaient aux critères de qualité scientifique retenus par les experts, celle de l'ATSDR (2007), et celle de l'OEHHA (1999).

L'analyse approfondie des VTR avait montré que les deux VTR disponibles dans la littérature répondent aux critères de qualité scientifique retenus par le groupe de travail. En revanche, contrairement à l'ATSDR, l'effet critique retenu par l'OEHHA (effet sur le développement chez la souris) pour la construction de sa VTR n'était pas jugé suffisamment étayé dans les études disponibles chez l'Homme.

**Ainsi, l'Anses avait proposé de fixer la VGAI à 30  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , correspondant à la valeur arrondie de la VTR l'ATSDR de 2007, comme VGAI court terme.** Cette dernière était applicable d'une journée à 14 jours, durée de validité de la VTR de l'ATSDR.

#### - Valeurs guides moyen terme

Lors de la proposition de VGAI pour le benzène en 2008, seule la VTR moyen terme de l'ATSDR (2007) égale à 19  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , basée sur des effets à seuil de dose, était disponible dans la littérature et répondait aux critères de qualité scientifique retenus par les experts (cf. chapitre 3.10.2.2).

**Ainsi, l'Anses avait proposé de fixer la VGAI à 20  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , correspondant à la valeur arrondie de la VTR l'ATSDR de 2007 comme VGAI moyen terme, jugeant celle-ci de bonne qualité.** Cette dernière est applicable de 14 jours à 1 an, durée de validité de la VTR de l'ATSDR.

#### - Valeurs guides long terme pour les effets à seuil de dose

Pour les effets non cancérogènes, lors de la proposition de VGAI pour le benzène en 2008, deux VTR avaient été jugées de bonne qualité scientifique par le groupe de travail. Elles avaient été élaborées par l'US EPA et l'ATSDR et avaient été fixées respectivement à 30  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et 9,7  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Le groupe de travail avait analysé de manière plus détaillée les études qui avaient permis la construction de ces VTR. Cette analyse avait conduit à retenir préférentiellement l'étude ayant servi à la construction de la VTR de l'ATSDR pour plusieurs raisons : le nombre d'individus plus important (240 versus 44) ; le nombre de groupes d'exposition plus important (3 versus 2) ; les concentrations d'exposition au benzène plus faibles. Ainsi, compte tenu des éléments scientifiques disponibles et analysés, le groupe de travail avait proposé de fixer la VGAI à 10  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , correspondant à la valeur arrondie de la

VTR de l'ATSDR. Cette valeur guide est applicable pour des durées d'exposition supérieures à un an.

- Valeurs guides long terme pour les effets sans seuil de dose

Pour les effets cancérigènes, lors de la proposition de VGAI pour le benzène en 2008, deux valeurs avaient été jugées de bonne qualité scientifique par le groupe de travail. Elles avaient été élaborées par l'OMS (2000) et l'US EPA (2003) et avaient été fixées respectivement à  $6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  et entre 2,2 et  $7,8.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  (cf. chapitre 3.10.3.4). Néanmoins, le groupe de travail avait considéré que le fait de calculer le risque à l'aide des deux types de modèles (linéaire et non linéaire), comme l'avait fait l'OMS, paraissait plus pertinent car les connaissances ne permettaient pas de déterminer exactement la forme de la courbe dose-réponse du benzène pour des faibles concentrations. Ainsi, compte tenu des éléments scientifiques disponibles et analysés, le groupe de travail avait retenu l'ERU de l'OMS de  $6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ . Les concentrations associées à différents niveaux de risque étaient les suivantes :

- 0,17  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , arrondie à 0,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , pour un risque de  $10^{-6}$
- 1,7  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , arrondie à 2  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , pour un risque de  $10^{-5}$

## 4.2 Nouvelles VGAI françaises

Les nouvelles données disponibles, notamment sur les effets cancérigènes du benzène ont conduit l'Anses à mettre à jour ses valeurs de référence par inhalation dont les VGAI en 2024 (Tableau 25). Comme en 2008, compte tenu des situations d'exposition possibles, les trois durées d'expositions sont considérées : court terme, moyen terme et long terme. Pour les expositions long termes, les effets hématologiques non cancérigènes (à seuil) d'une part et cancérigènes (sans seuil) d'autre part sont pris en compte.

Pour les effets à seuil de dose et des expositions court terme, moyen terme et long terme les VTR retenues par l'Anses en 2024 sont les mêmes que celles qui avaient été retenues en 2008 comme VGAI court terme, moyen terme et long terme à seuil. Les valeurs des VGAI sont donc inchangées, à savoir :

- 30  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (valeur arrondie) pour la VGAI court terme, applicable d'une journée à 14 jours ;
- 20  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (valeur arrondie) pour la VGAI moyen terme, applicable de 14 jours à 1 an ;
- 10  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (valeur arrondie) pour la VGAI long terme à seuil, applicable pour des expositions supérieures à 1 an.

Pour les effets cancérigènes, la VTR sans seuil proposée par l'Anses en 2024 s'appuie sur la méta-régression de Scholten *et al.* 2022 incluant 6 études épidémiologiques et considérant comme effet critique la LAM. La combinaison des résultats de plusieurs études épidémiologiques est intéressante pour accroître la robustesse et la précision dans l'estimation du risque de LAM. Par ailleurs, le choix de cet effet critique est pertinent puisqu'il s'agit du type de leucémie pour lequel le niveau de preuve d'une association causale avec l'exposition au benzène est le plus élevé selon le CIRC. L'approche retenue pour la construction de l'ERU s'appuie sur l'utilisation d'une table de survie qui est à privilégier quand les données nécessaires (incidence ou mortalité par classe d'âge en France pour l'effet critique) sont disponibles selon les recommandations de l'Anses (Anses – à paraître). 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>26</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.

Ainsi, l'ERU proposé en 2024 par l'Anses est retenu pour la mise à jour de la VGAI visant à protéger des effets cancérogènes du benzène. Cet ERU est de  $1,6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ . Les VGAI correspondantes sont exprimées sous la forme de concentrations correspondant à une probabilité de survenue de la maladie de 1 pour 100 000 et de 1 pour 1 000 000. Elles sont respectivement égales à  $6 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$  et  $0,6 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ .

**Tableau 25 : Synthèse des VGAI françaises du benzène mises à jour par l'Anses (2024)**

Étude clé	Effet critique	VGAI	Durée d'application	Niveau de confiance de la VTR
<b>VGAI court terme</b>				
Rozen <i>et al.</i> 1984	Hématotoxicité Diminution de la réponse proliférative des lymphocytes B (action mitogène induite par LPS), diminution des lymphocytes circulants	<b>30 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b>	Pour une exposition de 1 à 14 jours	Moyen
<b>VGAI moyen terme</b>				
Rosenthal et Snyder 1987	Hématotoxicité Retard dans l'alloréactivité <i>in vitro</i> des lymphocytes	<b>20 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b>	Pour une exposition de 14 jours à 1 an	Moyen
<b>VGAI long terme</b>				
Lan <i>et al.</i> 2004	Hématotoxicité Diminution du nombre de lymphocytes	<b>10 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b>	Pour une exposition > 1 an	Moyen fort
Scholten <i>et al.</i> (2022) : méta-régression de six études épidémiologiques en milieu professionnel (exposition par inhalation)	Leucémie aiguë myéloïde (mortalité)	<b>ERU = <math>1,6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}</math></b> <b>6 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b> pour un niveau de risque de $10^{-5}$ <b>0,6 <math>\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}</math></b> pour un niveau de risque de $10^{-6}$	Pour une exposition vie entière correspondant à un niveau de risque de $10^{-5}$ ou de $10^{-6}$	Moyen fort

**Date de validation de la partie A du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » : 15 mars 2024.**

<sup>26</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.

# Partie B du CES Air : Évaluation des méthodes de mesure

## 5 Méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur

Les méthodes de mesure de la concentration d'une substance dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur sont évaluées de manière à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration de la substance à des fins de comparaison avec les valeurs de référence proposées par l'Anses.

L'objectif n'est pas de classer l'ensemble des méthodes selon un système de notation chiffrée mais plutôt de présenter de manière structurée et systématique les critères permettant d'arriver à un choix final fondé sur un jugement scientifique.

La méthodologie de travail a fait l'objet d'un rapport du groupe de travail « Métrologie ». Le principe général est le suivant.

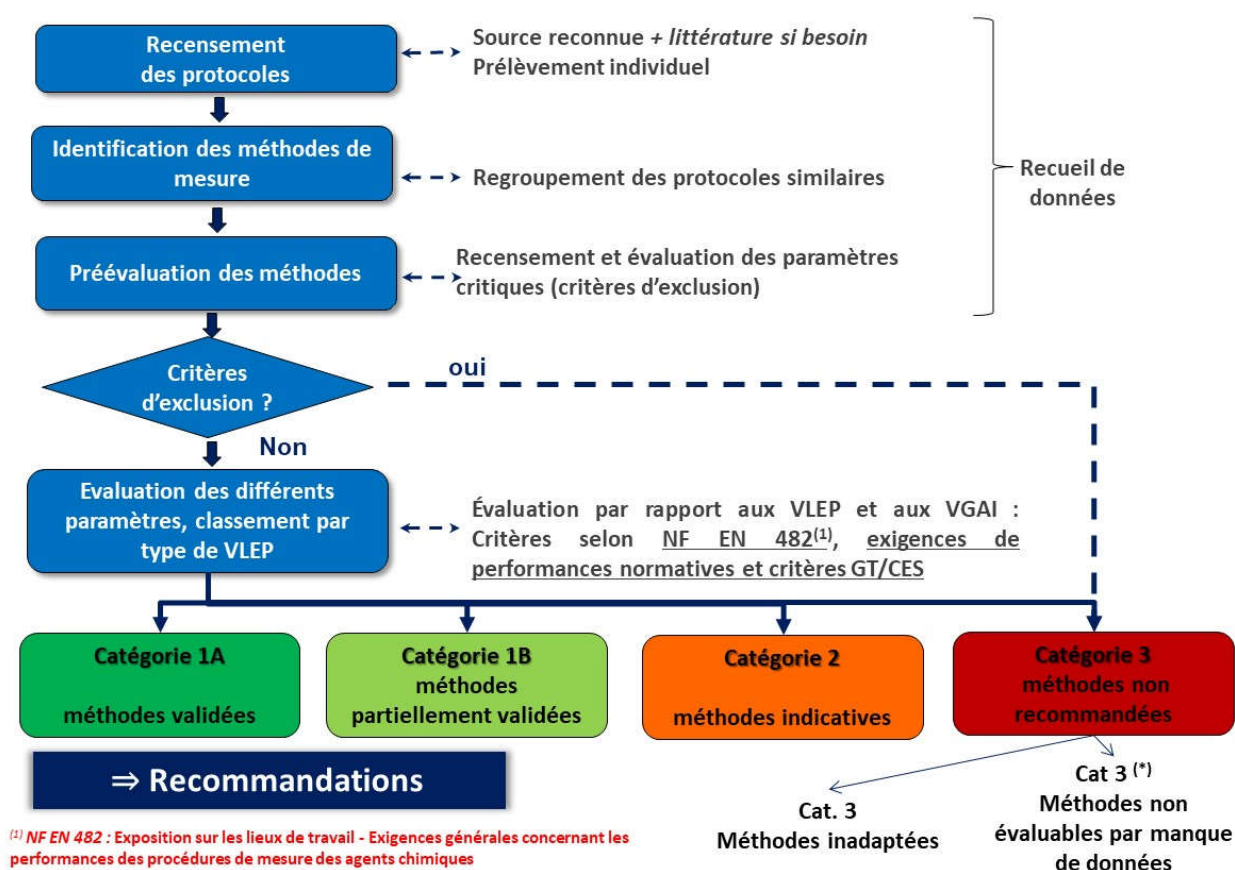


Figure 6 : Principe général (Anses 2020)

### 5.1 Recensement des méthodes de mesure

Le Tableau 26 présente les méthodes et protocoles de mesure de la concentration en benzène dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur recensés.

**Tableau 26 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage du benzène dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur ou de l'air ambiant**

Méthode		Protocoles	
N°	descriptif	Air intérieur / Air ambiant	Air des lieux de travail
A	Prélèvement actif sur support adsorbant Désorption chimique Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF ISO 16200-1 (2001) NF X43-267 (2014) NF EN 14662-2 (2005)	INRS MétroPol M-40 (2019) INSST MTA/MA-030 (1992) NIOSH 1501 (2003) OSHA 1005 (2020) OSHA 5000 (2021) IRSST 369 (2012) HSE MDHS 96 (2020) HSE MDHS 104 method 3 (2016) DGUV 213-504 (2019) BGIA 6265 method 1 (2019) MAK DFG method 1 (1995)
B	Prélèvement actif sur support adsorbant Désorption chimique Analyse par Headspace GC/FID	/	MAK DFG solvent mixtures method 4 (1995)
C	Prélèvement par diffusion sur support adsorbant Désorption chimique Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN 14662-5 (2005)	INRS MétroPol M-237 (2016), M-243 (2015) OSHA 1005 (2020) HSE MDHS 88 (1997) EN ISO 16200-2 (2000)
D	Prélèvement actif sur support adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/FID ou GC/MS	NF EN 14662-1 (2005) EN ISO 16000-6 (2012) EPA TO-1, TO-2 & TO-17 (1984,1999 & 1999)	MAK DFG Solvent mixture 5 (2005) DGUV 213-504 (2019) BGIA 6265 method 2 (2019) EN ISO 16017-1 (2001) HSE MDHS 72 & 104 method 1 (1993-2016) INRS MétroPol M-338 (2016) NIOSH 2549 (1996)
E	Prélèvement par diffusion sur support adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/FID ou GC/MS	EN ISO 16017-2 (2003) NF EN 14662-4 (2005)	MAK DFG method 5 (2005) INSST MTA/MA-066 (2019) HSE MDHS 80 & 104 method 2 (1995-2016)
F	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse GC-MS	EPA TO-14A (1999) EPA TO-15 (1999)	/
G	Analyseur automatique	NF EN 14662-3 (2005) US EPA TO-3 (1984)	/

Parmi les 7 méthodes de mesure du benzène recensées, 4 méthodes sont communes au domaine de l'air intérieur et l'air des lieux de travail, 1 méthode est spécifique au domaine de l'air des lieux de travail et 2 méthodes sont spécifiques au domaine de l'air intérieur ou de l'air ambiant.

Le détail des méthodes de mesure en termes de support de prélèvement, de traitement de l'échantillon et d'analyse est donné dans le tableau 27.

Tableau 27 : Détail des méthodes recensées et évaluées pour la mesure du benzène

Méthodes					
n°	Référence	Prélèvement	Support	Désorption	Analyse
A	INRS MétroPol M-40 (2019) INSST MTA/MA-030 (1992) NIOSH 1501 (2003) OSHA 1005 (2020) OSHA 5000 (2021) IRSST 369 (2012) HSE MDHS 96 (2020) HSE MDHS 104 method 3 (2016) NF ISO 16200-1 (2001) NF X43-267 (2014)	Actif	Charbon actif 100/50	Désorption chimique (CS <sub>2</sub> )	GC/FID GC/MS
	DGUV 213-504 (2019) BGIA 6265 method 1 (2019) MAK DFG method 1 (1995)		Charbon actif 300/600		
B	MAK DFG solvent mixtures method 4 (1995)	Actif	Charbon actif 300/600	Désorption chimique (mélange de solvants)	Headspace GC/FID
C	INRS MétroPol M-237 (2016), M-243 (2015) OSHA 1005 (2020) HSE MDHS 88 (1997) EN ISO 16200-2 (2000) NF EN 14662-5 (2005)	Passif	Charbon actif	Désorption chimique (CS <sub>2</sub> )	GC/FID GC/MS
D	MAK DFG Solvent mixture 5 (2005) DGUV 213-504 (2019) BGIA 6265 method 2 (2019) EN ISO 16017-1 (2001) HSE MDHS 72 & 104 method 1 (1993-2016) NF EN 14662-1 (2005) EN ISO 16000-6 (2012) EPA TO-1, TO-2 & TO-17 (1984, 1999 & 1999) INRS MétroPol M-338 (2016) NIOSH 2549 (1996)	Actif	Chromosorb 106 Carbopack X Carbopack B	Désorption thermique	GC/FID GC/MS
E	MAK DFG method 5 (2005) INSST MTA/MA-066 (2019) EN ISO 16017-2 (2003)** HSE MDHS 80 & 104 method 2 (1995-2016) NF EN 14662-4 (2005)*/**	Passif		Désorption thermique	GC/FID GC/MS
F	EPA TO-14A (1999) EPA TO-15 (1999)	Actif ou passif par pressurisation	Canister	Pré-concentration	GC/MS
G	NF EN 14662-3 (2005)* US EPA TO-3 (1984)	Analyseur automatique			

## 5.2 Évaluation détaillée des méthodes de mesures pour la comparaison aux VGAI

Le tableau suivant présente le classement des méthodes recensées et évaluées pour la mesure de l'exposition au benzène dans l'air intérieur au regard des valeurs guides. L'évaluation est détaillée dans les paragraphes suivants.



Conformément aux recommandations du guide méthodologique d'évaluation des méthodes de mesure, les méthodes ont été évaluées pour des pas de temps de prélèvement de 7 jours pour la comparaison aux VGAI court terme, moyen terme et long terme.

Tableau 28 : Evaluation détaillée des méthodes de mesures pour la comparaison aux VGAI

Méthodes		Protocoles	Classement pour le contrôle de la VGAI				
			Court terme (CT)	Moyen terme (MT)	Long terme (LT1)	Long terme (10 <sup>-5</sup> ) (LT2)	Long terme (10 <sup>-6</sup> ) (LT3)
			30 µg.m <sup>-3</sup>	20 µg.m <sup>-3</sup>	10 µg.m <sup>-3</sup>	6 µg.m <sup>-3</sup>	0,6 µg.m <sup>-3</sup>
A	Prélèvement actif sur tube charbon actif (100/50) Désorption CS <sub>2</sub> Analyse par GC/MS ou FID	INRS MétroPol M-40 (2019) INSST MTA/MA-030 (1992) NIOSH 1501 (2003) OSHA 1005 (2020) OSHA 5000 (2021) IRSST 369 (2012) HSE MDHS 96 (2020) HSE MDHS 104 method 3 (2016) NF ISO 16200-1 (2001) NF X43-267 (2014) <b>NF EN 14662-2 (2005)*</b>	2	2	1B	1B	3
	Prélèvement actif sur tube charbon actif (300/600) Désorption CS <sub>2</sub> Analyse par GC/MS ou FID	DGUV 213-504 (2019) BGIA 6265 method 1 (2019) MAK DFG method 1 (1995)	2	2	2	2	3
B	Prélèvement actif sur tube charbon actif (300/600) Désorption mélange de solvants Analyse par Headspace GC/FID	MAK DFG solvent mixtures method 4 (1995)	3*	3*	3*	3*	3*
C	Prélèvement passif sur badge charbon actif Désorption CS <sub>2</sub> Analyse par GC/MS ou FID	INRS MétroPol M-237 (2016), M-243 (2015) OSHA 1005 (2020) HSE MDHS 88 (1997) EN ISO 16200-2 (2000) NF EN 14662-5 (2005)	2 (SKC 575-001 ou ORSA-5)	2 (SKC 575-001, ORSA-5 ou Radiello-130)	2 (ORSA-5 ou Radiello-130)	3	3
D	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/MS ou FID	MAK DFG Solvent mixture 5 (2005) DGUV 213-504 (2019) BGIA 6265 method 2 (2019) EN ISO 16017-1 (2001) HSE MDHS 72 & 104 method 1 (1993-2016) NF EN 14662-1 (2005) EN ISO 16000-6 (2012) EPA TO-1, TO-2 & TO-17 (1984, 1999 & 1999) INRS MétroPol M-338 (2016) NIOSH 2549 (1996)	1B (Chromosorb 106 ou Carboxpack X)	1B (Chromosorb 106 ou Carboxpack X)	1B (Carboxpack B ou Carboxpack X)	1B (Carboxpack B ou Carboxpack X)	3
E	Prélèvement passif sur tube adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/MS ou FID	MAK DFG method 5 (2005) INSST MTA/MA-066 (2019) EN ISO 16017-2 (2003)** HSE MDHS 80 & 104 method 2 (1995-2016) NF EN 14662-4 (2005)*/**	3	3	1B (Carboxpack B ou Carboxpack X)	2 (Carboxpack B)	3
F	Prélèvement par canister Préconcentration Analyse GC-MS	EPA TO-14A (1999) EPA TO-15 (1999)	3	3	3	3	3
G	Analyseur automatique	NF EN 14662-3 (2005)* US EPA TO-3 (1984)	2	1A	1A	1A	3

\*Différentes études du Laboratoire Central de la Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA) viennent apporter des éléments de validation aux normes NF EN 14662 appliquées à l'air ambiant. Les rapports d'études du LCSQA sont disponibles en ligne sur leur site (<https://www.lcsqa.org>).

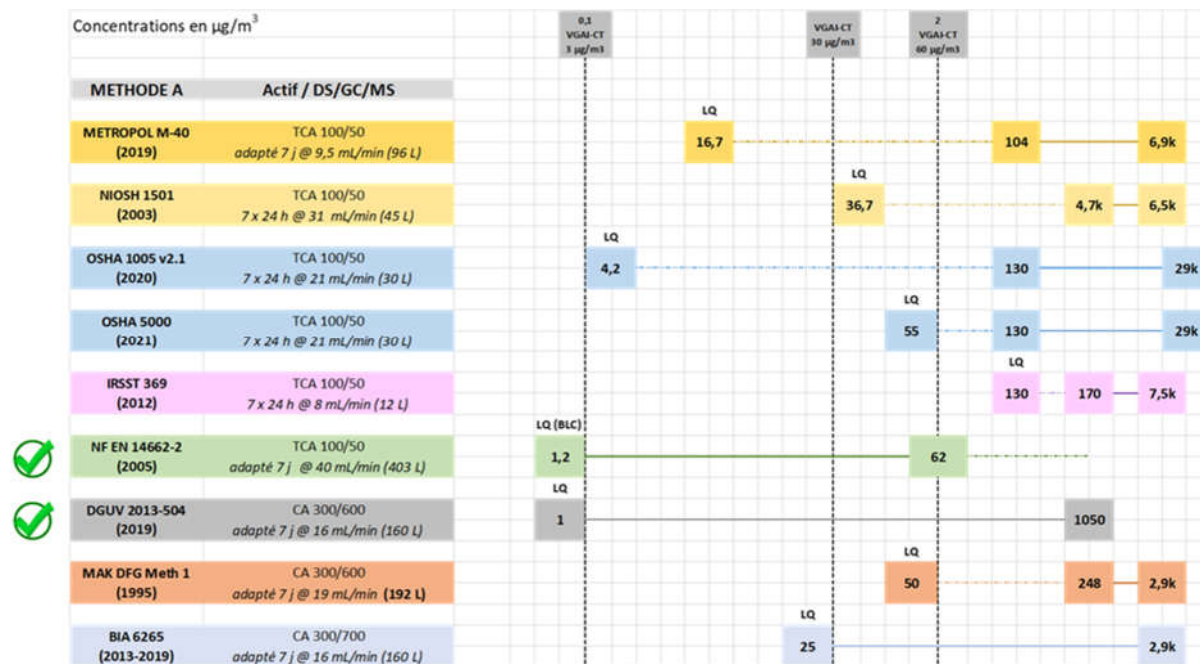
\*\*Des données publiées par l'OQAI lors de sa campagne nationale logements (2003-2007) présentent des données de validation pour l'air intérieur spécifiques au préleveur Radiello® code 145.

**Exigences** : Compte tenu des différentes VGAI court terme (VGAI CT), intermédiaire (VGAI MT) et long terme (VGAI LT1, VGAI LT2 (1/10<sup>5</sup>) et VGAI LT3 (1/10<sup>6</sup>)), les méthodes de mesure doivent être validées sur l'intervalle de concentrations suivant :

- 0,1 à 2 VGAI CT : 3 à 60 µg.m<sup>-3</sup>
- 0,1 à 2 VGAI MT : 2 à 40 µg.m<sup>-3</sup>
- 0,1 à 2 VGAI LT1 : 1 à 20 µg.m<sup>-3</sup>
- 0,1 à 2 VGAI LT2 (1/10<sup>5</sup>) : 0,6 à 12 µg.m<sup>-3</sup>
- 0,1 à 2 VGAI LT3 (1/10<sup>6</sup>) : 0,06 à 1,2 µg.m<sup>-3</sup>

Compte tenu de sa pression de vapeur, le benzène est présent dans l'atmosphère et en particulier dans l'air intérieur sous sa forme gazeuse.

Les graphiques ci-dessous présentent les domaines pour lesquels les différentes méthodes ont été testées et validées ainsi que leur limite de quantification (LQ) au regard des VGAI court terme (VGAI CT), intermédiaire (VGAI MT) et long terme (VGAI LT). Les méthodes B, C et F ne sont pas représentées car certaines données de validation essentielle ne sont pas disponibles.



**Figure 7 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode A pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI CT. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiqués par une coche verte.**

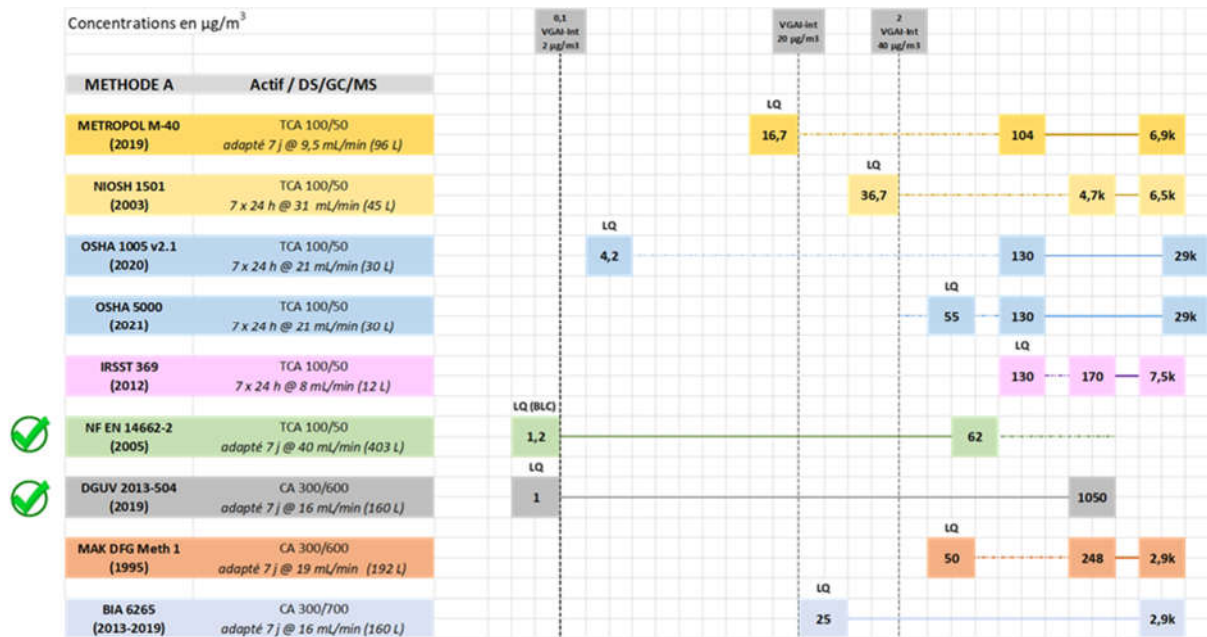


Figure 8 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode A pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI MT. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte.

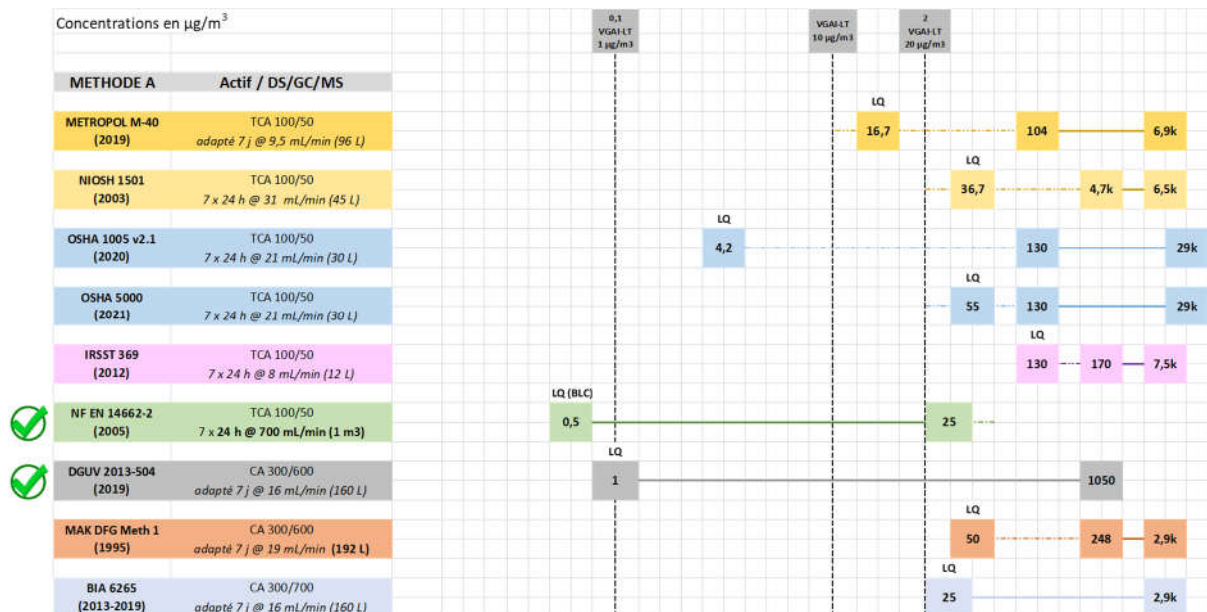


Figure 9 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode A pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT1. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte.

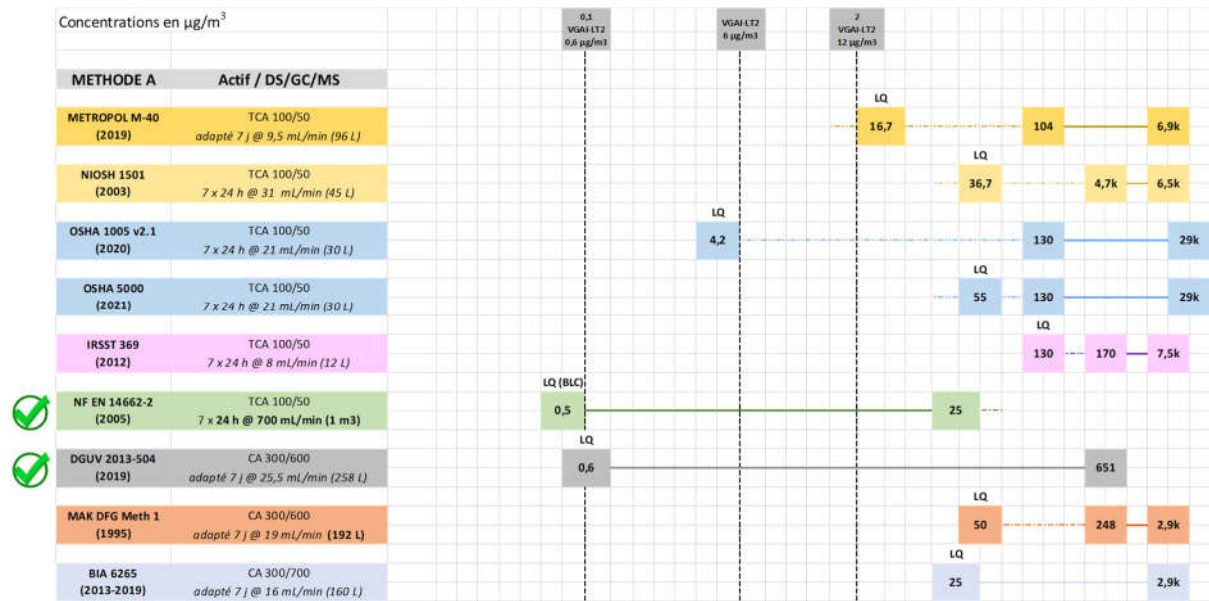


Figure 10 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode A pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT2. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte.

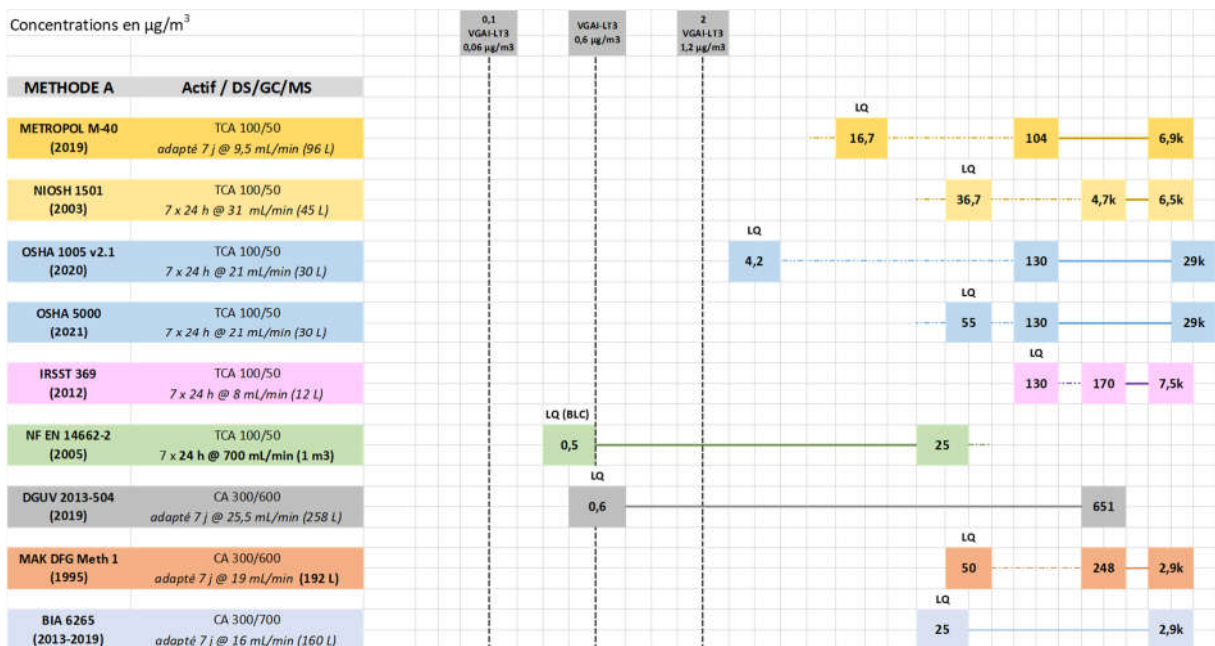


Figure 11 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode A pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT3. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte.

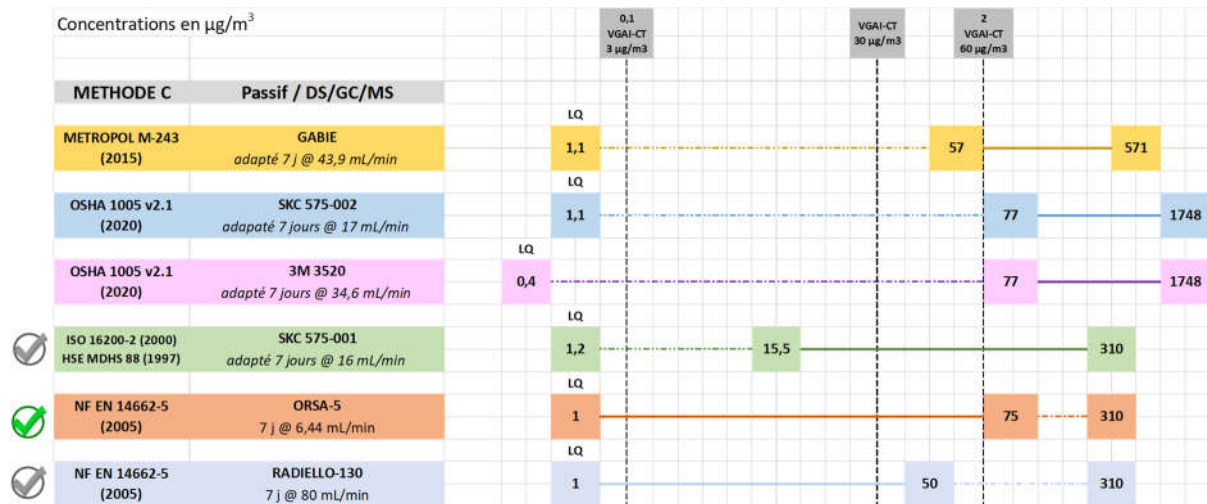


Figure 12 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode C pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI CT. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).

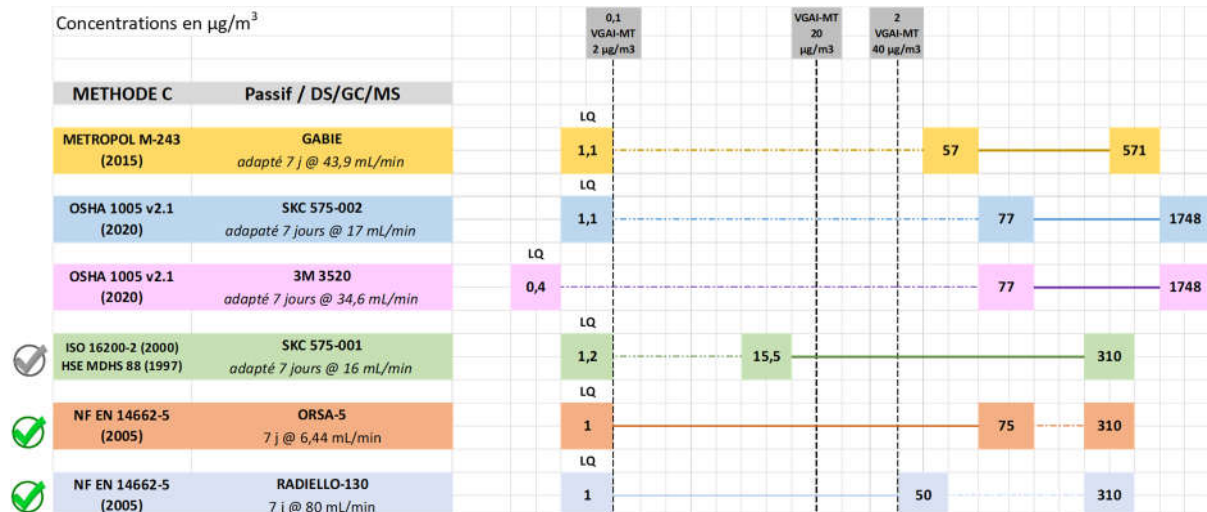


Figure 13 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode C pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI MT. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).

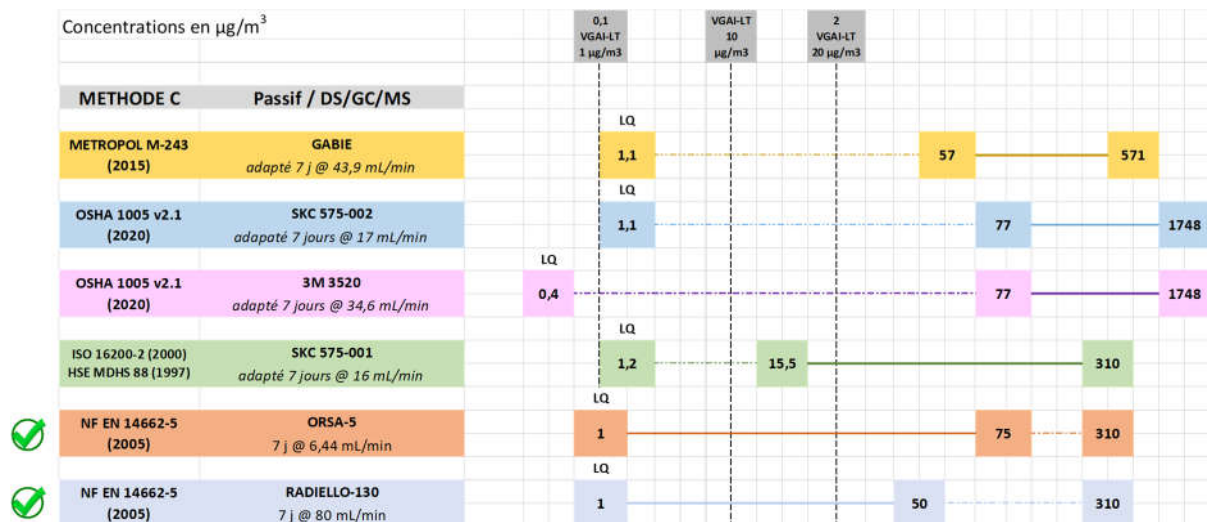


Figure 14 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode C pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT1. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiqués par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).

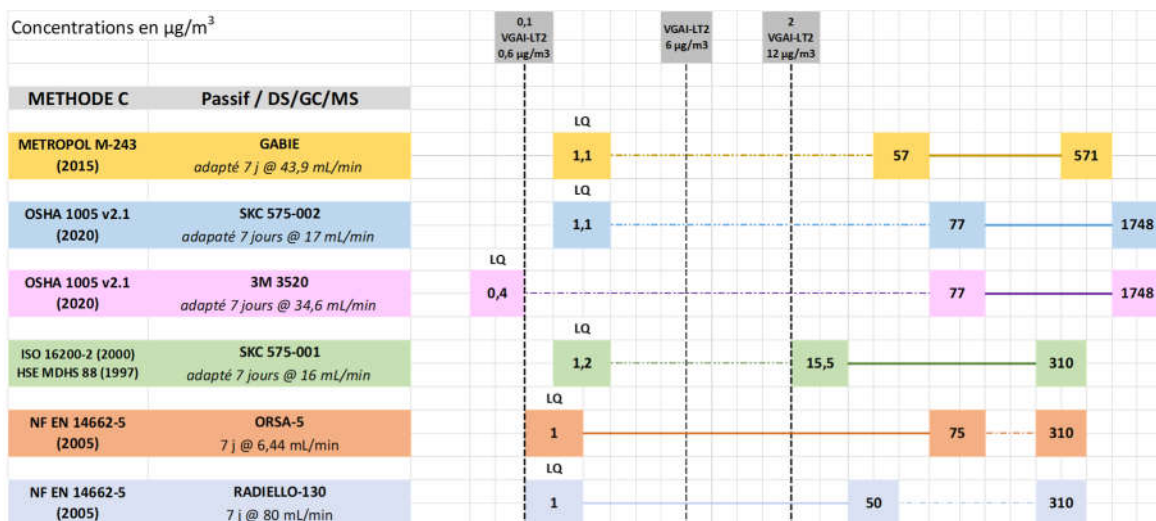


Figure 15 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode C pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT2. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiqués par une coche verte.

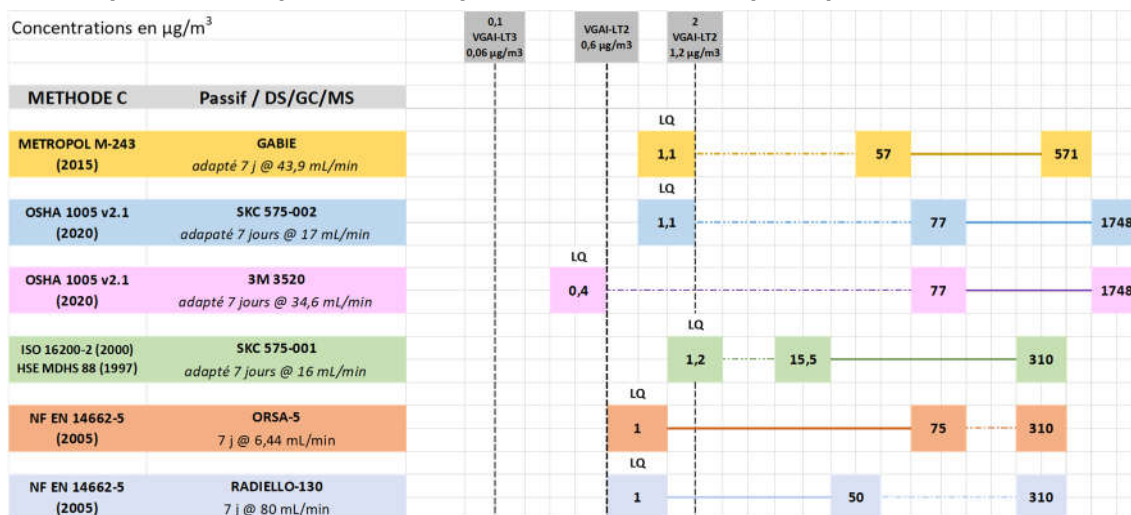


Figure 16 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode C pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT3. Le ou les protocoles répondant aux spécifications / sont indiqués par une coche verte.

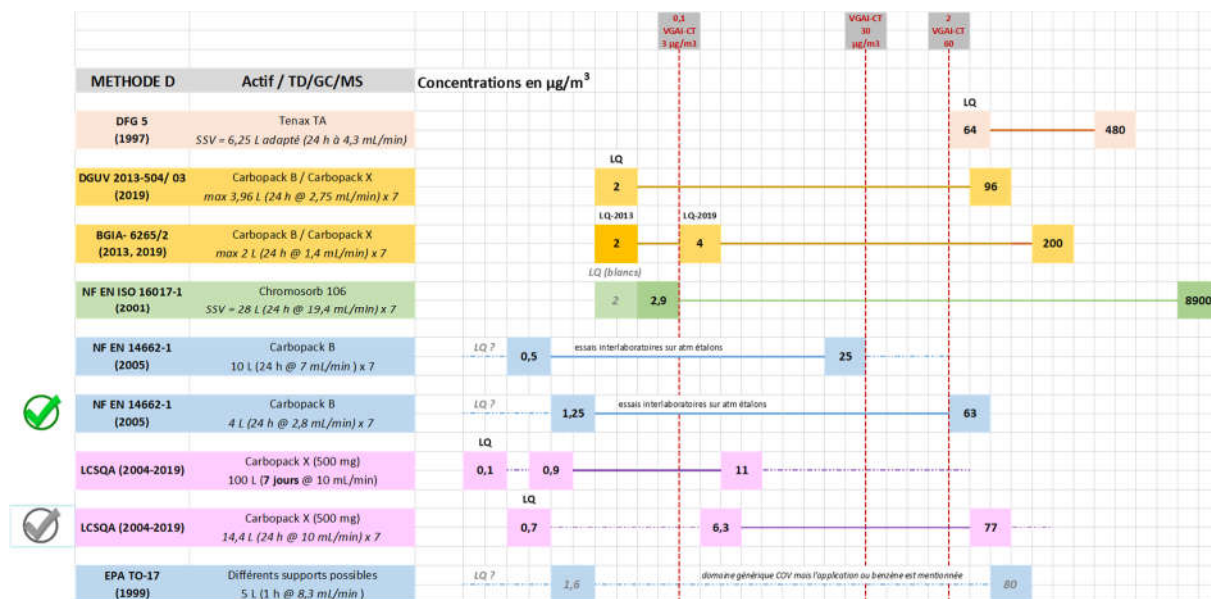


Figure 17 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode D pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI CT. Le prélèvement a été adapté à une durée de 24 heures et répété 7 fois. Le ou les protocoles répondant aux spécifications avec un débit suffisant ( $\geq 5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).

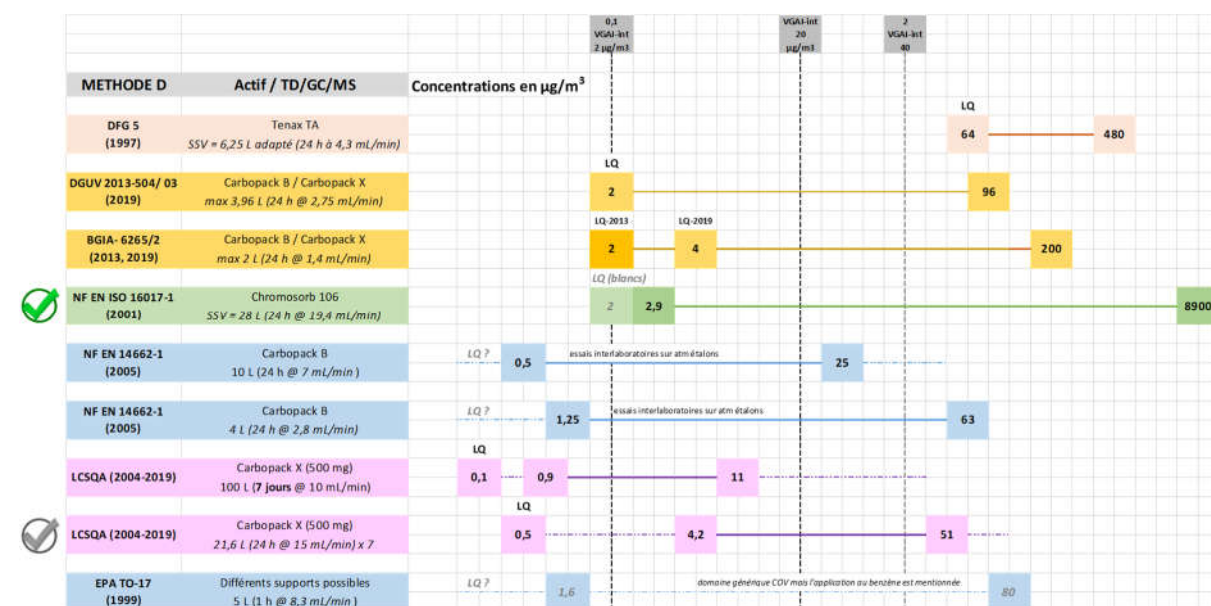


Figure 18 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode D pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI MT. Le prélèvement a été adapté à une durée de 24 heures et répété 7 fois. Le ou les protocoles répondant aux spécifications avec un débit suffisant ( $\geq 5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).

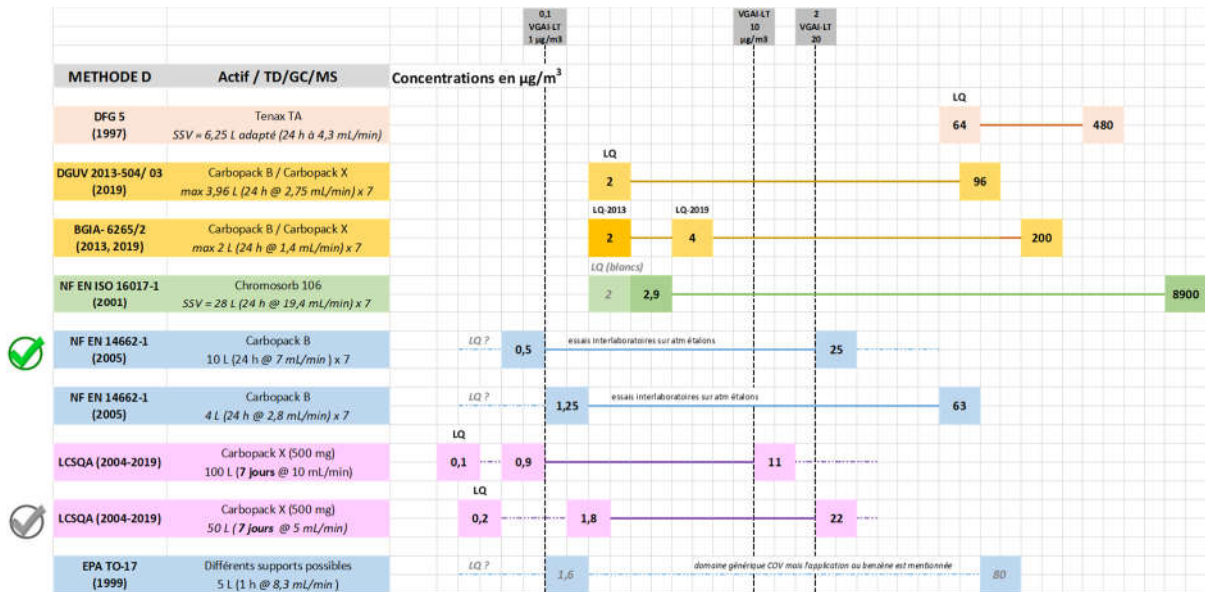


Figure 19 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode D pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT1. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiqués par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).

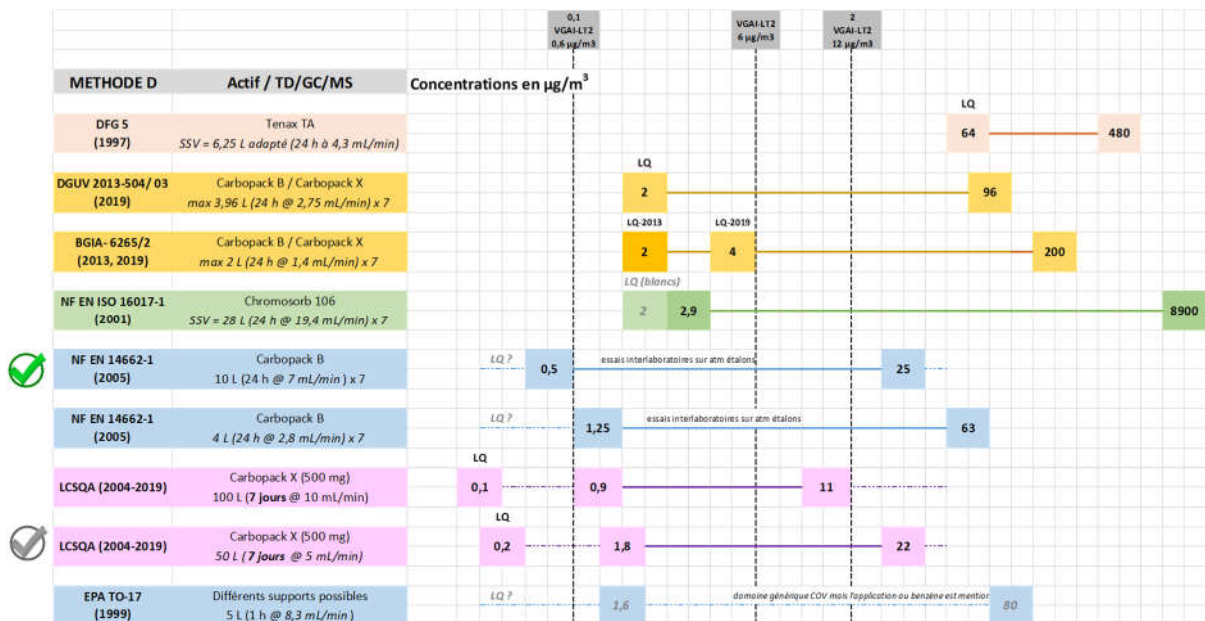


Figure 20 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode D pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT2. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiqués par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).



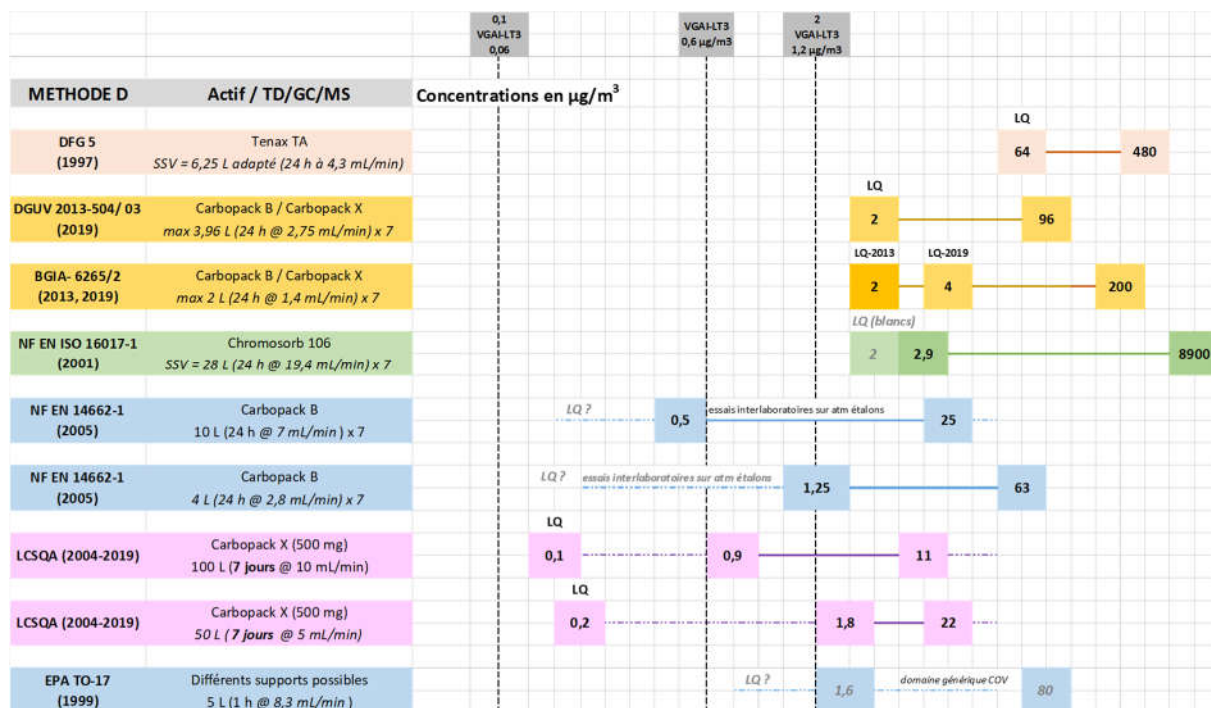


Figure 21 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode D pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT3. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiqués par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).

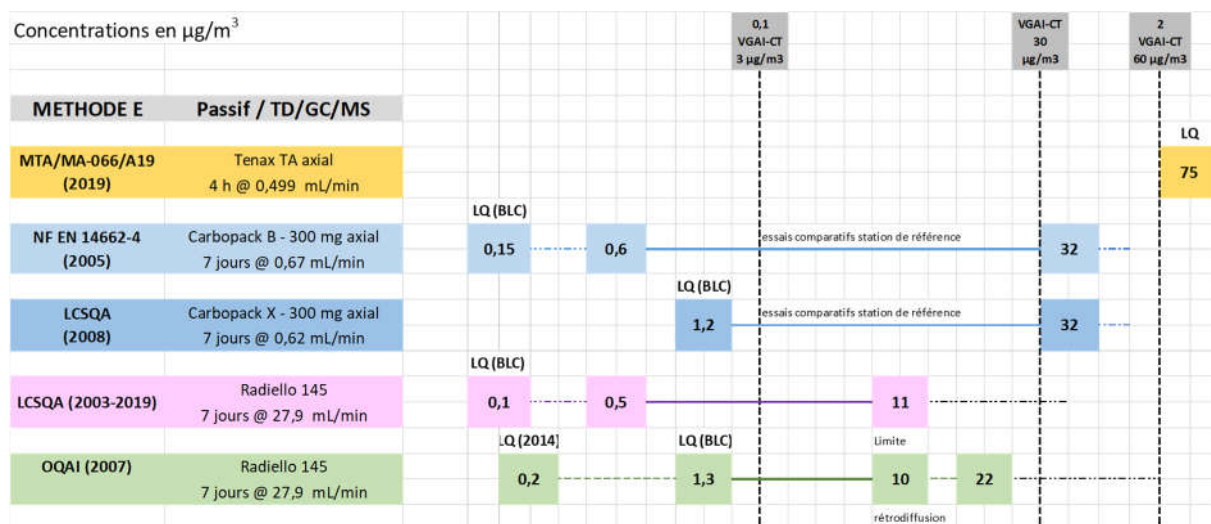


Figure 22 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode E pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI CT. Aucun protocole ne répond aux spécifications.

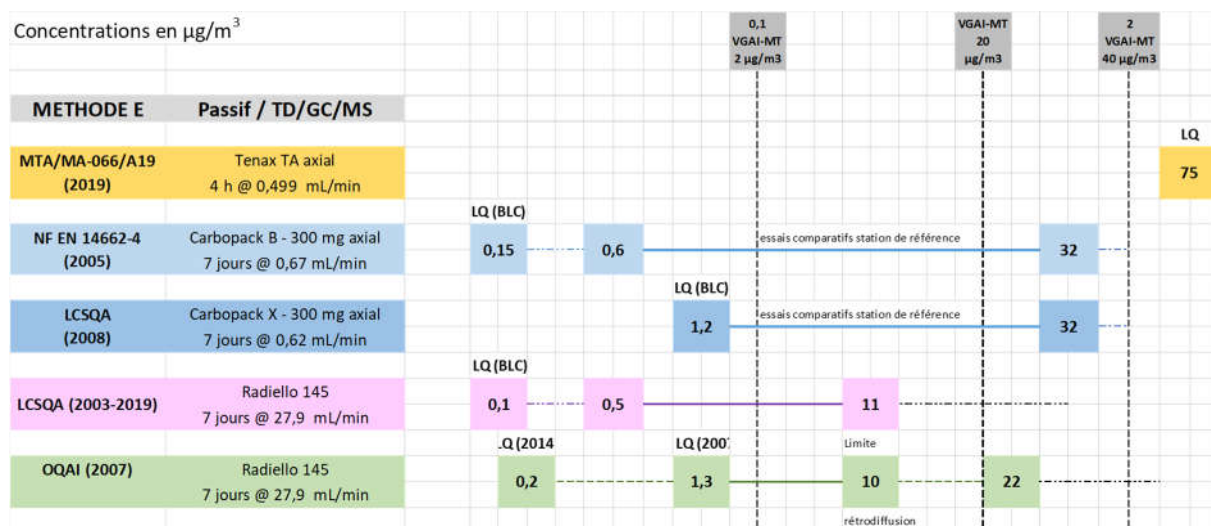


Figure 23 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode E pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI MT. Aucun protocole ne répond aux spécifications.

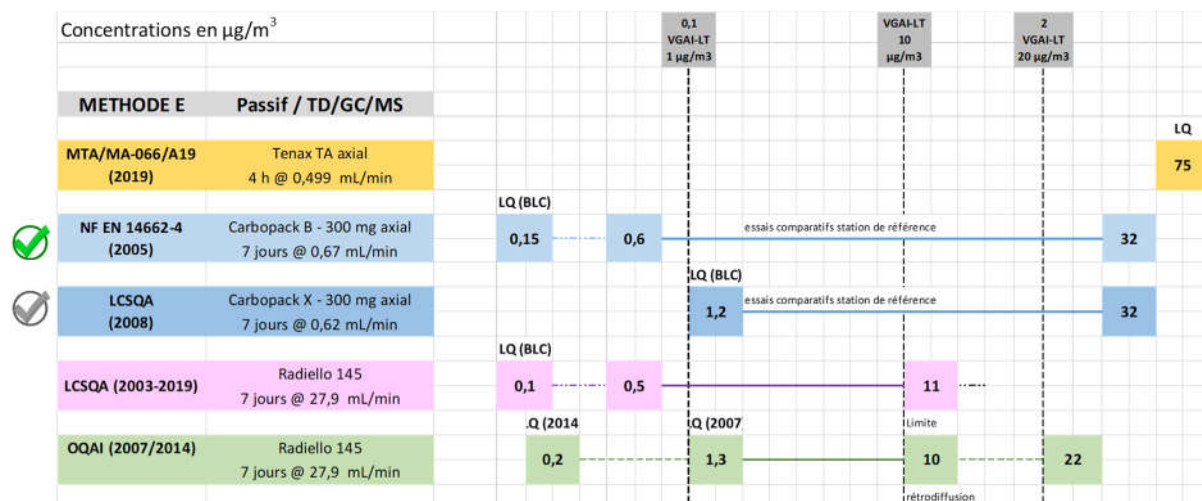


Figure 24 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode E pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT1. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiquées par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).

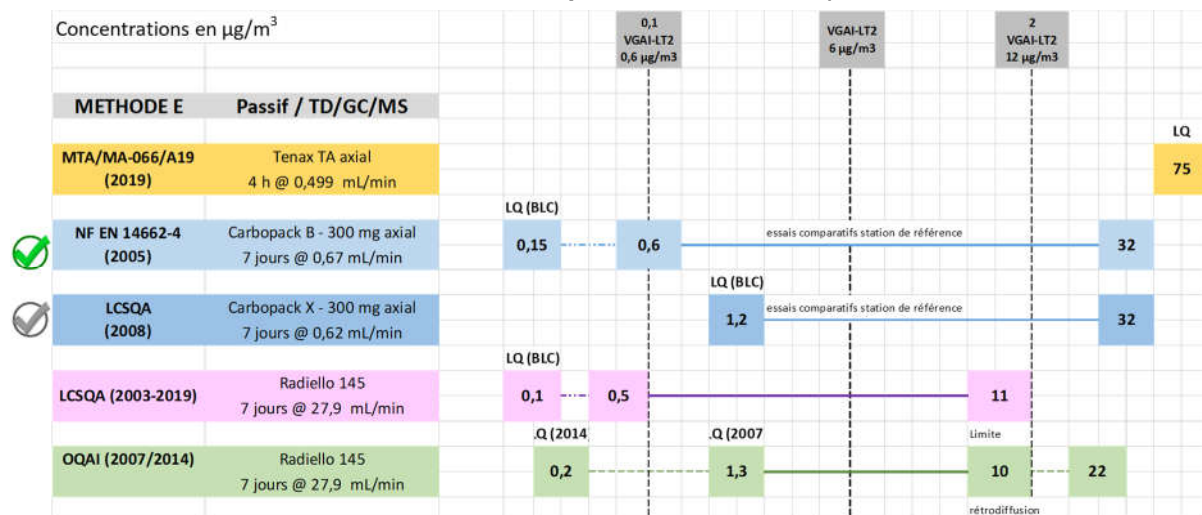


Figure 25 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode E pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT2. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiqués par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).

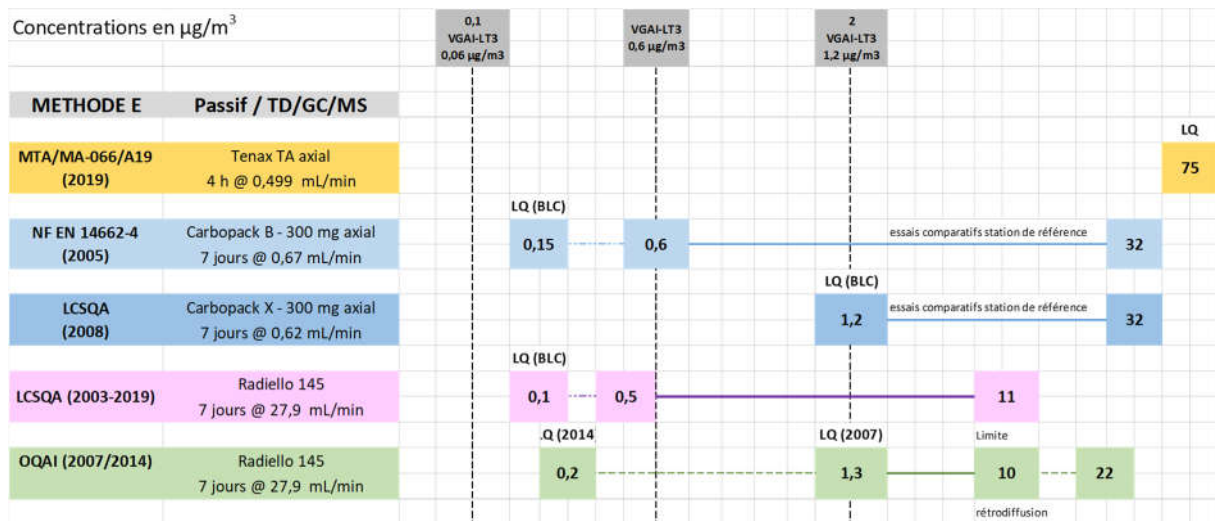


Figure 26 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode E pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT3. Le ou les protocoles répondant aux spécifications sont indiqués par une coche verte (ou grise pour une couverture partielle du domaine).

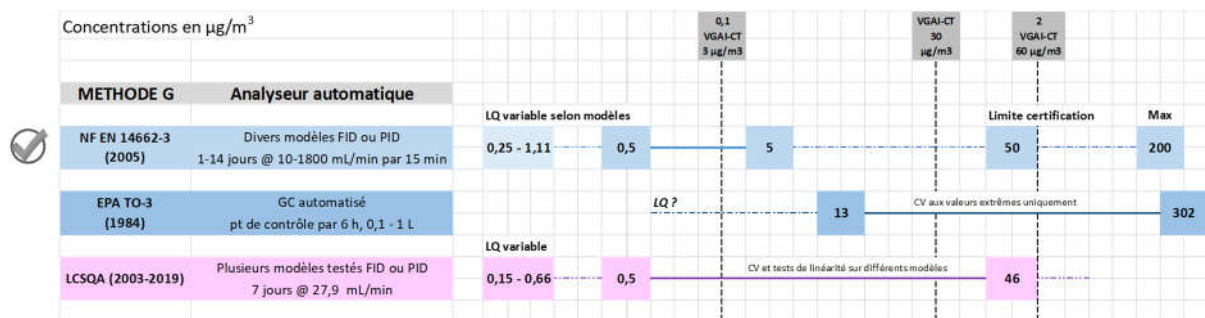


Figure 27 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode G pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI CT. Les analyseurs automatiques avec une gamme allant jusqu'à 200 µg.m<sup>-3</sup> permettent de répondre globalement aux spécifications.

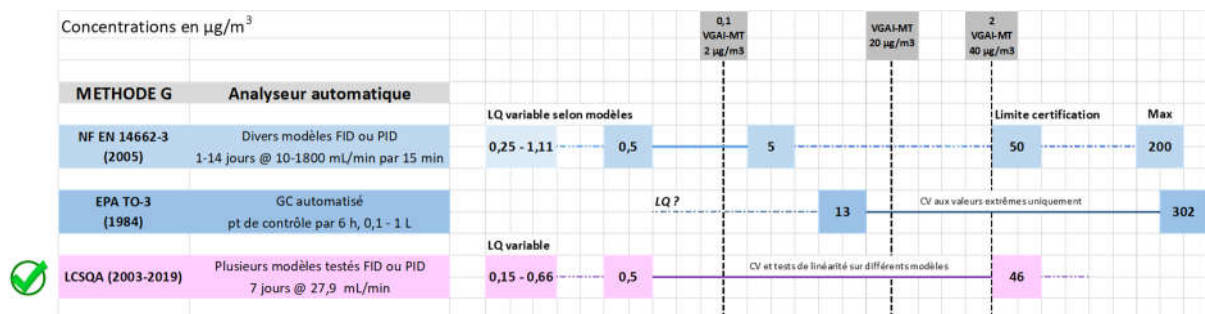


Figure 28 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode G pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI MT. Le protocole répondant aux spécifications est indiqué par une coche verte.

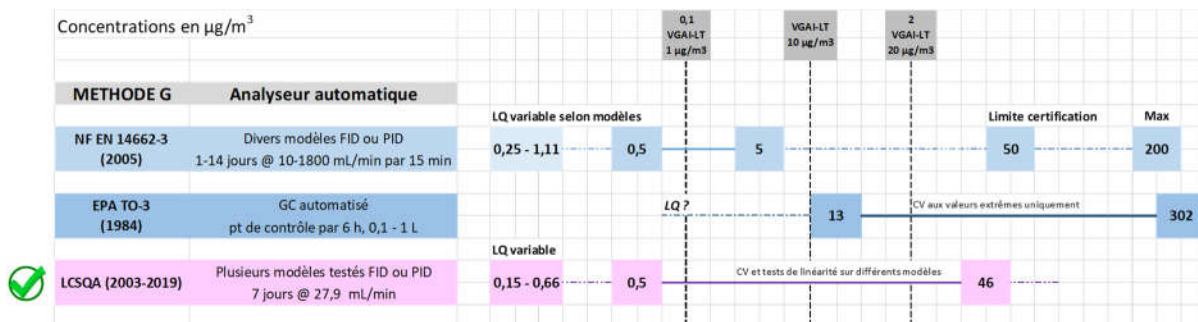


Figure 29 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode G pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT1. Le protocole répondant aux spécifications est indiqué par une coche verte.

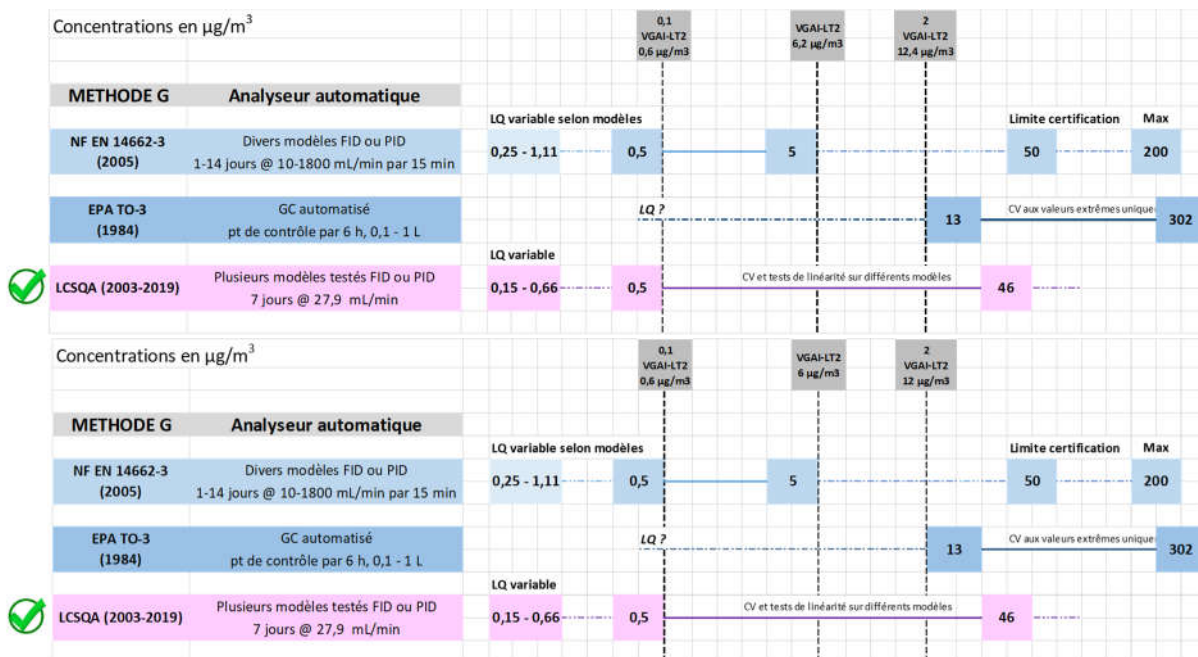


Figure 30 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode G pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT2. Le protocole répondant aux spécifications est indiqué par une coche verte.

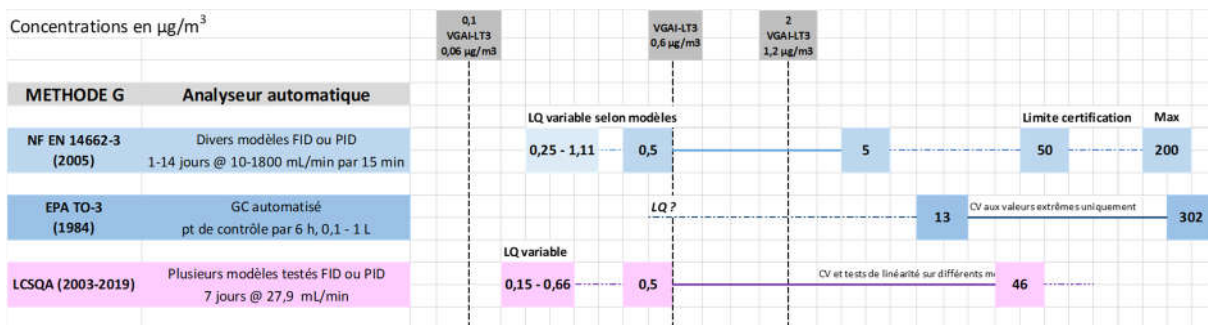


Figure 31 : Domaine de validité et limite de quantification des différents protocoles de la méthode G pour la mesure du benzène, comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI LT3. Le protocole répondant aux spécifications est indiqué par une coche verte.

Pour les méthodes recourant à une désorption solvant à l'aide de disulfure de carbone (CS<sub>2</sub>) comme les méthodes A et C, l'attention des utilisateurs est attirée sur l'importance d'utiliser un CS<sub>2</sub> à très faible teneur en benzène. L'indice de qualité "low in benzene" n'est pas forcément suffisante et indique seulement que la teneur en benzène est

*généralement inférieure à 50 ppm. Le benzène contenu dans quelques millilitres de CS<sub>2</sub> de cette qualité peut représenter quelques µg.m<sup>-3</sup> du benzène analysé dans un prélèvement d'air intérieur. Ce biais est d'autant plus important pour les méthodes où un faible volume d'air est prélevé (ce qui est généralement le cas pour les méthodes air intérieur) et/ou lorsque plusieurs millilitres de CS<sub>2</sub> sont nécessaires à la désorption.*

*Pour limiter ce biais, il est primordial d'utiliser une qualité de CS<sub>2</sub> renfermant moins de 1 ppm de benzène et de réaliser des analyses de blancs solvant en amont de la désorption des supports prélevés, tout en utilisant un volume de solvant minimal. La norme NF EN 14662-2 exige une concentration résiduelle de benzène inférieure à 0,1 µg.mL<sup>-1</sup> pour une application dans l'air ambiant et a fortiori dans l'air intérieur.*

## 5.2.1 Méthode A : Prélèvement actif sur tube adsorbant / désorption solvant CS<sub>2</sub> / analyse par GC/FID, MS ou autre

La méthode A est décrite par quatorze protocoles mettant en œuvre un prélèvement par pompage de l'air au travers d'un tube de charbon actif. Treize protocoles sont applicables aux atmosphères de travail et le dernier est relatif à l'air ambiant.

L'analyse est réalisée avec une désorption solvant au CS<sub>2</sub> suivie d'une séparation chromatographique en phase gazeuse et une détection par ionisation de flamme (FID) ou par spectrométrie de masse.

Les protocoles INRS MétroPol M-40, INSST MTA/MA-030, NIOSH 1501, OSHA 1005, OSHA 5000, IRSST 369, HSE MDHS 96, HSE MDHS 104 et la norme NF EN 16200-1 préconisent un prélèvement sur un tube de charbon actif de type NIOSH (100/50 mg). Il en est de même pour la norme air ambiant NF EN 14662-2.

Trois protocoles allemands, DGUV 213-504, MAK DFG Method 1 et BIA 6265 utilisent un tube de charbon actif de plus grande capacité : Dräger type B (300/600-700 mg).

La norme NF X43-267 ne préconise pas un type de tube particulier, ni la quantité de charbon qu'il doit contenir.

Les normes NF EN 16200-1, NF X43-267, HSE MDHS 96 et HSE MDHS 104 sont très génériques et ne présentent pas de données spécifiques au benzène.

Dix protocoles présentent des données de validation pour le benzène : 7 protocoles avec un tube de charbon actif TCA 100/50 et 3 protocoles avec un tube TCA 300/600-700.

### Conditions de prélèvement :

Les tableaux suivants synthétisent les recommandations en termes de débit, volume et durée de prélèvement, volume de solvant pour la désorption, pour les protocoles utilisant les deux types de tube.

**Tableau 29 : Caractéristiques et conditions de prélèvement préconisées pour le benzène dans les 7 protocoles utilisant le tube charbon actif type NIOSH 100/50 mg**

Protocoles	INRS MétroPol M-40	INSST MTA/MA- 030	NIOSH 1501	OSHA 1005 V2.1	OSHA 5000	IRSST 369	NF EN 14662-2
Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	200	200	10 à 200	50	50	200	500 à 1000

Volume de prélèvement recommandé (L)	96	5 (pour 3,0 g.m <sup>-3</sup> )	5 à 30 max	12	12	12	1000
Durée recommandée (min)	480 max	25	480 (à 62,5 mL.min <sup>-1</sup> )	240 à 600	240	60	1440 (24 h)
Volume de CS <sub>2</sub> recommandé pour la désorption (mL)	4	1	1	1	1	0,9 (+0,1 mL étalons internes)	1

**Tableau 30 : Caractéristiques et conditions de prélèvement préconisées pour le benzène dans les 3 protocoles utilisant le tube charbon actif Dräger type B 300/600 mg**

Protocoles	DGUV 213-504	MAK DFG Method 1	BIA 6265
Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	333	400	333
Volume de prélèvement recommandé (L)	40	192	40 mais 160 possibles
Durée recommandée (min)	120	480	120 prolongeable à 480
Volume de CS <sub>2</sub> recommandé pour la désorption (mL)	2	10	5

La comparaison des concentrations mesurées aux VGAI est normalement faite sur une durée de 7 jours ou *a minima* sur une période de 24 heures répétée 7 fois. Un seul protocole (NF EN 14662-2) préconise une durée de prélèvement de 24 heures. Pour les autres protocoles, leur évaluation au regard de la VGAI nécessite d'adapter la durée de prélèvement, ce qui peut entraîner une adaptation du débit et du volume de prélèvement. L'adaptation du débit, en général à la baisse, doit rester réalisable en pratique, avec un minimum de 5 mL.min<sup>-1</sup> en deçà duquel le prélèvement peut difficilement être mis en œuvre en toute fiabilité. Pour l'adaptation du volume, en général à la hausse, il faudra nécessairement être vigilant à rester inférieur au volume de claquage.

#### Capacité / volume de claquage :

Le protocole HSE MDHS 96 ainsi que les normes NF X43-267 et NF EN 16200-1 ne fournissent pas de données sur le volume de claquage ou la capacité du support. Le protocole HSE MDHS 104 précise simplement de vérifier que la capacité du tube n'a pas été dépassée en analysant la seconde plage pour s'assurer de l'absence du polluant visé.

Les informations suivantes sont disponibles :

- **Protocoles utilisant le tube NIOSH CA 100/50 mg.**

INRS MétroPol M-40 : Aucun claquage constaté à 670 µg sur le tube soit une concentration de 7 mg.m<sup>-3</sup> pour 96 L prélevés. Les essais de claquage ont été effectués par dopage sur tube puis prélèvement d'air propre au débit de 200 mL.min<sup>-1</sup>, pour 96 litres. Les conditions du test étaient de 22 °C et 55 % d'humidité relative. Le volume de claquage est donc supérieur à 96 L (capacité > 670 µg/tube).

INSST MTA/MA-30 : La capacité a été déterminée avec des atmosphères contrôlées renfermant 82 % HR. Plusieurs cas de figure ont été considérés :

- Le plus favorable, seul le benzène est généré à la concentration de 164,58 mg.m<sup>-3</sup> sous 82 % HR. Dans ces conditions, le claquage survient après 41 L prélevés au débit de 200 mL.min<sup>-1</sup> (soit 200 min de prélèvement), ce qui représente une capacité de 6750 µg sur tube.
- Le moins favorable, le benzène est généré à la concentration de 65,08 mg.m<sup>-3</sup>, sous 82 % HR, en association avec du toluène, de l'éthylbenzène, du p-xylène et du 1,2,4-triméthylbenzène. La concentration totale en COV est de 3 035 mg.m<sup>-3</sup>. Dans ces conditions, le claquage survient après 7 L prélevés au débit de 250 mL.min<sup>-1</sup>, soit 28 min pour une capacité de 455 µg/tube. D'autres essais réalisés en mélange dans d'autres conditions conduisent à des volumes de claquage proches : 9 L pour un débit de 80 mL/min avec 82 % HR ou 10,6 L à un débit de 250 mL pour 10 % HR.

NIOSH 1501 : Le volume de claquage est supérieur à 45 L pour une atmosphère renfermant 149 mg.m<sup>-3</sup> prélevés à un débit inférieur ou égal à 200 mL.min<sup>-1</sup>, soit une capacité supérieure à 6 705 µg/tube.

OSHA 1005 : La capacité est vérifiée par le prélèvement d'une atmosphère renfermant 72,8 mg.m<sup>-3</sup> de benzène à 0,05 L.min<sup>-1</sup> à 22 °C et 80 % HR. Aucun claquage n'est constaté pour 30 L prélevés. La capacité minimale est supérieure à 2 180 µg/tube.

OSHA 5000 : Reprise des données de l'OSHA 1005.

IRSST 369 : Pas de claquage observé pour un prélèvement de 12 L au débit de 200 mL.min<sup>-1</sup>, pour une atmosphère à 7 500 µg.m<sup>-3</sup>. La capacité minimale est supérieure à 90 µg/tube.

NF EN 14662-2 : la norme ne présente pas de données spécifiques au volume de claquage. Mais, des essais inter-laboratoires ont été conduits sur atmosphères étalons jusqu'à 25 µg.m<sup>-3</sup> à 21 °C et 50 % HR pour un volume d'air prélevé de 1 000 L. L'incertitude inter-laboratoire associée était de 6,8 %, ce qui conforte le fait de pouvoir prélever 1 000 L sans claquage et correspond à une capacité supérieure à 25 µg/tube.

- **Protocoles utilisant le tube Dräger type B 300/600 mg :**

DGUV 213-504 : Pas de claquage observé pour un prélèvement de 40 L d'une atmosphère chargée jusqu'à 4 200 µg.m<sup>-3</sup> de benzène, au débit de 330 mL.min<sup>-1</sup>. La capacité minimale est supérieure à 168 µg/tube.

MAK DFG Method 1: Pas de claquage observé lors des essais inter-laboratoires menés par le VITO à 1,79 ppm de benzène, soit 5 820 µg.m<sup>-3</sup>. Les informations de volume, de débit et les conditions climatiques ne sont pas indiquées pour ces essais. Mais pour le volume recommandé de 192 L, cela correspondrait à une capacité supérieure à 1 117 mg de benzène.

BIA 6265 : Pas de claquage observé pour un prélèvement de 40 L, au débit de 330 mL.min<sup>-1</sup>, pour une atmosphère à 15 000 µg.m<sup>-3</sup>. La capacité est supérieure à 600 µg/tube.

**Tableau 31 : Volume de claquage et capacité des tubes charbon actif type NIOSH 100/50 mg dans les 7 protocoles**

Protocoles	INRS MétroPol M-40	INSST MTA/MA-030	NIOSH 1501	OSHA 1005 V2.1	OSHA 5000	IRSST 369	NF EN 14662-2

Volume de claquage (L)	>96	41 (seul) 7 (mélange)	>45	>30	>12	>1000
Capacité en benzène (µg/tube)	>670	6750 (seul) 456 (mélange)	>6705	>2180	>90	>25
Volume de prélèvement recommandé / adapté (L)	96 / 96	5 / 5	30 / 45	12 / 30	12 / 12	1000 / 1000
Débit adapté sur 24 h (mL.min <sup>-1</sup> )	67	3,5	31	21	8	694
Débit adapté sur 7 jours (mL.min <sup>-1</sup> )	9,5	0,5	4,4	3	1	99

Les débits en grisé sont inférieurs à 5 mL.min<sup>-1</sup> et restent difficiles techniquement à mettre en pratique.

**Tableau 32 : Volume de claquage et capacité des tubes charbon actif Dräger type B 300/600 mg dans les 3 protocoles**

Protocoles	DGUV 213-504	MAK DFG Method 1	BIA 6265
Volume de claquage (L)	>40	-	>40
Capacité en benzène (µg/tube)	>168	-	>600
Volume de prélèvement recommandé / adapté (L)	40 / 160*	192 / 192	40 / 160*
Débit adapté sur 24 h (mL.min <sup>-1</sup> )	111 (pour 160 L)	133	111 (pour 160 L)
Débit adapté sur 7 jours (mL.min <sup>-1</sup> )	16 (pour 160 L)	19	16 (pour 160 L)

\* Pour ces deux protocoles, le volume peut être adapté à 192 L, volume préconisé par le protocole MAK DFG method 1 sur un même type de tube CA. Un volume de 160 L suffit néanmoins pour atteindre une LQ suffisante.

Le seul protocole fournissant une mesure précise du volume de claquage et de la capacité est le protocole INSST MTA/MA-30, respectivement de 7 L et de 456 µg/tube en mélange. Les autres protocoles indiquent qu'ils n'atteignent pas les conditions de claquage ou de saturation dans les conditions de prélèvement préconisées. La norme air ambiant NF EN 14662-2 indique pouvoir prélever 1 000 L d'air extérieur à travers un tube TCA 100/50 sans incidence mais avec une charge en benzène qui reste faible au regard des autres protocoles, jusqu'à 25 µg/tube, bien en-deçà de la capacité déterminée par le protocole INSST MTA/MA-30.

Avec le tube Dräger type B 300/600 mg, la capacité en benzène est au moins de 600 µg/tube. La première plage renfermant 3 fois plus de charbon que le tube NIOSH, il est probable que la capacité minimale est au moins égale à celle de ce dernier.

Compte tenu de ces éléments, il est possible d'adapter le volume de prélèvement jusqu'à atteindre le volume maximum testé sans claquage et adapter le débit de prélèvement nécessaire en conséquence pour une durée d'exposition de 24 heures ou 7 jours. Le protocole INSST MTA/MA-030 qui impose le volume le plus faible conduirait à utiliser des débits bien trop faibles sur 7 jours voire même 24 heures. Les protocoles NIOSH, OSHA et du IRSST pourraient être utilisés pour prélever sur 24 heures, avec un prélèvement répété 7 fois. Les autres protocoles seraient en pratique applicables aussi bien sur une durée de 24 heures que de 7 jours.



Il reste néanmoins nécessaire de contrôler si les limites de quantification et les domaines de validation de ces protocoles sont compatibles avec ces adaptations.

#### Limite de quantification :

**Tableau 33 : Limites de détection (LD) et de quantification (LQ) des 7 protocoles utilisant des tubes charbon actif type NIOSH 100/50 mg**

Protocoles	INRS MétroPol M-40	INSST MTA/MA-030	NIOSH 1501	OSHA 1005 V2.1	OSHA 5000	IRSST 369	NF EN 14662-2
LD ( $\mu\text{g}/\text{tube}$ )	0,5	< 5,43*	0,5	0,038	0,499	0,5	0,15***
LD ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) au volume adapté	5,2 (96 L)	< 1086* (5 L)	11 (45 L)	1,3 (30 L)	17 (30 L)	42 (12 L)	0,15*** (1000 L)
LQ ( $\mu\text{g}/\text{tube}$ )	1,6	< 18,1	1,65**	0,127	1,66	1,6	0,5**
LQ ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) au volume adapté	16,7 (96 L)	< 3620 (5 L)	37** (45 L)	4,2 (30 L)	55 (30 L)	133 (12 L)	0,5** (1000 L)

\* LD estimé à partir de  $0,3 \times \text{LQ}$   
 \*\* LQ estimé par  $3,3 \times \text{LD}$   
 \*\*\* LD estimée à partir du niveau de contamination des blancs de tube ( $< 0,05 \mu\text{g}$ ) multiplié par un facteur de sécurité de 3

**Tableau 34 : Limites de détection (LD) et de quantification (LQ) des 3 protocoles utilisant des tubes charbon actif de type Dräger type B 300/600 mg**

Protocoles	DGUV 213-504	MAK DFG Method 1	BIA 6265
LD ( $\mu\text{g}/\text{tube}$ )	0,05*	2,88**	1,2*
LD ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) au volume adapté	0,3 (160 L)	15** (192 L)	7,5* (160 L)
LQ ( $\mu\text{g}/\text{tube}$ )	0,16	9,6***	4
LQ ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) au volume adapté	1 (160 L)	50*** (192 L)	25 (160 L)

\* LD estimé à partir de  $0,3 \times \text{LQ}$   
 \*\*LD ramenée de 5,67 à 2,88  $\mu\text{g}$  en réduisant le volume de désorption de 10 à 5 mL de  $\text{CS}_2$  (comme pour le protocole BGIA sur le même type de tube).  
 \*\*\* LQ estimé par  $3,3 \times \text{LD}$  et en réduisant le volume de désorption de 10 à 5 mL de  $\text{CS}_2$  (comme pour le protocole BGIA sur le même type de tube).

Les limites de quantification (LQ) varient très largement entre les protocoles de 0,127 à 133  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en considérant l'adaptation des volumes de prélèvement. Le protocole INSST MTA/MA-030 n'a pas déterminé explicitement de LQ, mais celle-ci est inférieure à la limite basse du domaine de validation 3 620  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Il est également nécessaire de prendre en compte la teneur résiduelle en benzène présente dans le solvant  $\text{CS}_2$ . En considérant un solvant de haute pureté à moins de 0,1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,

l'extraction dans 1 mL de CS<sub>2</sub> peut introduire jusqu'à 100 ng de benzène et jusqu'à 200 ng pour 2 mL de solvant, minimum nécessaire pour les tubes de type 300/600. La LQ des différents protocoles reste supérieure à cette concentration résiduelle, mis à part pour le protocole DGUV 213-504 avec une LQ légèrement inférieure à 160 ng.

Seuls 2 protocoles permettent d'atteindre le dixième de la VGAI CT (3 µg.m<sup>-3</sup>) : la norme NF EN 14662-2 et le protocole DGUV 213-504. Ces deux protocoles permettent également d'atteindre le dixième des VGAI MT (2 µg.m<sup>-3</sup>) et VGAI LT1 (1 µg.m<sup>-3</sup>). Seule la norme NF EN 14662-2 permet d'atteindre le dixième de la VGAI LT2 (0,6 µg.m<sup>-3</sup>). Par contre, aucun protocole ne permet d'atteindre le dixième de la VGAI LT3 (0,06 µg.m<sup>-3</sup>).

En adaptant le volume prélevé à 270 L (27 mL.min<sup>-1</sup> sur 7 jours), le protocole DGUV 213-504 pourrait atteindre le dixième de la VGAI LT2 (0,6 µg.m<sup>-3</sup>) dans la limite du niveau résiduel apporté par le solvant CS<sub>2</sub>. Au regard de la forte capacité du tube CA 300/600, cette adaptation du volume serait possible. Par contre, il ne paraît pas possible d'augmenter le volume de prélèvement d'un facteur 10 supplémentaire pour atteindre le dixième de la VGAI LT3 (0,06 µg.m<sup>-3</sup>).

Pour la norme NF EN 14662-2, il semble difficile d'adapter le volume au-delà des 1000 L préconisés pour atteindre le dixième de la VGAI LT3 (0,06 µg.m<sup>-3</sup>).

Pour les autres protocoles, il serait nécessaire d'augmenter le volume de prélèvement entre 4 fois (OSHA 1005) et 3 600 fois le volume recommandé selon le protocole pour atteindre une limite de quantification de 1 µg.m<sup>-3</sup>. Ce qui n'est pas recommandable.

#### Domaine de validation pour un prélèvement de 24 h ou 7 jours :

INRS MétroPol M-040 : 10 à 670 µg par tube (établi lors des essais de récupération par dopage puis prélèvement d'air propre), soit 104 à 6 979 µg.m<sup>-3</sup> pour 96 L.

INSST MTA/MA-030 : 17,5 à 333 µg/tube (domaine établi à partir de générations d'atmosphères de benzène en mélange avec du toluène, de l'éthylbenzène, du p-xylène et du triméthylbenzène pour une concentration totale de 3 g.m<sup>-3</sup> à 10 % et 82 % HR), soit 3 500 à 6 662 µg.m<sup>-3</sup> @ 5 L.

NIOSH 1501 : le protocole indique un domaine de mesure de 4 à 350 µg/tube, ce qui correspond à 89 à 7 778 µg.m<sup>-3</sup> pour un volume de prélèvement adapté de 45 L. Le protocole indique également un autre domaine de concentration (42 à 165 mg.m<sup>-3</sup> @ 5 à 30 L) sur lequel l'incertitude de mesure a été déterminée. Cet autre domaine correspond à une quantité sur tube encore plus élevée comprise entre 210 et 4 950 µg/tube.

OSHA 1005 : Un domaine de validation compris entre 320 à 73 400 µg.m<sup>-3</sup> pour 12 L, a été établi par la génération d'atmosphères à 80 % HR et 22 °C. Cela correspond à une charge sur tube comprise entre 3,84 à 881 µg/tube. Le protocole indique également un autre domaine plus faible de 0,13 à 79,1 µg/tube lors des essais de désorption à partir de tubes dopés par dopage liquide. Ce domaine conduirait à une gamme de concentration de 4,3 à 2 637 µg.m<sup>-3</sup> pour un volume adapté de 30 L.

OSHA 5000 : Reprise du domaine entre 320 à 73 400 µg.m<sup>-3</sup> à 12 L établi pour le protocole OSHA 1005. Pour un volume adapté à 30 L, cela conduirait à des concentrations comprises entre 128 et 29 360 µg.m<sup>-3</sup>.

IRSST 369 : le domaine de travail est de 2 à 90  $\mu\text{g}/\text{tube}$ , calculé à partir de la détermination de la limite de quantification et de la capacité du tube ( $> 90 \mu\text{g}$ ). Ce domaine correspond à des concentrations comprises entre 170 et 7 500  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 12 L de prélèvement.

NF EN 14662-2 : le domaine de validation est établi à partir des tests interlaboratoires réalisés sur atmosphères étalons à des concentrations de 0,5 à 25  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , ce qui correspond à une charge sur tube de 0,5 à 25  $\mu\text{g}/\text{tube}$  pour 1000 L d'air prélevés. La norme indique pouvoir couvrir la gamme de concentrations de 0,5 à 50  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

DGUV 213-504-4 : la gamme de mesures couvre 4 à 4 200  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 40 L prélevés, soit une charge de 160 à 168 000  $\mu\text{g}/\text{tube}$ . Les données de validation sont obtenues par dopage seringue directement sur le tube. Pour un volume adapté de 160 L, le domaine couvrirait de 1 à 1 050  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Pour un volume adapté jusqu'à 270 L, le domaine couvrirait une gamme de concentration de 0,6 à 622  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

MAK DFG Method 1 : de 0,495 à 5,82  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ , sans précision de la durée de l'exposition et du volume prélevé. La validation a été réalisée lors d'un circuit d'intercomparaison organisé par le VITO (B). Des essais de fidélité analytique et de taux de récupération ont été conduits pour une charge sur tube allant de 14,2 à 100  $\mu\text{g}/\text{tube}$ , soit 74 à 521  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  @ 192 L. Ce domaine peut être réduit d'un facteur 2 (38 – 260  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) en réduisant le volume de désorption de 10 à 5 mL de  $\text{CS}_2$  (même volume de  $\text{CS}_2$  que le protocole BGIA).

BIA 6265 : 100 à 15 000  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , *a priori* sur 40 L prélevés sur 2 heures (soit une charge de 4 à 600  $\mu\text{g}/\text{tube}$ ). Le protocole indique que le prélèvement peut être prolongé pour couvrir 8 heures sans évoquer un changement de débit, pour arriver à un volume de 160 L. Avec cette adaptation, le domaine couvre 25 à 3 750  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 160 L prélevés.

#### Efficacité de désorption et taux de récupération :

- **Protocoles utilisant le tube NIOSH CA 100/50 mg :**

Le protocole HSE MDHS 104 précise que le taux de récupération pour les composés organiques volatils est considéré comme égal à 100 % dès lors que la capacité du tube n'a pas été dépassée, mais ne fournit pas de données spécifiques au benzène.

INRS MétroPol M-40 : Le taux de récupération est calculé après dopage liquide puis passage de 48 L d'air avec 6 essais par niveau. Les masses déposées vont de 10 à 670  $\mu\text{g}/\text{tube}$ . Le taux de récupération moyen varie de 94,2 % à 102,4 % selon les niveaux.

INSST MTA/MA-30 : Le taux de récupération est calculé après dopage liquide avant une conservation une nuit à 4 °C. Le taux moyen pour deux quantités déposées (18,1 et 281,7  $\mu\text{g}/\text{tube}$ ) est respectivement de 100,7 et 97,6 %.

NIOSH 1501 : Le taux de récupération est contrôlé par dopage liquide pour des concentrations égales à 5 fois la LQ et 0,1 fois la valeur limite de 3 250  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Le protocole indique que le taux est acceptable, sans plus de précision.

OSHA 1005 : Le taux de récupération moyen calculé après dopage liquide à 7 niveaux entre 0,13 et 79,1  $\mu\text{g}/\text{tube}$  est de 97,0 %.

OSHA 5000 : Mêmes données que OSHA 1005.

IRSST 369 : Le taux de récupération moyen est de 99,3 %. Ce taux est calculé à partir de l'analyse de 30 tubes dopés avec 5 à 7 solutions différentes et équivalentes en concentrations à une plage comprise entre 750 et 3 000  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

NF EN 14662-2 : La norme indique que l'efficacité de désorption est généralement > 90 % lorsque la quantité de benzène est supérieure ou égale à 1 µg/tube.

- **Protocoles utilisant le tube Dräger type B 300/600 mg :**

DGUV 213-504 : Le taux de récupération est calculé après dopage liquide d'une solution étalon diluée pour 4 niveaux de charge compris entre 0,17 et 170 µg/tube (1 à 1063 µg.m<sup>-3</sup> @ 160 L). Les taux sont compris entre 98 et 105 %.

MAK DFG Method 1 : Le taux de récupération est de 98 % pour des tubes dopés avec des masses de 20 à 100 µg/tube, représentant des prélèvements de 192 L aux concentrations de 100 à 5 200 µg.m<sup>-3</sup>.

BIA 6265 : Le taux de récupération moyen est de 88 % pour des concentrations comprises entre 100 et 15 000 µg.m<sup>-3</sup> pour 40 L prélevés (4 à 600 µg/tube), sans précision sur les conditions de l'essai.

Quel que soit le type de tube utilisé, la désorption du benzène sur le charbon actif par le CS<sub>2</sub> est quantitative. Le taux de récupération est toujours supérieur à 94 %.

#### Linéarité du détecteur :

Le protocole INRS MétroPol M-40 vérifie la linéarité de la réponse du benzène dans le CS<sub>2</sub> avec la détection par spectrométrie de masse de la LQ à 1000 µg sur le tube. Le protocole MAK DFG Method 1 vérifie la linéarité de la réponse FID entre 10 et 10000 µg.L<sup>-1</sup>. Tous les autres protocoles, hormis ceux généraux aux COV et les normes de procédures, indiquent une réponse linéaire du détecteur sur le domaine étudié. La norme NF EN 14662-2 indique une incertitude de ± 2 % pour l'écart de linéarité de la fonction d'étalonnage (données issues de différentes études dans la littérature).

#### Conservation :

- **Protocoles utilisant le tube NIOSH CA 100/50 mg :**

INRS MétroPol M-40 : Les taux moyens de récupération après stockage 8 jours à température ambiante (3 essais à 14,5 µg par tube et 3 essais à 670 µg par tube) sont respectivement de 95,4 % et 90,5 %. Les taux pour des tubes chargés aux mêmes concentrations et conservés 8 jours à la température ambiante suivie de 22 jours à 4 °C, sont respectivement de 94,0 % et 99,3 %.

INSST MTA/MA-30 : Pour un niveau de concentration de 66 700 µg.m<sup>-3</sup> (334 µg/tube @ 5 L), le taux de récupération est de 101,7 % pour une conservation 7 jours à température ambiante. En milieu réfrigéré, ce taux est compris entre 98,6 % et 101,3 % pour une durée de 7 à 21 jours.

NIOSH 1501 : Le taux de récupération est considéré acceptable après stockage 7 à 30 jours à 5 °C.

OSHA 1005 : La conservation a été étudiée avec des tubes chargés dans une atmosphère à 3 250 mg.m<sup>-3</sup> de benzène à 22 °C et 80 % HR. Sur les 33 tubes prélevés, 3 ont été analysés le jour même (T<sub>0</sub>), 15 tubes conservés à 22 °C et analysés par trois après 5, 8, 12 et 19 jours. Les 15 autres tubes ont été conservés à 4 °C et analysés selon les mêmes modalités. Les

taux de récupération à température ambiante varient entre 96,8 % et 100,4 % et à 4 °C, entre 97,7 % et 100,4 % quelle que soit la durée de stockage.

OSHA 5000 : Reprise des valeurs de OSHA 1005.

IRSST-369 : le protocole ne fournit pas d'indications sur les modalités de conservation ou le taux de récupération.

NF EN 14662-2 : la norme indique que des échantillons stockés dans des conditions appropriées sont stables sur des périodes de 2 mois ou plus d'après les données d'études de la littérature. L'incertitude relative associée à la stabilité du benzène dans l'échantillon serait de  $\pm 2$  %.

- **Protocoles utilisant le tube Dräger type B 300/600 mg :**

DGUV 213-504 : Le protocole indique que les tubes peuvent être conservés 7 jours à température ambiante. Aucune donnée chiffrée appuie cette affirmation.

MAK DFG method 1 : Le protocole indique la nécessité de conserver les échantillons au réfrigérateur. La durée de stockage comme le taux de récupération ne sont pas mentionnés.

BIA 6265 : Le protocole fournit une durée maximale de conservation de 28 jours à température ambiante sans autre indication.

La conservation du benzène sur un tube charbon actif ne devrait pas poser de problème que ce soit à température ambiante ou en enceinte réfrigérée.

#### Conditions environnementales :

L'influence des conditions environnementales est seulement rapportée dans les protocoles INSST MTA/MA-30, NIOSH 1501, OSHA 1005, BIA 6265 et la norme NF EN 14662-2.

INSST MTA/MA-30 : L'influence sur la capacité de piégeage du tube de l'humidité et de la présence de copolluants, de la même famille chimique que le benzène, a été étudiée. L'humidité réduit jusqu'à 30 % le volume de claquage dans les atmosphères très chargées. Pour une atmosphère à  $65\ 080\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  de benzène en mélange avec 4 autres composés aromatiques à des concentrations 5 à 15 fois plus élevées, le volume de claquage varie de 10,6 L en atmosphère sèche à 10 % HR jusqu'à 7 L en atmosphère humide à 82 % HR (ou 9 L pour un débit réduit à  $80\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  au lieu de  $250\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ).

NIOSH 1501 : Il est indiqué que le volume de claquage peut être réduit en présence de forte humidité.

OSHA 1005 : Le taux de récupération du benzène à forte concentration ( $31\ 900\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) a été étudié à 80 % HR et à 10 % HR sous 22 °C. Le taux de récupération était respectivement de 100,3 % et de 99,4 % n'indiquant pas d'effet de l'humidité sur la récupération du benzène des tubes de charbon actif.

NF EN 14662-2 : Lors de tests interlaboratoires ( $n = 5$ ), des prélèvements ont été réalisés dans l'air ambiant avec ajout d'une concentration étalon de benzène à  $10\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et le mélange a été conditionné à 10 °C et 30 % HR pendant la moitié du temps de prélèvement de 24 h. Un test similaire a été conduit dans l'air ambiant en rajoutant une concentration étalon de benzène à  $30\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  avec le mélange conditionné à 30°C et 80 % HR pendant 12 h sur les 24 h de prélèvement. Dans le premier cas, la concentration nominale de benzène était de  $6\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

avec une incertitude relative interlaboratoires de 6,6 %. Dans le second, la concentration nominale était de  $16 \mu\text{g.m}^{-3}$  avec une incertitude relative interlaboratoires de 5 %. Dans les deux cas, l'incertitude était du même ordre que celle observée sur atmosphères étalons à 21 °C et 50 % HR.

BIA 6265 : le protocole indique ne pas avoir constaté d'influence de l'humidité, à 50 % comme à 80 % HR, pour des concentrations comprises entre 1 500 et 13 000  $\mu\text{g.m}^{-3}$  @ 40 L (soit 4 à 600  $\mu\text{g}/\text{tube}$ ).

#### Spécificité et interférences :

Au niveau analytique, les interférences sont essentiellement liées à la présence d'autres COV ayant le même temps de rétention que le benzène. Leur influence est minimisée par l'emploi de conditions chromatographiques adéquates. Pour s'en affranchir, il est également possible d'utiliser une autre colonne chromatographique de différente polarité ou de vérifier la présence de co-élution en utilisant comme détecteur un spectromètre de masse.

Au niveau du prélèvement, l'influence de la présence de co-polluants a été testée au niveau du protocole INSST MTA/MA-030. L'influence de la copollution est majeure, en réduisant le volume de claquage de 41 L pour une atmosphère à 82 % HR renfermant uniquement  $164,6 \text{ mg.m}^{-3}$  de benzène, à 7 L pour une atmosphère toujours à 82 % HR, renfermant  $65,08 \text{ mg.m}^{-3}$  de benzène associé avec quatre autres composés aromatiques à des concentrations 5 à 15 fois supérieures.

Le protocole OSHA 1005 a vérifié l'influence de la présence de copolluants (essence à une concentration de  $890\,000 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) sur le taux de récupération du benzène ( $31\,900 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) sous 22 °C et 80 % HR. Dans ces conditions, le taux de récupération est resté supérieur à 98,9 %. La présence d'essence n'a pas affecté le prélèvement du benzène sur 30 L (pas de claquage observé). A l'inverse, le claquage a été observé pour l'essence sur 30 L.

Les autres protocoles ne fournissent pas d'autres éléments quantitatifs sur l'influence des interférents.

#### Incertitudes de mesure :

Le protocole Metropol M-40 ne fournit pas de données d'incertitudes.

- **Protocoles utilisant le tube NIOSH CA 100/50 mg :**

INSST MTA/MA-030 : le protocole ne renseigne qu'un coefficient de variation analytique compris entre 0,98 % et 1,85 % dans le domaine de validation du protocole (18 à 333  $\mu\text{g}/\text{tube}$ ).

NIOSH 1501: pour une gamme de concentration très élevée comprise entre 42 000 et 165 000  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , le protocole donne une valeur d'écart relatif moyen (biais) de -0,4 % ; une fidélité globale de 0,059 et une incertitude élargie de  $\pm 11,4\%$ .

OSHA 1005 : l'incertitude élargie, qui a été déterminée pour un prélèvement d'une atmosphère à  $3,84 \text{ mg.m}^{-3}$  (115  $\mu\text{g}/\text{tube}$ ), conservé 19 jours à température ambiante, est de  $\pm 9,94 \%$  incluant 5 % de variabilité de la pompe.

OSHA 5000 : Reprise des données de l'OSHA 1005.

IRSST-369 : les données d'incertitudes suivantes ont été déterminées pour 30 prélèvements réalisés de 5 à 7 niveaux entre 750 et 3 000  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (soit 9 à 36  $\mu\text{g}/\text{tube}$  pour 12 L) :

reproductibilité analytique de 1 %, répétabilité analytique de 2 %, précision analytique 97,3 %, incertitude analytique 3,6 % et incertitude globale de 12 % (incluant 5 % de variabilité de la pompe).

NF EN 14662-2 : La norme estime une incertitude relative élargie de  $\pm 11$  % à partir de l'analyse des données de différentes études issues de la littérature. Des essais interlaboratoires réalisées sur des atmosphères étalons à une concentration comprise entre 0,5 et 25  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 1 000 L d'air prélevé, conduisent à des incertitudes relatives interlaboratoires comprises entre 3,7 % et 6,8 %.

- **Protocoles utilisant le tube Dräger type B 300/600 mg :**

DGUV 213-504 : Le protocole indique un coefficient de variation (CV) analytique compris entre 1 % et 4,3 % pour une gamme de 0,17 à 170  $\mu\text{g}/\text{tube}$  (soit 1 à 1 063  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour un volume adapté de 160 L). L'incertitude de mesure élargie pour la méthode (selon EN 482) se situe entre 21 % et 23 %, comprenant les éléments d'incertitudes liés au prélèvement (volume d'air prélevé notamment) et à l'analyse (volume d'extraction, efficacité de désorption, linéarité de l'étalonnage, variations des taux de récupération et de reproductibilité).

MAK DFG Method 1 : Le protocole indique des données de biais (écart relatif à la concentration nominale) à partir des circuits d'intercomparaison du VITO, de l'ordre de 97,1 à 101,2 % pour des concentrations de 500 à 5 400  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Au niveau analytique, un CV de l'ordre de 5,6 % a été observé sur 10 tubes dopés à 14,2  $\mu\text{g}/\text{tube}$  avec une variation moyenne  $u$  de 12,5 %.

BIA 6265 : L'incertitude élargie selon EN 482 est comprise entre 17,7 % et 18,1 % pour une gamme de 100 à 1 300  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  @ 40 L (4 à 600  $\mu\text{g}/\text{tube}$  ou 25 à 3 750  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  @ 160 L adapté).

Les incertitudes élargies déterminées par les protocoles sont en général établies pour des concentrations bien au-delà de 2 x VGAI CT, en particulier pour les protocoles utilisant le tube TCA 100/50 de type NIOSH. Néanmoins, la norme air ambiant NF EN 14662-2 fournit des données d'incertitudes à des niveaux englobant 0,1 à 2 fois les VGAI LT1 et VGAI LT2. Par contre, hormis l'incertitude estimée à partir des données de la littérature, les données de la norme ne permettent pas de couvrir 2 x VGAI CT ni 2 x VGAI MT, ou encore 0,1 x VGAI LT3. Une adaptation du débit et du volume de prélèvement permettrait toutefois d'atteindre 2 x VGAI-CT et 2 x VGAI-MT.

Parmi les protocoles basés sur une utilisation du tube CA de grande capacité 300/600, seul le protocole DGUV 213-504 présente des données d'incertitudes pour des concentrations inférieures au dixième des VGAI CT, MT ou LT, en considérant l'adaptation du volume de 40 à 160 L ou inférieures au dixième de la VGAI LT2 pour une adaptation de 40 à 270 L. Ce protocole permet donc de couvrir les 4 VGAI.

#### Domaine de mesure accessible :

Avec un tube de type NIOSH 100/50 mg de charbon actif, il est possible de couvrir les domaines 1 à 20  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (correspondant à 0,1 à 2 VGAI LT1), et 0,6 à 12  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (correspondant à 0,1 à 2 VGAI LT2) en suivant les recommandations de la norme air ambiant NF EN 14662-2 : prélèvement de 24 h (répété 7 fois) à un débit de 694  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour un volume prélevé de 1000 L. Un prélèvement continu sur 7 jours pourrait être réalisé en ajustant le débit à

99 mL.min<sup>-1</sup> tout en conservant le même volume d'air prélevé. Le volume de prélèvement préconisé dans la norme est très supérieur aux valeurs de volume de claquage affichées par les autres protocoles, mais la quantité de benzène collectée sur le tube reste très inférieure aux capacités maximales fournies par ces mêmes protocoles. Par ailleurs, des essais inter-laboratoires ont conforté l'utilisation d'un tel volume.

Une adaptation du volume de prélèvement à 403 L avec un débit de 280 mL/min sur 24 h (répété 7 fois) permettrait de couvrir un domaine compris entre 1,24 et 62 µg.m<sup>-3</sup>, suffisant pour couvrir 0,1 à 2 VGAI-CT et 0,1 à 2 VGAI-MT. Il serait même envisageable d'abaisser le débit à 40 mL/min pour prélever de manière continue sur une durée de 7 jours tout en conservant un volume de prélèvement de 403 L.

Avec un tube de plus grande capacité de type Dräger type B, 300/600 mg de charbon actif, il est possible de prélever 160 à 192 L sur 24 heures à un débit de 111 mL.min<sup>-1</sup> ou même 7 jours à un débit de 16 mL.min<sup>-1</sup> pour couvrir le domaine de chacune des VGAI CT, VGAI MT et VGAI LT1. Une adaptation supplémentaire à un volume de 270 L sur 24 heures avec un débit de 188 mL.min<sup>-1</sup> ou même sur 7 jours à un débit de 27 mL.min<sup>-1</sup> est possible pour couvrir le domaine de la VGAI LT2. Le protocole DGUV 213-504-4, avec le volume de désorption le plus faible à 2 mL, affiche la LQ la plus basse et répond à ces exigences.

Aucune adaptation quel que soit le protocole et le type de tube utilisé ne permet pas contre de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI LT3.

**Les données de validation pour le benzène, prélevé sur le charbon actif, ne sont pas toujours disponibles dans chaque protocole. Mais les performances d'un même support de prélèvement, analysé de façon semblable dans différents protocoles, peuvent être rassemblées, aucune raison apparente ne justifiant un comportement différent.**

**En conclusion, la méthode A permet d'accéder au domaine de concentration de 0,5 à 25 µg.m<sup>-3</sup>, couvrant 0,1 à 2 fois les VGAI LT1 et VGAI LT2, avec un prélèvement sur tube de charbon actif 100/50 sur la base de la norme air ambient NF EN 14662-2. Le prélèvement doit être mené selon les recommandations de la norme avec un débit de l'ordre de 700 mL.min<sup>-1</sup> sur 24 heures ou bien adapté au débit de 100 mL.min<sup>-1</sup> sur 7 jours. La désorption du tube doit être réalisée avec 1 mL de CS<sub>2</sub> haute pureté exempt de benzène (< 0,1 µg.mL<sup>-1</sup>). Après adaptation du débit et du volume de prélèvement, l'utilisation d'un tube de charbon actif 100/50 permettrait d'avoir un domaine de concentration compris entre 1,24 et 62 µg.m<sup>-3</sup>, suffisant pour couvrir 0,1 à 2 fois les VGAI-CT et VGAI-MT.**

Comme alternative, le prélèvement peut être réalisé sur un support de plus grande capacité en charbon actif TCA 300/600 comme décrit en particulier par le protocole DGUV-213-504. Les données de validation permettent de couvrir 0,1 à 2 la VGAI CT, la VGAI MT et la VGAI LT1 en ajustant le débit à 111 mL.min<sup>-1</sup> sur 24 heures (répété 7 fois) et une désorption dans 2 mL de CS<sub>2</sub> haute pureté exempt de benzène (< 0,1 µg.mL<sup>-1</sup>). Un prélèvement sur 7 jours peut également être envisagé en réduisant le débit à 16 mL.min<sup>-1</sup>. Une adaptation supplémentaire du débit de prélèvement porté à 188 mL.min<sup>-1</sup> sur 24 heures (répété 7 fois) ou à 27 mL.min<sup>-1</sup> sur 7 jours permettrait de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI LT2.



En rassemblant les informations des divers protocoles, les différents critères de validation sont bien renseignés et satisfont aux exigences. Le volume de claquage est testé en général sur des durées inférieures à 24 heures à de fortes concentrations en benzène. Un seul protocole a déterminé une valeur du volume de claquage sur tube TCA 100/50, nettement influencée par la présence de copolluants en forte concentration. Les autres protocoles n'observent pas de claquage aux volumes de prélèvement préconisés. Dans tous les cas, la capacité du support reste bien supérieure aux quantités attendues permettant de couvrir les différentes VGAI. La durée de prélèvement peut être adaptée pour couvrir 7 jours sous réserve d'un débit suffisant. Une détermination complémentaire du volume de claquage sur 7 jours serait nécessaire pour conforter ce choix, même si la capacité du support ne devrait pas être dépassée.

Ces éléments conduisent à classer cette méthode en catégorie 1B pour la comparaison à la VGAI LT1 de  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  et à la VGAI LT2 de  $6 \mu\text{g.m}^{-3}$  sur la base de l'utilisation d'un tube TCA 100/50 avec les préconisations de la norme NF EN 14662-2 et en catégorie 2 pour la comparaison aux VGAI-CT de  $30 \mu\text{g.m}^{-3}$  et VGAI-MT de  $20 \mu\text{g.m}^{-3}$  après adaptation du débit et de volume de prélèvement.

En ce qui concerne l'utilisation d'un support de forte capacité CA 300/600, l'adaptation du débit, du volume et de la durée de prélèvement pour couvrir 0,1 à 2 la VGAI CT, la VGAI MT et la VGAI LT1, conduisent à classer cette méthode en catégorie 2 pour la comparaison à la VGAI CT de  $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ , à la VGAI MT de  $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ , à la VGAI LT1 de  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  et à la VGAI LT2 de  $6 \mu\text{g.m}^{-3}$  sur la base du protocole DGUV 213-504.

L'attention des utilisateurs est portée sur le fait que le  $\text{CS}_2$  utilisé comme solvant pour la désorption est classé reprotoxique de catégorie 2 et qu'une vigilance toute particulière doit être apportée à la très haute pureté du solvant nécessaire au suivi des VGAI.

### **5.2.2 Méthode B : Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption solvant, et analyse part headspace/GC/FID**

Cette méthode est portée par le protocole MAK DFG Solvent mixture 4 (1997). Le prélèvement actif est réalisé par le prélèvement de l'air au travers d'un tube renfermant deux plages de charbon actif 700/300 mg (SKC 226-36) au débit de 0,5 à 2 L.min<sup>-1</sup>.

Pour l'analyse, le charbon est désorbé avec 10 mL d'un mélange de diméthylformamide, diméthylacétamide, alcool benzylique ou phtalique acide de diméthyle ester, avant l'analyse headspace/GC/FID. La température de maintien en headspace est de 90 °C sur une durée de 45 min, l'aiguille de prélèvement est portée à 130 °C et le volume injecté de 1 mL ou équivalent avec une ouverture de vanne de 3 secondes. La séparation est réalisée en chromatographie gazeuse et la détection par FID. L'étalonnage est externe, réalisé à partir de solutions dopées.

Le volume de prélèvement recommandé est de 120 L pour une durée recommandée de 1 à 4 heures. Le protocole a été validé entre 0,1 et 2 fois la valeur limite MAK (1995) de 10 solvants autres que le benzène.

L'étude de ce protocole n'a pas été approfondie, aucune donnée de validation pour le benzène n'étant fournie.

**Par l'absence de données essentielles propres au prélèvement et à l'analyse du benzène, la méthode B portée par le protocole MAK DFG Solvent mixture 4 est classée en catégorie 3\*.**

### 5.2.3 Méthode C : Prélèvement passif sur badge charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/MS ou GC/FID

La méthode C est une méthode de mesure du benzène associée plus particulièrement aux atmosphères des lieux de travail. Elle est décrite par 6 protocoles qui mettent en œuvre un prélèvement de benzène par diffusion sur badge ou tube de charbon actif. L'analyse est ensuite réalisée avec une désorption solvant au CS<sub>2</sub> suivie d'une séparation chromatographique en phase gazeuse et une détection par ionisation de flamme (FID) ou par spectrométrie de masse.

Cinq des six protocoles sont applicables aux atmosphères des lieux de travail : INRS MétroPol M-237 (2016), MétroPol M-243 (2015), OSHA 1005 (2020), et les normes HSE MDHS 88 (1997) et EN ISO 16200-2 (2000). La norme NF EN 14662-5 (2005), quant à elle, s'applique à la qualité de l'air ambiant.

Les préleveurs diffusifs préconisés par les différents protocoles sont les suivants :

**Tableau 35: Préleveurs diffusifs préconisés selon les protocoles**

Badge / Tube	GABIE		SKC 575-001	SKC 575- 002	3M 3520	DRÄGER ORSA-5	RADIELLO 130
Type	Badge						Tube
Diffusion	Axiale						Radiale
Type d'adsorbant	Charbon actif	Charbon actif	ANASORB 747*	Membrane de charbon actif	Charbon actif	Charbon actif	
Masse d'adsorbant	200 mg	350 mg	500 mg	170 mg	400 mg	530 mg	
Débit de diffusion à 25 °C, 1 atm	43,9 mL/min	16 mL/min	17 mL/min	34,6 – 35,5 mL/min	6,44** mL/min	76,3 – 83,3 mL/min	
Durée max d'exposition testée (h)	10 h 14 jours****	12 h	10 h	10 h 14 jours****	4 semaines***	14 jours	
Niveau de validation du débit (norme NF EN ISO 23320)	A	A	A	B	A	A	
Volume de CS <sub>2</sub> recommandé pour la désorption (mL)	2 à 5	2	2	2	2 à 10	2	
Protocoles	M-237	M-243	HSE MDHS 88 ISO 16200-2	OSHA 1005	OSHA 1005 HSE MDHS 88 ISO 16200-2	HSE MDHS 88 NF EN 14662-5 ISO 16200-2	HSE MDHS 88 NF EN 14662-5 ISO 16200-2
Analyse	FID	MS	FID ou MS	FID	FID	FID ou MS	FID ou MS

\* : charbon actif organique présentant des pores réguliers et à très faible taux de cendres  
 \*\* : débit de diffusion donné pour 8 heures d'exposition. Sur 1 semaine, le débit est de l'ordre de 1,41 à 1,72 µg/ppm/h, soit 7,2 à 8,8 mL.min<sup>-1</sup> (NF EN 14662-5).  
 \*\*\* : Sur 4 semaines, le débit varie de 1,32 à 1,37 µg/ppm/h (équivalent à 6,8 à 7 mL.min<sup>-1</sup>) pour des concentrations de benzène

comprises entre 7,1 et 18,7  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (NF EN 14662-5).

\*\*\*\* : Tests de la stabilité du débit d'échantillonnage sur 1 à 14 jours pour les badges GABIE et 3M 3500 (proche du 3M 3520) (Oury et al., 2006).

#### Durées d'exposition :

La plupart des protocoles étant applicables aux atmosphères des lieux de travail, les durées maximales d'exposition testées sont inférieures à la journée. La stabilité du débit d'échantillonnage sur 7 jours ou même sur 24 heures n'est pas toujours renseignée. Oury et al. (2006) ont testé la stabilité du débit d'échantillonnage des badges GABIE et 3M 3500 (proche du 3M 3520) sur des périodes de 1 à 14 jours à différentes concentrations de benzène, la plus basse étant 12,5 ppb soit environ 40  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Les variations observées au regard du débit d'échantillonnage nominal (établi pour des durées d'exposition inférieures à la journée) restaient inférieures à 15 % pour les deux badges à ce niveau de concentration.

Dans le cadre de la norme NF EN 14662-5, le badge ORSA-5 et le tube diffusif Radiello 130 ont respectivement été testés sur des durées de 1 à 4 semaines et 2 semaines.

Pour les badges SKC 575-001 et 575-002, les durées maximales d'exposition testées dans les protocoles sont inférieures à la journée (8 à 10 h max). Le badge SKC 575-001 a toutefois été testé jusqu'à 7 jours (donnée du fabricant SKC, <https://www.skcinc.com/media/documents/1812.pdf>).

Même s'il est vraisemblable qu'à l'instar des autres badges, la durée d'exposition du badge SKC 575-002 puisse être étendue à 7 jours, l'absence de test sur cette durée ne permet pas de recommander ce badge pour la comparaison des mesures avec les VGAI.

#### Validation des débits d'échantillonnage des badges :

Le niveau de validation des débits d'échantillonnage est celui décrit dans la norme ISO 16200-2 et basés sur la norme NF EN ISO 23320. Trois niveaux sont définis, à savoir :

- Niveau A : évaluation du débit pour le constituant à doser incluant l'étude, conformément aux exigences et méthodes d'essais définis dans la norme EN 838, de l'influence de la durée d'exposition, de la température, de l'humidité, de la rétro-diffusion, du stockage, de l'efficacité de la désorption, de la vitesse de l'air, avec une incertitude globale n'excédant pas 30 % ;
- Niveau B : évaluation partielle du débit selon l'EN 838, ou débit calculé selon un analogue dans une série homologue soumis aux essais définis dans la norme EN 838, ou par comparaison avec une méthode indépendante validée tel le prélèvement actif sur un tube ou passif sur un dispositif différent ;
- Niveau C : le débit est théorique et calculé à partir d'estimations des coefficients de diffusion et des constantes géométriques dépendantes du dispositif. Ce débit doit être employé avec prudence et confirmé expérimentalement avant une utilisation de mesurage.

Les protocoles INRS MétroPol M-237 et M-243 ne fournissent pas les données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage pour le badge GABIE. Celles-ci sont disponibles dans la note documentaire ND 2076 publiée en 1998 (Cahier de notes documentaires – Hygiène et Sécurité du travail – N° 171, 2e trimestre 1998). Cette note présente un circuit d'inter-comparaison de prélèvements et d'analyses de benzène sur des tubes charbon actif,

des badges GABIE et 3M 3500. Elle contient également des données sur la validation du débit de diffusion du benzène avec le badge GABIE. La validation a été réalisée selon le protocole de l'EN 838, en atmosphère contrôlée à 20 °C, 50 % HR, une vitesse d'air variant entre 0,2 et 0,6 m.s<sup>-1</sup> et une concentration comprise entre 1,6 et 16 mg.m<sup>-3</sup> pour des durées d'exposition d'une à six heures.

L'ISO 16200-2 indique que les débits de diffusion du benzène pour les badges ORSA-5, SKC 575-001 et RADIELLO 130 ont été totalement validés au regard des exigences de l'EN 838. Le dossier de validation du badge 575-001 pour le benzène, par SKC et selon les exigences du NIOSH, est publié et accessible, il présente les données essentielles de cette validation (<https://www.skcltd.com/images/pdfs/1312.pdf>, Publication 1312, Rev 0510 Benzene, Avril 1990). De même, des tests complémentaires ont été réalisés sur des périodes d'exposition de 1, 3 et 7 jours pour le badge SKC 575-001 (<https://www.skcinc.com/media/documents/1812.pdf>).

Le badge 3M 3520 n'est validé que partiellement, le débit de diffusion a été extrapolé à partir du débit, totalement validé, d'un composé de la même famille chimique.

Le niveau de validation du badge SKC 575-002 au regard des prescriptions de l'EN 838 n'est pas disponible. Mais, la stabilité du débit d'échantillonnage a été vérifiée dans le protocole OSHA 1005 sur une durée de 8 heures.

La norme NF EN 14662-5 (2005) présente des données de validation du débit d'échantillonnage pour les badges ORSA-5 et Radiello-130 entre 1 et 4 semaines.

#### Stabilité du débit :

La variation du débit du badge GABIE n'est pas influencée par la durée de l'exposition, la concentration du polluant entre 1,6 et 16 mg.m<sup>-3</sup>, la vitesse d'air entre 0,2 et 0,6 m.s<sup>-1</sup>, ou la présence de copolluants d'une essence à une concentration totale de l'ordre de 150 ppm.

Pour les badges ORSA-5, SKC 575-001 et RADIELLO 130, l'étude de l'effet de la durée d'exposition selon le paragraphe 8.3.3.2 de l'EN 838 a été réalisée, puisqu'ils répondent totalement aux exigences de la norme.

Le dossier de validation du badge 575-001 indique une stabilité du débit contrôlée sur une durée de 12 heures à une concentration de 6,5 mg.m<sup>-3</sup> et une vitesse d'air de 0,2 m.s<sup>-1</sup>. De même, des tests réalisés sur des périodes d'exposition de 1, 3 et 7 jours à de très fortes concentrations de benzène comprises entre 46 et 113 ppb ont montré des débits de diffusion pour le badge SKC 575-001 compris entre 15,2 et 17,5 mL.min<sup>-1</sup> (moyenne de 16,2 ± 0,8 mL.min<sup>-1</sup>, <https://www.skcinc.com/media/documents/1812.pdf>).

Les données de validation de l'OSHA 1005, pour une exposition à des concentrations de 7,5 et 75 mg.m<sup>-3</sup> de benzène, indiquent respectivement une baisse du débit de 10,0 % et 9,2 % entre la 15<sup>ème</sup> et la 480<sup>ème</sup> minute de prélèvement pour le badge SKC 575-002 et de 9,5 % et 3,0 % pour le 3M 3520.

La norme NF EN 14662-5 (2005) présente des données de validation du débit d'échantillonnage en laboratoire à deux niveaux de concentrations de benzène (7,1 et 18,7 µg.m<sup>-3</sup>) pour les badges ORSA-5 et Radiello-130 (les conditions climatiques et expérimentales ne sont pas précisées) :

- Pour le badge ORSA-5, le débit variait entre 6,9 – 7,0 mL.min<sup>-1</sup> sur 3-4 semaines et 8,8 mL.min<sup>-1</sup> sur une semaine à 7,1 µg.m<sup>-3</sup> de benzène (CV de 2 à 5,7 %). Une baisse

du débit de 13 % est observée après 2 semaines et de 20 au-delà. Pour une concentration de  $18,7 \mu\text{g.m}^{-3}$ , le débit allait de  $6,8$  à  $7,2 \text{ mL.min}^{-1}$  entre 1 à 4 semaines (CV de 1,8 à 3,8 %). La baisse du débit après une semaine était de 6 % ;

- Pour le badge Radiello-130, le débit variait de  $76,3$  à  $83,3 \text{ mL.min}^{-1}$  pour des concentrations variant de 3 à  $200 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène sans précision sur la durée d'exposition. Le débit moyen résultant est de  $79,2 \pm 2,4 \text{ mL.min}^{-1}$ . Aux faibles concentrations, le débit diminue du fait d'un rendement de désorption faible. Aux concentrations plus élevées, il diminue du fait d'une baisse du rendement d'adsorption.

La norme NF EN 14662-5 (2005) fournit également des données de terrain lors de comparaisons sur site pour le badge ORSA-5 avec des débits variant de  $7,3$  à  $8,6 \text{ mL.min}^{-1}$  sur 2 semaines pour des concentrations de benzène variant entre 2 et  $13 \mu\text{g.m}^{-3}$  et de  $6,9$  à  $7,8 \text{ mL.min}^{-1}$  sur 4 semaines pour la même gamme de concentration.

### Rétrodiffusion :

Les protocoles ont vérifié la rétrodiffusion sur des durées d'exposition inférieures à la journée. Ainsi, la rétrodiffusion mesurée sur le badge GABIE, après 30 minutes d'exposition à une atmosphère de  $16 \text{ mg.m}^{-3}$  de benzène suivie d'une exposition de 450 minutes à une atmosphère non polluée, est inférieure à 2 % des analytes piégés.

Le protocole OSHA 1005 a étudié la rétrodiffusion des badges SKC 575-002 et 3M 3520 en déterminant le taux de récupération après exposition de 2 sets de badges à 80 % HR et  $22,2 \text{ }^\circ\text{C}$ , chargé en benzène pendant une heure. Un des sets a ensuite été exposé pendant 3 heures à cette même atmosphère mais non polluée. La charge sur le badge est de  $75,3 \mu\text{g}$  de benzène et dans ces conditions la rétrodiffusion est inférieure au pourcent.

Le dossier de validation du badge 575-001 par SKC indique, pour une exposition de 4 heures de 20 badges à  $6,5 \text{ mg.m}^{-3}$  dans une atmosphère à 80 % HR suivie d'une exposition pour 10 d'entre eux dans une atmosphère sans benzène, un écart entre les deux lots de moins de 10%.

Les badge ORSA-5 et Radiello-130 répondent aux exigences de la norme NF EN 838 (2010) avec un niveau de validation A sur le débit de diffusion, ce qui signifie que la rétrodiffusion a été vérifiée même si les conditions de tests ne sont pas renseignées.

Par contre, aucun des protocoles ne fournit de données de rétrodiffusion sur une durée de 24 heures ou sur 7 jours, donnée de validation essentielle pour une méthode de mesure par prélèvement diffusif pour une comparaison avec une VGAI. Cependant, des données complémentaires sont disponibles dans Oury et al. (2006). Les auteurs n'ont pas observé de rétrodiffusion significative (variations < 5 %) pour les badges GABIE et 3M 3500 (proche du badge 3M 3520) sur une période de 18 jours d'exposition à un air zéro après une exposition de 3 jours à 60 ppb de benzène (environ  $192 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène à  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

Ces données confirment que le phénomène de rétrodiffusion n'est généralement pas significatif avec un support de rétention de type charbon actif.

### Limite de quantification :

GABIE : Avec une désorption dans 2 mL de CS<sub>2</sub> et une détection analytique par spectrométrie de masse, la LQ est de 500 ng soit 7,9 µg.m<sup>-3</sup> pour 24 heures d'exposition ou **1,1 µg.m<sup>-3</sup> sur 7 jours**. Pas de précisions sur la LQ obtenue en détection FID.

SKC 575-002 : L'OSHA 1005 indique une LD, pour une désorption avec 2 mL de CS<sub>2</sub> et une détection par FID, de 41 ng avec une LQ de 180 ng soit 7,4 µg.m<sup>-3</sup> pour 24 heures d'exposition ou **1,1 µg.m<sup>-3</sup> sur 7 jours**.

3M 3520 : L'OSHA 1005 donne une LD, pour une désorption avec 2 mL de CS<sub>2</sub> et une détection analytique par FID, de 49 ng et une LQ de 136 ng soit 2,7 µg.m<sup>-3</sup> pour 24 heures ou **0,4 µg.m<sup>-3</sup> sur 7 jours**.

SKC 575-001 : La norme ISO 16200-2 et le protocole HSE MDHS 88 ne renseignent pas de valeurs de LQ. Sur le site du fabricant, une valeur de LQ de 8,68 µg.m<sup>-3</sup> sur 24 heures est fournie (method reporting limit, <https://www.skinc.com/media/documents/1812.pdf>). Cela correspond à une quantité de benzène sur support de l'ordre de 200 ng qui donne une **LQ sur 7 jours de 1,2 µg.m<sup>-3</sup>**.

ORSA-5 : La norme ISO 16200-2 et le protocole HSE MDHS 88 ne renseignent pas de valeurs de LQ. La norme NF EN 14662-5 n'indique pas non plus de valeurs LQ, mais la concentration minimum mesurée lors de tests interlaboratoires sur atmosphères étalons était de 0,5 µg.m<sup>-3</sup> sur 14 jours avec le badge ORSA-5 (65 ng sur support). Pour une semaine, cela représente une **LQ égale ou inférieure à 1 µg.m<sup>-3</sup>**.

RADIELLO 130 : La norme ISO 16200-2 et le protocole HSE MDHS 88 ne renseignent pas de valeurs de LQ. La norme NF EN 14662-5 n'indique pas non plus de valeurs LQ, mais la concentration minimum mesurée lors de tests interlaboratoires sur atmosphères étalons était de 0,5 µg.m<sup>-3</sup> sur 14 jours avec le tube Radiello-130 (806 ng). Pour une semaine, cela représente une **LQ égale ou inférieure à 1 µg.m<sup>-3</sup>**.

L'utilisation de 2 mL de solvant CS<sub>2</sub> haute pureté avec un résidu en benzène < 0,1 µg.mL<sup>-1</sup> peut apporter jusqu'à 200 ng. Ce qui se traduit en termes de concentrations maximales résiduelles à des valeurs comprises entre 0,25 µg.m<sup>-3</sup> (Radiello-130) et 3,1 µg.m<sup>-3</sup> (ORSA-5) pour une durée d'exposition de 7 jours. Les LQ fournies ou estimées des différents supports sont tous supérieures ou égales à la concentration maximale résiduelle de benzène, sauf pour le badge ORSA-5.

Seule l'utilisation du badge 3M 3520 permet d'atteindre le dixième des VGAI CT, VGAI MT, VGAI LT1 et VGAI LT2. Les badges ORSA-5 et Radiello-130 permettent d'atteindre le dixième des VGAI CT, VGAI MT et VGAI LT1. Les badges SKC 575-001 et 575-002 permettraient d'atteindre le dixième des VGAI CT et VGAI MT seulement. Aucun badge ne permet d'atteindre le dixième de la VGAI LT3.

#### Capacité de piégeage :

La capacité de piégeage de chaque badge peut être approchée par le calcul de la masse de benzène collectée à la concentration maximale testée lors de la validation.

GABIE : Le débit est validé à la concentration de 16 mg.m<sup>-3</sup> pendant 6 heures ce qui représente 250 µg sur le support. La concentration la plus forte générée pour le circuit d'intercomparaison décrit dans la ND 2076 est de 32 mg.m<sup>-3</sup> pour 420 minutes soit 590 µg par support.

ORSA-5, SKC 575-001 et RADIELLO 130 : La norme ISO 16200-2 et le protocole HSE MDHS 88 ne donnent pas d'information sur la capacité des badges. La seule information disponible

reste la validation totale des badges aux exigences de l'EN 838 de 1996. Pour l'EN 838 révisée en 2010, la concentration la plus forte était générée pour le test de conservation et correspondait à 2 fois la VLEP sur 6 heures. Sur la base de la VLEP de  $3,25 \text{ mg.m}^{-3}$  en vigueur en 2010, une capacité minimale peut être calculée, qui est de  $20 \text{ }\mu\text{g}$  de benzène sur le support pour l'ORSA-5,  $50 \text{ }\mu\text{g}$  pour le SKC 575-001 et  $250 \text{ }\mu\text{g}$  pour le RADIELLO 130. Les tests menés en air ambiant dans le cadre de la norme NF EN 14662-5 sur les badges ORSA-5 (à  $18,7 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  sur 4 semaines) et Radiello-130 (à  $25 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$  sur 14 jours) indiquent une capacité respectivement supérieure à 4,8 et  $40 \text{ }\mu\text{g/support}$  en accord avec les valeurs précédentes.

SKC 575-002 et 3M 3520 : Pour le protocole OSHA 1005, les deux badges sont exposés plus de 10 heures à une concentration de  $73,4 \text{ mg.m}^{-3}$ . Leur capacité est respectivement supérieure à 748 et  $1524 \text{ }\mu\text{g}$  de benzène sur le support.

#### Domaine de validation :

Les domaines de validation sont disponibles ou peuvent être déduits pour les protocoles OSHA 1005 (SKC 575-002 et 3M 3520), INRS MétroPol-237 & 243 (GABIE). Le protocole HSE MDHS 88 et la norme ISO 16200-2 n'indiquent qu'un domaine d'application générique aux COV. La norme NF EN 14662-5 indique un domaine d'application de  $0,5$  à  $50 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ . Plus spécifiquement, les comparaisons sur site et en laboratoire permettent de définir un domaine de validation plus spécifique pour les badges ORSA-5 et Radiello-130.

GABIE : Le domaine de validation peut être établi à partir des éléments figurant dans la ND 2076. Le débit de diffusion est validé entre  $1,6$  et  $16 \text{ mg.m}^{-3}$  pour des durées d'exposition étagées entre 1 et 6 heures, soit  $25,3$  à  $253 \text{ }\mu\text{g/badge}$ . Ce qui se traduirait pour une semaine d'exposition à des concentrations allant de  **$57$  à  $571 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$** .

SKC 575-001 : Le domaine de validation indiqué dans la norme ISO 16200-2 et le protocole HSE MDHS 88 est un domaine d'application générique aux COV sans précision pour le benzène, approximativement  $1$  à  $1000 \text{ mg.m}^{-3}$  pour 8 heures d'exposition. Le dossier de validation du badge SKC, selon les exigences de NIOSH, indique que la validation a été réalisée entre  $0,1$  et  $2 \text{ ppm}$ , soit  $0,325$  et  $6,5 \text{ mg.m}^{-3}$  sur 8 heures d'exposition, soit  $2,5$  à  $50 \text{ }\mu\text{g/badge}$ . Pour une exposition d'une semaine, cela se traduit par un domaine couvrant  **$15,5$  à  $310 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$** .

SKC 575-002 : Dans le protocole OSHA 1005 la plus faible génération de benzène est réalisée à la concentration de  $3,25 \text{ mg.m}^{-3}$ , la plus forte à  $73,4 \text{ mg.m}^{-3}$ , générations à  $22 \text{ }^\circ\text{C}$  sous  $80 \text{ }\%$  HR, exposition de 4 heures, soit  $13,3$  à  $300 \text{ }\mu\text{g/badge}$ . Sur une semaine, cela représente un domaine de  **$77$  à  $1748 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$** .

3M 3520 : le domaine reprend les éléments fournis dans le protocole OSHA 1005, soit  $3,25$  à  $73,4 \text{ mg.m}^{-3}$  sur 4 heures. Ce qui équivaut à une quantité de  $27,7$  à  $625 \text{ }\mu\text{g/badge}$  revenant à un domaine de  **$77$  à  $1748 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$  pour une exposition de 7 jours**.

ORSA-5 : un domaine de validation peut être déduit des tests menés en laboratoire et des comparaisons interlaboratoires à des niveaux aussi bas que  $0,5 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$  sur 14 jours jusqu'à  $18,7 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$  sur 4 semaines (NF EN 14662-5). Traduit en quantité sur support, cela équivaut à un domaine compris entre  $64,5$  et  $4825 \text{ ng}$ . Pour une semaine d'exposition, le domaine de validation est de  **$1$  à  $75 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$** .

Radiello-130 : le domaine de validation est établi à partir des comparaisons interlaboratoires réalisées sur des atmosphères étalons de  $0,5$  à  $25 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$  avec une durée d'exposition de 14 jours (NF EN 14662-5). Traduit en quantité sur support, cela équivaut à un domaine compris

entre 0,8 et 40,3 µg/badge. Pour une semaine d'exposition, le domaine de validation est de **1 à 50 µg.m<sup>-3</sup>**.

Le domaine de validation du badge ORSA-5 exposé une semaine couvre 0,1 à 2 fois la VGAI CT, la VGAI MT et la VGAI LT1. Il couvre 0,17 à 2 fois la VGAI LT2 et dépasse pratiquement 2 fois la VGAI LT3.

Le tube Radiello-130 exposé une semaine permet de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI MT et la VGAI LT1. Il couvre partiellement la VGAI CT (0,1 à 1,7 fois) et la VGAI LT2 (0,17 à 2 fois) et ne couvre pratiquement pas la VGAI LT3.

#### Efficacité de désorption et taux de récupération :

SKC 575-002 et 3M 3520 : Le protocole OSHA 1005 a déterminé l'efficacité de désorption par dopage liquide de 4 badges sur six niveaux de concentration compris entre la LQ et 24,6 (SKC 575-002) et 54,5 mg/support (3M 3520), ce qui correspond à 3 mg.m<sup>-3</sup> pour une exposition de 8 heures, et une désorption avec 2 mL de CS<sub>2</sub>. L'efficacité est en moyenne de 94 ± 1 % pour le badge SKC 575-002 et de 98 ± 1 % pour le 3M 3520.

Les données d'efficacité de désorption du charbon actif contenu dans les autres badges par le CS<sub>2</sub> ne sont pas renseignées par les autres protocoles. Le badge GABIE est désorbé avec 2 à 5 mL de CS<sub>2</sub>, l'ORSA-5 avec 2 à 10 mL, le SKC 575-001 et le RADIELLO 130 avec 2 mL.

Le débit de diffusion des badges ORSA-5, SKC 575-001 et RADIELLO 130 est validé avec une niveau A (NF EN ISO 16200-2 et HSE MDHS 88), ce qui implique que l'efficacité de désorption a été testée et validée.

#### Linéarité du détecteur :

Le protocole INRS MétroPol M-243 a vérifié la linéarité de la réponse de la détection par spectrométrie de masse entre 0,5 et 254 µg/support pour le badge GABIE. Le protocole OSHA 1005 a vérifié la linéarité de la réponse FID entre la LQ et une concentration de 1,05 µg.mL<sup>-1</sup> pour les badges SKC 575-002 et 3M 3520.

L'information n'est pas disponible dans les autres protocoles. Mais la validation au niveau A des badges ORSA-5, SKC 575-001 et RADIELLO 130 tend à indiquer que ce critère a été vérifié.

#### Conservation :

Les protocoles INRS MétroPol préconisent pour le badge GABIE, obturé et à l'abri de sources de solvants, une conservation à 5 °C. A 21 jours, les pertes sont négligeables.

L'OSHA 1005 précise pour le badge SKC 575-002 chargé à 3,25 mg.m<sup>-3</sup> à 22 °C sous 80 % HR un taux de récupération minimum de 95,8 % à température ambiante au bout de 19 jours (n = 3) et de 97,5 % à 4 °C (n = 3). Les mêmes essais menés avec le badge 3M 3520 donne respectivement des pertes de 95,5 et 97,2 %.

La norme ISO 16200-2 et le protocole HSE MDHS 88 préconisent pour les COV en général un stockage de l'échantillon dans un environnement réfrigéré.

Le dossier de validation par SKC du badge 575-001 précise qu'après un stockage de badges exposés, 15 jours à 25 °C ou 15 jours à 5 °C, aucune perte significative n'a été mesurée.



La validation au niveau A des badges ORSA-5 et RADIELLO 130 tend à indiquer que ce critère a également été vérifié.

#### Conditions environnementales :

L'influence des conditions environnementales a été étudiée pour les badges GABIE, SKC 575-002 et 3M 3520. La ND 2076 indique que le badge GABIE n'est pas ou peu sensible à la température, au taux d'humidité, à la vitesse d'air comprise entre 0,1 et 0,6 m.s<sup>-1</sup> et à la présence de copolluants pour une concentration en essence de l'ordre de 150 ppm. La variation maximum mesurée est inférieure à 2 %.

Le protocole OSHA 1005 a conduit des essais à 10 et 80 % HR et 22,2 °C, en présence d'une essence, sans observer une influence de ces conditions sur les badges SKC 575-002 et 3M 3520, moins de 1 % de variation. Le calcul du débit d'échantillonnage prend en compte la pression atmosphérique et la température mais ne documente pas les influences d'une faible vitesse d'air et de l'orientation du préleveur.

Le protocole HSE MDHS 88 et la norme ISO 16200-2 indiquent pour les badges SKC 575-001, 3M 3520, ORSA-5 et RADIELLO 130 que le débit d'échantillonnage ne varie pas significativement pour des vitesses d'air supérieures à 0,1 m.s<sup>-1</sup>. Ils notent une influence de la température sur le débit d'échantillonnage de 2,5 % par °C et indiquent qu'une forte humidité peut influencer l'efficacité du préleveur lorsqu'il renferme du charbon actif.

Pour la validation par SKC du badge 575-001, les expositions ont été réalisées entre 10 et 40 °C, à 80 % HR et 25 °C. Aucun effet n'a été relevé sur l'efficacité de piégeage du benzène.

#### Spécificité et interférences :

L'interférence principale est liée à l'utilisation du solvant CS<sub>2</sub> pour l'extraction qui peut contenir des traces de benzène. Un niveau de haute pureté est recommandé avec une concentration résiduelle en benzène < 1 µg.mL<sup>-1</sup>.

Les autres interférences sont essentiellement liées à la présence d'autres COV ayant le même temps de rétention que le benzène. Leur influence est minimisée par l'emploi de conditions chromatographiques adéquates. Pour s'en affranchir, il est également possible d'utiliser une autre colonne chromatographique de différente polarité ou de vérifier la présence de co-élution par l'intermédiaire d'un GC/MS.

#### Incertitudes de mesure :

La ND 2076 indique pour le badge GABIE une incertitude globale relative de 6,8%.

Le protocole OSHA 1005 a déterminé l'incertitude globale élargie (precision of overall procedure), à 3,9 mg.m<sup>-3</sup> avec et sans correction de température et de pression et à 19 jours de conservation. Pour le badge SKC 575-002, cette incertitude est de 17,2 % avec corrections de température et de pression, ou 23,6 % sans corrections. Pour le badge 3M 3520, les valeurs sont respectivement de 12,6 % et 20,6 %.

Le dossier de validation par SKC du badge 575-001 indique un biais par rapport à l'exigence normative de ± 25 % de la vraie valeur comprise entre 0,325 et 6,50 mg.m<sup>-3</sup> à 80 % HR et pour 95 % d'indice de confiance.

Le protocole HSE MDHS 88 et la norme ISO 16200-2 ne comportent pas d'indications quant à l'incertitude élargie des badges ORSA-5 et Radiello 130 pour le prélèvement et le dosage du benzène. Par contre, la norme NF EN 14662-5 fournit différents éléments d'incertitude relatifs aux badges ORSA-5 et Radiello-130 :

- Une incertitude relative élargie ( $k = 2$ ) de  $\pm 13,4\%$  établie à partir de données de la littérature pour une période d'exposition de 14 jours sans spécification du type de badge ;
- Une incertitude relative interlaboratoire comprise entre 7 % et 13,7 % pour des prélèvements d'atmosphères étalons et d'air ambiant (avec ajout supplémentaire de benzène) à des concentrations comprises entre 0,5 et 25  $\mu\text{g.m}^{-3}$  sur le badge ORSA-5 pour une exposition de 14 jours. Les conditions de prélèvement allaient de 10 °C et 30 % HR à 30 °C et 80 % HR ;
- Une incertitude relative interlaboratoire comprise entre 4,5 % et 11,7 % pour des prélèvements d'atmosphères étalons et d'air ambiant (avec ajout supplémentaire de benzène) à des concentrations comprises entre 0,5 et 25  $\mu\text{g.m}^{-3}$  sur le badge Radiello-130 pour une exposition de 14 jours. Les conditions de prélèvement allaient de 10 °C et 30 % HR à 30 °C et 80 % HR.

#### Domaine de mesure accessible pour 7 jours d'exposition :

Le domaine de mesure accessible est défini en partie basse par la LQ et en partie haute par la concentration la plus élevée du domaine de validation, jusqu'à la capacité maximale du support.

Pour le badge GABIE, le domaine de mesure accessible s'étend de 1,1 à 571  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Il permet de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI CT et la VGAI MT, mais le domaine de validation se situe à la limite de 2 fois la VGAI CT et au-delà de 2 fois la VGAI MT. La LQ reste trop élevée pour couvrir les VGAI LT1, VGAI LT2 et VGAI LT3.

Le domaine de mesure accessible du badge 3M 3520 couvre 0,4 à 1748  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Il permet de couvrir 0,1 à 2 fois les VGAI CT, VGAI MT, VGAI LT1 et VGAI LT2. Mais les données de validation disponibles se situent bien au-dessus de cette gamme.

Avec le badge SKC 575-001, le domaine de mesure accessible va de 1,2 à 310  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Celui-ci couvre 0,1 à 2 fois les VGAI CT et VGAI MT.

Le badge SKC 575-002 présente un domaine de mesure accessible de 1,1 à 1748  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Il permet de couvrir 0,1 à 2 fois les VGAI CT et VGAI MT. Mais les données de validation disponibles se situent bien au-dessus de cette gamme.

Pour le tube ORSA-5, le domaine de mesure accessible s'étend de 1 à 75  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et jusqu'à 310  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (à la capacité maximale). Il couvre 0,1 à 2 fois les VGAI CT, VGAI MT et VGAI LT1.

Avec le tube Radiello-130, le domaine de mesure accessible couvre la gamme de 1 à 50  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et qui peut s'étendre jusqu'à 310  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (capacité maximale). Il couvre 0,1 à 2 fois les VGAI MT et VGAI LT1. Il serait également en capacité de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI CT, mais les données de validations ne sont pas disponibles au-dessus de 1,7 fois la VGAI CT.

**Les données de validation de la méthode C sont en général obtenues dans les conditions de vérification des VLEP dans les atmosphères des lieux de travail.**

Néanmoins, la vérification de la stabilité des débits de diffusion et de la rétrodiffusion ont été menées sur des durées d'exposition d'une semaine compatible avec la comparaison aux VGAI pour quelques supports. Pour tous les supports utilisant comme adsorbant le charbon actif, l'absence de rétrodiffusion sur une semaine observée pour les badges GABIE et 3M 3500 peut être étendue aux autres supports, qui ont par ailleurs également été validés au niveau A selon la norme NF EN 23320. Certains supports ont également été testés en conditions ambiantes dans des domaines de concentration et des durées d'exposition compatibles avec les VGAI.

Dans ces conditions, la méthode 3 permet de couvrir :

- 0,1 à 2 fois la VGAI CT (3 à 60  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) avec l'utilisation d'un tube ORSA-5 ou d'un tube SKC 575-001 sur une durée d'exposition d'une semaine.
- 0,1 à 2 fois la VGAI MT (2 à 40  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) avec l'utilisation d'un tube ORSA-5, Radiello-130 ou SKC 575-001 sur une durée d'exposition d'une semaine.
- 0,1 à 2 fois la VGAI LT1 (1 à 20  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) avec l'utilisation d'un tube ORSA-5 ou Radiello-130 sur une durée d'exposition d'une semaine.

Les données de validation disponibles pour les supports GABIE, 3M 3520 et SKC 575-002 couvrent une gamme de concentration trop élevée et supérieure à 2 fois chacune des VGAI. Ces supports ne sont pas recommandés pour la comparaison aux VGAI.

Aucun support ne permet de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI LT2 (0,6 à 12  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) ou la VGAI LT3 (0,06 à 1,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ).

La qualité du  $\text{CS}_2$  utilisé pour la désorption est un élément primordial pour l'évaluation. Une très haute pureté du solvant est nécessaire avec un niveau résiduel en benzène inférieur à 1  $\mu\text{g/mL}$  pour limiter l'impact sur la limite de quantification de la méthode. Une désorption dans un maximum de 2 mL de solvant est recommandée.

Certaines données de validation (efficacité de désorption et tests de conservation) ne sont pas toujours spécifiées, mais la validation des supports au niveau A de l'EN 23320 indique que ces critères ont été vérifiées.

L'ensemble de ces éléments conduisent à classer cette méthode en catégorie 2 :

- pour la comparaison à la VGAI CT de 30  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , sur la base de l'utilisation du support ORSA-5 ou SKC 575-001 désorbés dans 2 mL de solvant.
- pour la comparaison à la VGAI MT de 20  $\mu\text{g.m}^{-3}$  sur la base de l'utilisation du support ORSA-5, Radiello-130 ou SKC 575-001 désorbés dans 2 mL de solvant.
- pour la comparaison à la VGAI LT1 de 10  $\mu\text{g.m}^{-3}$  sur la base de l'utilisation du support ORSA-5 ou Radiello-130 désorbés dans 2 mL de solvant.

La méthode est classée en catégorie 3 pour la comparaison à la VGAI LT2 de 6  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et à la VGAI LT3 de 0,6  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et ce quel que soit le support de prélèvement utilisé.

L'attention des utilisateurs est attirée sur le fait que le  $\text{CS}_2$  est classé reprotoxique de catégorie 2.

#### 5.2.4 Méthode D : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique, analyse par GC/MS ou GC/FID

La méthode D est décrite au travers de 13 protocoles mettant en œuvre un prélèvement par pompage de l'air sur un tube rempli d'une ou plusieurs couches d'adsorbant. Le benzène piégé sur l'adsorbant est récupéré par désorption thermique et analysé par chromatographie en phase gazeuse et une détection par ionisation de flamme (FID) ou par spectrométrie de masse (MS). Les protocoles proposés ne sont en général pas spécifiques du benzène, mais applicable aux composés organiques volatils (COV) de manière générale. Ils présentent la plupart du temps des données de validation spécifiques au benzène.

Les supports adsorbants préconisés pour la mesure du benzène varient selon le protocole (Tableau 36).

Dix protocoles sont génériques à tous les COV, mais six d'entre eux présentent quelques données de validation pour le benzène. Le protocole MAK DFG solvant mélanges 5 fournit des éléments de validation relatifs au tube adsorbant Tenax TA. Les 4 normes air intérieur / air des lieux de travail (NF EN ISO 16017-1, NF ISO 16000-6, HSE MDHS 72 et HSE MDHS 104/1) partagent les mêmes données de validation concernant les supports Chromosorb 106 et Tenax TA. Ces éléments sont également repris dans le protocole air ambiant EPA TO-17.

Quatre des protocoles génériques ne présentent pas ou pratiquement pas de données de validation pour le benzène : EPA TO-2 (1999), EPA TO-1 (1984), MetroPol M-338 (2016), NIOSH 2549 (1996). Les deux premiers protocoles sont anciens et reposent sur l'utilisation d'adsorbants de type SpheroCarb ou Tenax GC, pratiquement plus utilisés aujourd'hui. Les deux derniers protocoles sont plutôt destinés à l'identification par screening d'une large gamme de COV présents dans l'air au moyen de tubes adsorbants multicouches permettant de piéger des substances de pression de vapeur très variables.

Trois autres protocoles spécifiques au benzène apportent l'essentiel des données de validation : DGUV 213-504 - 03 (2019), BIA 6265 – method 2 (2013, 2019) et la norme NF EN 14662-1 (2005). Les deux premiers protocoles allemands se basent sur l'utilisation d'un support bicouche Carbopack B / Carbopack X. La norme NF EN 14662-1 mentionne également la possibilité d'utiliser un tube Carbopack B en plus des supports Chromosorb 106 et du Tenax TA notamment. Cette dernière est en particulier enrichie par des données complémentaires provenant de plusieurs rapports d'étude du LCSQA, qui permettent d'étendre la durée et le volume de prélèvement du protocole sur la base d'un support similaire, le Carbopack X<sup>27</sup>.

L'évaluation de la méthode est finalement réalisée sur les 9 protocoles en focalisant sur les seuls supports adsorbants pour lesquels des données de validation concernant le benzène sont disponibles.

---

<sup>27</sup> Le choix de l'adsorbant Carbopack X a été motivé par les travaux de Martin et al. (2003) qui montrent que ce support est adapté aux prélèvements de longue durée :  
NA. Martin, DJ. Marlow, MH. Henderson, BA. Goody, PG. Quincey, Studies using the sorbent Carbopack X for measuring environmental benzene with Perkin-Elmer-type pumped and diffusive samplers, Atmospheric Environment, 37(7), 2003, 871-879.

**Tableau 36 : Supports adsorbants préconisés pour la mesure du benzène selon les protocoles (en gras : protocoles spécifiques au benzène)**

Référence	Support	Désorption	Analyse	Validation
MAK DFG solvant mixture 5 (2005)	Tenax TA (220-230 mg), XAD-4 (450 mg)	Thermique	GC-FID	Oui (+)
<b>DGUV 213-504/03 (2019)</b>	Carbopack B / Carbopack X (200/270 mg)		GC-MS	Oui (++)
<b>BIA 6265 – method 2 (2013, 2019)</b>				Oui (+)
EN ISO 16017-1 (2001)	Chromosorb 106 (300 mg), Tenax TA (200 mg), Porapak N (500 mg), Carbograph TD-1		GC-FID ou autres	Oui (+)
HSE MDHS 72 (1993)	Chromosorb 106 (300 mg), Tenax TA (200 mg), Porapak N (500 mg), Spherocarb (300 mg), CA (300 mg)		GC-FID	+/-
HSE MDHS 104 – method 1 (2016)	Tenax TA, Carbopack X, Chromosorb 106		GC-FID ou MS ou autres	+/-
<b>NF EN 14662-1 (2005)*</b>	Carbograph 1, Carbopack B, Carbotrap X, Chromosorb 106 (300 mg), Porapak N (500 mg), Tenax TA (200 mg)		GC-FID ou GC-MS	Oui (+ / ++)*
NF ISO 16000-6 (2021)	Tenax TA		GC-FID ou MS	+/-
EPA TO-17 (1999)	Carbopack B, Chromosorb 106, Tenax		GC-MS	+/-
EPA TO-2 (1999)	Spherocarb			(2 données)
EPA TO-1 (1984)	Tenax® GC			Non
MetroPol M-338 (2016)	Carbopack Y / Carbopack B / Carboxen 1003		GC-MS	Non
NIOSH 2549 (1996)				Non

\*Données de validation complémentaires disponibles également dans des rapports d'étude du LCSQA (2007, 2008) qui viennent étendre le volume et la durée de prélèvement du protocole.

**Conditions de prélèvement :**

Le tableau suivant fournit les recommandations en termes de débit, volume et durée de prélèvement, volume de solvant pour la désorption, pour les protocoles selon le support adsorbant.

**Tableau 37 : Caractéristiques et conditions de prélèvement préconisées pour le benzène**

Protocoles	Supports	Débit recommandé (mL.min <sup>-1</sup> )	Volume de prélèvement recommandé (L)	Durée recommandée (min)
MAK DFG Solvant Mixtures 5	Tenax TA	1 – 4	0,1 – 0,2	30 – 120
DGUV 213-504/03	Carbopack B/ Carbopack X	33	2 (max)	60 (max)
BGIA – 6265 / 02	Carbopack B/ Carbopack X	33	2	60

Protocoles	Supports	Débit recommandé (mL.min <sup>-1</sup> )	Volume de prélèvement recommandé (L)	Durée recommandée (min)
NF EN 16017-1	Chromosorb 106 Tenax TA Carbograph-TD1	5 – 500	1 - 10	240 (max)
NF EN 16000-6	Tenax TA	20 - 200	5 (max)	250
HSE MDHS 72	Tenax TA Chromosorb 106	5 – 200	2,5	240
HSE MDHS 104/1	Tenax TA Chromosorb 106	20 - 100	1 - 10	10 – 200
EPA TO-17	Air toxics (Carbopack B / Carboxen 1000) Chromosorb 106 Tenax TA	10 - 200	1 - 4	60
NF EN 14662-1	Carbopack B Chromosorb 106 Tenax TA	5- 200	10 (7,2 – 288)	24 heures
NF EN 14662-1 / LCSQA (2007, 2008)	Carbopack X (500 mg)	10	100	7 jours

La comparaison des mesures aux VGAI est normalement faite sur une durée de 7 jours ou a minima sur une période de 24 heures répétée 7 fois. Un seul protocole (NF EN 14662-1) préconise une durée de prélèvement de 24 heures qui est étendue à 7 jours sur la base d'une utilisation du support Carbopack X et des consignes de prélèvement utilisées dans des rapports d'études du LCSQA. Pour les autres protocoles, leur évaluation au regard de la VGAI nécessite d'adapter la durée de prélèvement, ce qui peut entraîner une adaptation du débit et du volume de prélèvement.

L'adaptation du débit, en général à la baisse, doit rester réalisable en pratique, avec un minimum de 5 mL.min<sup>-1</sup> en deçà duquel le prélèvement peut difficilement être mis en œuvre en toute fiabilité. Pour l'adaptation du volume, en général à la hausse, il faudra nécessairement être vigilant à rester inférieur au volume de claquage. Il est à noter que le protocole MAK DFG 5 préconise d'ailleurs des débits inférieurs au seuil opérationnel de 5 mL.min<sup>-1</sup>, ce qui a pour conséquence des volumes très faibles limitant l'adaptation possible du protocole pour atteindre les niveaux de VGAI.

#### Capacité / volume de claquage :

Le volume de claquage des différents supports préconisés par les protocoles est présenté au Tableau 38. Les supports adsorbants qui ne présentent aucune autre donnée de validation comme le spherocarb ou le porapak N ne sont pas indiqués dans le tableau. La capacité du support en benzène peut être déterminée lorsque les conditions expérimentales de l'essai sont précisées, ce qui est le cas pour les protocoles DGUV 213-504/03, BIA-6265/2 et pour la norme NF EN 14662-1 au regard des essais réalisés par le LCSQA sur le Carbopack X.

**Tableau 38 : Volume de claquage (ou SSV le cas échéant) et capacité des tubes adsorbants préconisés pour le prélèvement de benzène (NR : non renseigné ni calculable)**

Support	Protocoles	Volume de claquage (L) ou SSV	Capacité en benzène (ng/tube)	Volume de prélèvement recommandé / adapté (L)	Débit adapté sur 24 h (mL.min <sup>-1</sup> )	Débit adapté sur 7 jours (mL.min <sup>-1</sup> )
---------	------------	-------------------------------	-------------------------------	---	---	--

Tenax TA (200 mg)	MAK DFG 5 NF EN ISO 16017-1 NF EN ISO 16000-6 HSE MDHS 72 HSE MDHS 104 NF EN 14662-1 EPA TO-17	6,2 – 6,25	NR	6,25	4,3	< 1
Chromosorb 106 (300 mg)	MAK DFG 5	26,5	NR	26,5	18	1,6
	NF EN 16017-1 HSE MDHS 72 HSE MDHS 104 NF EN 14662-1 EPA TO-17	28	NR	28	19	2,8
Carbopack B / Carbopack X (200 / 270 mg)	DGUV 213-504/03	> 4	> 719	4	2,8	< 1
	BIA-6265/2	> 2	> 396	2	1,4	< 1
Carbopack B (300 mg)	NF EN 14662-1	36*	NR	10	7	3,6
Airtoxics Carbopack B / Carboxen 1000 (160/70 mg)	EPA TO-17	> 5	NR	5	3,5	< 1
Carbopack X (500 mg)	NF EN 14662-1 / LCSQA	174,5	17400	100	69	10

Les débits en grisé sont inférieurs à 5 mL.min<sup>-1</sup> et restent difficiles à mettre en œuvre en pratique.  
\*Le protocole ne définit pas de volume de claquage pour le Carbopack B, mais en fournit pour le Carbotrap B, qui est le même adsorbant avec des grains plus gros. Le volume de claquage du Carbopack B devrait être au minimum équivalent à celui du Carbotrap B.

Pour le protocole DGUV 213-504/03, l'essai de claquage a consisté à prélever sur un support bicouche Carbopack B / Carbopack X (200 / 270 mg) une atmosphère chargée à 180 µg.m<sup>-3</sup> de benzène à 80 % HR pendant 2 heures à 33 mL.min<sup>-1</sup>. Aucun claquage n'a été observé dans ces conditions. Le volume de claquage est donc supérieur à 4 L et la capacité supérieure à 719 ng/tube.

Les conditions d'essai du protocole BIA-6265/2 sont similaires avec un prélèvement de 1 heure à un débit de 33 mL.min<sup>-1</sup> dans une atmosphère chargée à 200 µg.m<sup>-3</sup> de benzène sans qu'aucun claquage ne soit observé. Ce qui conduit à un volume de claquage supérieur à 2 L et une capacité supérieure à 396 ng/tube.

Le LCSQA a conduit en 2007 quatre essais de détermination du volume de claquage pour un support rempli de 400 mg ou 500 mg de Carbopack X en conditions dynamiques avec une atmosphère chargée en benzène à 100 µg/m<sup>3</sup> à 30 °C et 80 % HR en présence conjointe de toluène, éthylbenzène et xylènes. Les résultats obtenus sont :

- Volume de claquage de 105,6 L pour un débit de 20 mL.min<sup>-1</sup> (capacité de 7,39 µg/tube Carbopack X – 400 mg) au bout de 3,7 jours de prélèvement ;
- Volume de claquage de 132 L pour un débit de 10 mL.min<sup>-1</sup> (capacité de 15,4 µg/tube Carbopack X – 400 mg) au bout de 9,2 jours de prélèvement ;
- Volume de claquage de 174,5 L (moyenne de 3 essais : 172,7 à 177 L) pour un débit de 10 mL.min<sup>-1</sup> (capacité de 17,5 µg/tube Carbopack X – 500 mg) au bout de 12,1 jours de prélèvement ;
- Volume de claquage de 223,2 L pour un débit de 10 mL.min<sup>-1</sup> avec une concentration de benzène plus faible à 20 µg.m<sup>-3</sup> (capacité de 3,1 µg/tube Carbopack X – 500 mg) au bout de 15,5 jours de prélèvement.

Limite de quantification :

Les limites de détection et de quantification des protocoles et supports permettant de couvrir un prélèvement de 24 heures ou plus sont reportées dans le Tableau 39. Peu de protocoles fournissent des indications sur ces limites.

La norme NF EN ISO 16017-1 donne des niveaux de benzène dans des blancs de supports Chromosorb 106. La quantité moyenne de benzène dans les blancs est de 7,8 ng (5,63 à 10,38) établie à partir de moyennes sur 3 études. L'écart-type maximal observé au sein d'une étude est de 2,75 %. A partir de ces indications, il est possible d'estimer la limite de détection en additionnant la quantité moyenne observée et trois fois l'écart-type de variation des quantités observées. Ce qui donne une limite de détection du benzène sur Chromosorb 106 de l'ordre de 17 ng/tube. La LQ peut alors être estimée comme 3,3 x LD soit 57 ng/tube (soit 2  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour 28 L de prélèvement maximum recommandé).

La norme NF EN 14662-1 ne fournit pas d'indications sur la limite de détection ou de quantification pour le Carbo-pack B, mise à part une exigence sur le fait que le niveau de benzène dans le blanc ne doit pas dépasser 2 ng/tube. Par ailleurs, des essais de comparaisons interlaboratoires ont été menés jusqu'à une concentration basse de 0,5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . En l'absence d'autres indications, il est possible de prendre cette valeur comme une estimation haute de la limite de quantification.

Le LCSQA ne fournit pas non plus de valeurs de limites de détection ou de quantification, mais il a mesuré les niveaux de benzènes dans des tubes Carbo-pack X conditionnés de moins de 30 jours. Une première série de mesure sur 6 blancs donne une masse résiduelle de benzène de  $1,33 \pm 0,35$  ng/tube. Une deuxième série de mesure donne une valeur moyenne de  $1,36 \pm 0,53$  ng/tube. La limite de détection est alors estimée par la formule (moyenne + 3 x écart-type) dans les deux cas. L'estimation indique 2,4 et 2,9 ng/tube respectivement, soit 0,02 à 0,03  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . La LQ est ensuite déterminée par le rapport LD / 0,3.

**Tableau 39 : Limites de détection (LD) et de quantification (LQ) des 3 protocoles utilisant des supports permettant de mesurer sur une durée minimale de 24 h**

Support	Protocoles	LD (ng/tube)	LD ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) au volume recommandé/ adapté	LQ (ng/tube)	LQ ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) au volume adapté
Chromosorb 106 (300 mg)	NF EN ISO 16017-1	17*	0,6	57**	2
Carbo-pack B	NF EN 14662-1	< 5***	< 0,5***	5***	0,5***
Carbo-pack X	NF EN 14662-1 / LCSQA	2,4 - 2,9*	0,02 – 0,03*	8 – 9,7**	0,08 – 0,1
* LD estimée à partir du niveau moyen de contamination des blancs de tube ajouté à 3 fois l'écart-type de contamination ** LQ estimé par 3,3 x LD *** Pas de LD ni de LQ fournie, la LQ indiquée correspond au point de concentration le plus bas des essais de comparaisons interlaboratoires					

Les trois protocoles permettent d'atteindre le dixième de la VGAI CT et de la VGAI MT. Les teneurs résiduelles de benzène dans les blancs de Chromosorb 106 sont trop élevées pour atteindre le dixième de la VGAI LT1 (1  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) et de la VGAI LT2 (0,6  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).

L'utilisation du Carbo-pack B ou du Carbo-pack X permettrait d'atteindre le dixième de la VGAI LT1 (1  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) et de la VGAI LT2 (0,6  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).



Aucun protocole ou support ne permet d'atteindre le dixième de la VGAI LT3 (0,06  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).

Domaine de validation pour un prélèvement de 24 h ou 7 jours :

La norme NF EN ISO 16000-6 et les protocoles MDHS 72, MDHS 104/1, EPA TO-1 et TO-2 n'indiquent pas de domaine de validation propre au benzène. Le protocole EPA TO-17 mentionne une gamme comprise entre 8 et 400 ng de benzène par tube pour 5 L (soit 1,6 à 80  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ou 0,5 à 25 ppb à 25 °C) sans mentionner la nature du support utilisé ni fournir les données de validation correspondantes.

Pour les autres protocoles, le domaine de validation pour la mesure du benzène est indiqué ci-après :

Protocole	Support	Domaine de validation	Remarques
MAK DFG Solvent Mixture 5 (1997)	Tenax TA	400 – 3000 ng/tube <b>64 – 480 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math> @ 6,25 L</b>	LQ à valeur maximale testée pour déterminer le taux de récupération
DGUV 213-504/03 (2019)	Carbopack B / Carbopack X	8 - 380 ng/tube (4 - 190 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ @ 2L) <b>(2 - 96 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math> @ 3,96 L)</b>	Le protocole recommande un volume de prélèvement de 2 L mais 4 L reste possible
BIA-6265 - meth 2 (2013, 2019)"	Carbopack B / Carbopack X	En 2019 : 8 - 396 ng/tube soit <b>4 - 200 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math></b> En 2013 : 4 - 396 ng/tube soit <b>2 - 200 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math></b>	Pour 2 L. A noter que la LQ est différente selon les versions du protocole.
NF EN ISO 16017-1 (2001)	Chromosorb 106	80 – 250 000 ng/tube soit <b>2,9 à 8900 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math> @SSV</b> de 28L	Gamme de dopage pour la détermination des taux de récupération
NF EN 14662-1 (2005) LCSQA (2007, 2008)	Carbopack B	<b>0,5 et 25 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math></b> soit 5 à 250 ng/tube	A partir des essais inter-laboratoires. La norme indique 0,5 à 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ mais ne présente pas de données de validation au-delà de 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .
	Carbopack X	<b>0,9 à 11 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math></b> pour 100 L sur 7 jours	Mesures de terrain répliquées (données LCSQA 2007 et 2008)

Efficacité de désorption et taux de récupération :

Protocole	Support	Efficacité de désorption
MAK DFG Solvent Mixture 5 (1997)	Tenax TA	Dopage avec gaz de référence (20 °C, 40 % HR) 100% (2 - 15 $\text{mg}/\text{m}^3$ soit 400 à 3000 ng/tube) Mais 0% pour 1 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (correspondant à 0,2 $\mu\text{g}/\text{tube}$ < LQ)
DGUV 213-504/03 (2019)	Carbopack B / Carbopack X	Dopage liquide 98% (CV=8,7%) @ 13 ng/tube (6,6 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) 101% (CV=8,4%) @ 26 ng/tube (13 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) 97% (CV=4,6%) @ 260 ng/tube (130 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
BIA-6265 - meth 2 (2013, 2019)	Carbopack B / Carbopack X	Taux de récupération moyen par dopage liquide : 102 % (2 - 200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) -2013 101 % (2 - 200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) -2019
NF EN ISO 16017-1 (2001) MDHS 104 / 1 (2016)	Chromosorb 106	Dopage liquide 91,5 % - 104,5 % (500 – 250 000 ng/tube, chromosorb 106) 82,7% (80 ng/tube, chromosorb 106) 93,1% - 104,8% (200 ng /tube, chromosorb 106)
NF EN ISO 16017-1 (2001)	Carbograph TD1	Dopage liquide :

		100,6% (80 ng/tube, carbograph-TD1) 98,5% - 100,1% (200 ng /tube, carbograph-TD1)
EPA TO-2 (1984)	Spherocarb	Dopage gaz : 140 % $\pm$ 37 % (@ 15 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )
NF EN 14662-1 (2005) LCSQA (2007- 2011)	Carbopack B	Dopage gaz : 91,6% - 99,9% (500 ng, Carbopack B, LCQA 2011)
	Carbopack X	Dopage gaz : 100,04 % (CV = 2,4 %) @ 512 ng (LCSQA, 2007) 92,4 % - 95,6 % @ 500 ng dopage gaz (LCSQA, 2011)

L'efficacité de désorption est satisfaisante pour l'ensemble des supports dans les gammes de concentration testées supérieures aux limites de quantification.

#### Linéarité du détecteur :

La linéarité du détecteur a été vérifiée dans les protocoles suivants :

- MAK DFG Solvent Mixture 5 : linéaire dans la gamme étudiée 400 à 3000 ng/tube sur Tenax TA ;
- DGUV 213-504/03 : linéarité vérifiée entre 3,2 et 380 ng/tube bicouche Carbopack B / Carbopack X ;
- BIA 6265 – méthode 2 : linéarité vérifiée entre 4 et 396 ng/tube bicouche Carbopack B / Carbopack X ;
- NF EN 14662-1 : l'incertitude liée à un écart de linéarité est de  $\pm 2$  % (Carbopack B)
- NF EN 14662-1 avec données complémentaires LCSQA : linéarité vérifiée entre 55 et 4633 ng/tube (Carbopack X) avec  $R^2 > 0,999$  et résidu maximum de 4,9 %. La dérive entre deux étalonnages est de 2,38 %.

#### Conservation :

Les essais et conditions de conservation sont renseignés pour les protocoles suivants :

Protocole	Support	Essais de conservation
MAK DFG Solvent Mixture 5 (1997)	Tenax TA	Possibilité de stockage à T ambiante plusieurs mois sans pertes significatives de benzène. Tubes fermés avec bouchons inox Swagelock, pas de conservation recommandée avec bouchons en PTFE.
DGUV 213-504/03 (2019)	Carbopack B / Carbopack X	Essais de conservation réalisés entre 1 et 28 jours à température ambiante pour 2 concentrations : Taux de récupération = 104 % (99%-107%) @ 2,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ entre 1 et 28 jours Taux de récupération = 108 % (105%-111%) @ 190 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ entre 1 et 28 jours Durée de conservation recommandée = 28 jours
BIA-6265 - meth 2 (2013, 2019)	Carbopack B / Carbopack X	Durée de conservation maximale de 28 jours (conditions de température non précisées) car tubes dopés avec étalon interne
NF EN ISO 16017-1 (2001)	Chromosorb 106	100% pour Chromosorb 106 et Carboxen 569 (tubes scellés à 25°C pendant 2 semaines – niveau de charge 1 $\mu\text{g}$ )
NF EN ISO 16000-6 (2021) MDHS 72 (1993)	Tenax TA	98,7% sur 5 mois (11 $\mu\text{g}$ ) 98,6% sur 11 mois (11 $\mu\text{g}$ )

MDHS 104 / 1 (2016)		
EPA TO-1 (1983)	Tenax GC	Stockage avant analyse à -20 °C
EPA TO-2 (1984)	Spherocarb	Stockage avant analyse 48h maximum dans une boîte en métal contenant du charbon actif
EPA TO-17 (1999)	Variable	Stockage avant analyse < 4 °C dans une boîte en métal contenant du charbon actif (max 30 jours)
NF EN 14662-1 (2005) LCSQA (2007- 2011)	Carbopack B	Stabilité de l'analyte = ± 2% Stockés dans des conditions ambiantes, les échantillons peuvent être stables sur des périodes de 2 mois ou plus.
	Carbopack X	Conservation de cartouches conditionnées AVANT prélèvement 30 jours à T ambiante ou à 4 °C (niveau blancs < 2 ng) - LCSQA 2008 Nouveaux tests en 2010 avec niveaux blancs compris entre 0,2 à 3,9 ng à T ambiante, avec durée de stockage allongée à 90 jours (LCSQA 2010)  Test de conservation des cartouches conditionnées APRES dopage à 500ng (soit 5 µg/m <sup>3</sup> sur 7 jours) : 99,7% - 102,3% (de 15 à 90 jours à T ambiante) et 100.2% - 103.4% (15 à 90 jours à 4 °C)

Pour les supports adsorbants les plus récents, la durée de conservation varie entre 15 jours (chromosorb 106), 1 mois (Tenax TA et tube bicouche Carbopack B / Carbopack X), 2 mois (Carbopack B) et 3 mois (Carbopack X).

#### Conditions environnementales :

L'influence des conditions environnementales est renseignée pour les protocoles suivants :

Protocole	Support	Essais de conservation
MAK DFG Solvent Mixture 5 (1997)	Tenax TA	Méthode testée pour une plage d'humidité relative comprise entre 5 % et 80 % HR
DGUV 213-504/03 (2019)	Carbopack B / Carbopack X	Le test de claquage a été réalisé à 80 % HR.
BIA-6265 - meth 2 (2013, 2019)	Carbopack B / Carbopack X	Les tests ont été réalisés entre 20 % et 80 % HR. Une humidité relative inférieure ou égale à 80 % n'a pas d'influence sur la mesure.
NF EN ISO 16017-1 (2001) NF EN ISO 16000-6 (2021) MDHS 72 (1993) MDHS 104 / 1 (2016)	Chromosorb 106 Tenax TA	Prélèvement possible pour HR% ≤ 95% Le SSV sur Tenax TA ou chromosorb 106 est divisé par 2 pour 95% HR (par 10 sur Spherocarb, Carboxen-SIII, Carboxen) Le SSV diminue si le débit de prélèvement est < 5 mL/min ou > 500 mL.min <sup>-1</sup> Le SSV doit être réduit par un facteur de 2 si l'échantillonnage est réalisé à une concentration élevée.
EPA TO-17 (1999)	Variable	Tubes purgés avant analyse pour enlever la vapeur d'eau et l'oxygène. Effet de la température et de l'humidité relative sur le SSV : SSV divisé par 10 pour Spherocarb, Carboxen, Carboxen SIII à 90-95% HR.

		<p>Pas d'effet de HR sur SSV sur Tenax, Chromosorb, Carbotrap, Carbopack.</p> <p>Pas d'effet du vent pour vitesse &lt; 20 km.h<sup>-1</sup></p> <p>Pas d'effet de la concentration &gt; 25 ppb sur SSV</p>
NF EN 14662-1 (2005) LCSQA (2007- 2011)	Carbopack B	<p>Le SSV est divisé par 2 pour une augmentation de la température de 10 °C d'augmentation</p> <p>Le SSV diminue si le débit de prélèvement est &lt; 5 mL.min<sup>-1</sup> ou &gt; 500 mL.min<sup>-1</sup></p> <p>Les résultats sont ramenés aux conditions normales de température et de pression (impact estimé à 3% d'incertitude)</p>
	Carbopack X	<p>Pas d'influence significative d'après les tests de claquage conduits dans des conditions extrêmes défavorables.</p> <p>Le piège secondaire est porté à 50°C pour éviter tout problème lié à la charge en eau du tube de prélèvement et les conséquences sur le détecteur FID.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser une membrane Nafion en amont du préleveur en climat très humide (sans conséquences sur le volume de claquage, vérifié dans LCSQA, 2008)</p>

L'influence des conditions environnementales est bien documentée dans la plupart des protocoles pour les différents supports disponibles, avec une diminution du volume de claquage dans des conditions élevées d'humidité et/ou de température.

#### Sélectivité et interférences :

La chromatographie en phase gazeuse permet d'être sélectif des COV recherchés en particulier le benzène. Les interférences possibles sont liées à la présence d'autres COV coélus avec le même temps de rétention que le benzène, mais des interférents sont identifiables en GC/MS ou en utilisant une deuxième colonne capillaire. Il est également possible d'utiliser un logiciel de déconvolution spectrale pour la résolution ou encore de travailler directement en mode SIM (single ion monitoring) en sélectionnant les ions de quantification et de qualification.

La norme NF EN 14662-1 liste les 10 COV interférents typiques du benzène en air ambiant : méthylcyclopentane, 2,2,3-triméthylbutane, 2,4-diméthylpentane, tétrachlorométhane, cyclohexane, 2,3-diméthylpentane, 2-méthylhexane, 3-éthylpentane, trichloroéthène et n-heptane. Des essais menés par le LCSQA ont montré un facteur de résolution  $R > 3$  dans les conditions d'essais avec le tétrachlorométhane comme plus proche voisin du benzène (LCSQA, 2006).

Il convient de vérifier l'absence de contamination résiduelle des tubes conditionnés avant utilisation (BIA-6265 meth 2).

Le protocole EPA TO-17 souligne qu'un prélèvement sur tube Tenax dans une atmosphère chargée en ozone peut conduire à la formation d'acétophénone et de phénol par dégradation du support mais sans conséquence sur la mesure du benzène.

La norme NF EN 16000-6 indique que les tubes Tenax TA peuvent générer de faibles niveaux d'artefacts de benzène avec le temps, même si le tube est exempt de benzène immédiatement après conditionnement. Les faux-positifs peuvent gêner la détermination des faibles valeurs

de benzène (de l'ordre du  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). A ces niveaux faibles de concentrations, l'utilisation d'autres adsorbants comme les noirs de carbone est recommandée.

A noter que les bouchons utilisés peuvent relarguer des COV qui pourraient interférer lors d'un stockage prolongé des tubes (MAK DFG solvant mixture 5). Il est également important de vérifier l'absence de coélution avec l'étalon interne utilisé (coélution possible du toluène-D8 avec un alcane C7). Il convient alors de changer l'étalon interne (par exemple, benzène-D6) ou de travailler en spectrométrie de masse.

Le protocole DGUV 213-504/03 met également en garde contre l'utilisation d'un piège froid de type Air-Toxics non adapté aux variations brutales de température porté notamment à  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , et qui peut conduire à des niveaux de contamination des blancs élevés et des taux de récupération insuffisants.

Enfin, le protocole EPA TO-17 fournit des recommandations en termes de nombre de cycles d'utilisations des tubes conditionnés qui va de 100 cycles pour des supports de type Tenax ou Chromosorb à 200 cycles pour des adsorbants carbonés (Carbograph, Carbopack).

Ces éléments indiquent que le support à base de Tenax TA n'est sans doute pas le support à privilégier pour la mesure du benzène.

#### Incertitudes de mesure :

Les données d'incertitude disponibles sont détaillées par protocole comme suit :

Protocole	Support	Données d'incertitude de mesure
MAK DFG Solvent Mixture 5 (1997)	Tenax TA	Estimation de la <b>justesse</b> sur 3 tubes certifiés à 1053 ng/tube (dopage gaz à 100 mL) Ecart moyen observé = +0.039 $\mu\text{g}/\text{tube}$ (+3,7%) CV = 1,2 %  CV analytiques : 2,4 % (0,4 $\mu\text{g}/\text{tube}$ ) à 5,8 % (3 $\mu\text{g}/\text{tube}$ )
DGUV 213-504/03 (2019)	Carbopack B / Carbopack X	<b>Incertitudes élargies</b> en accord avec EN 482 et EN 1076 : 25,2% @ 13 ng/tube 25% @ 26 ng/tube 24,3% @ 260 ng/tube
BIA-6265 - meth 2 (2013, 2019)"	Carbopack B / Carbopack X	<b>CV méthode globale</b> 3,5 % (2 - 200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) - 2013 3,9 % (2 - 200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) - 2019  <b>Incertitudes élargies EN 482 / EN 1076</b> 24,0% - 24,8% (2 - 180 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en 2013) 24,3% - 24,6% (7 - 130 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en 2019)
NF EN ISO 16017-1 (2001) MDHS 72 (1993) MDHS 104 / 1 (2016)	Chromosorb 106	<b>Répétabilité analytique</b> CV = 2,9% pour Chromosorb 106 (pour 1 $\mu\text{g}$ de benzène) 8,3% - 11,9 % (80 - 200 ng, Chromosorb 106)  <b>Répétabilité ISO</b> sur Chromosorb 106 (dopage gaz) 12,3% (7,2% - 21,6 %) (0,5 $\mu\text{g}$ - 250 $\mu\text{g}$ )  <b>Reproductibilité ISO</b> sur Chromosorb 106 (dopage gaz) 36,6% (25,9% - 43,2%) (0,5 $\mu\text{g}$ - 250 $\mu\text{g}$ )  Incertitude globale estimée < 50 % suivant EN482
NF EN ISO 16017-1 (2001) NF EN ISO 16000-6 (2021)	Tenax TA	<b>Répétabilité analytique</b> CV = 2,5% pour Tenax TA (charge = 11 $\mu\text{g}$ )

MDHS 72 (1993) MDHS 104 / 1 (2016)		<p><b>CV global sur tube bicouche</b> (ISO 16017-1) 16 % (13,7 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>, Tenax TA/XAD-4) 7,4 % (162 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>, Tenax TA/XAD-4) 9% (31 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>, Tenax TA/Carbosieve-S)</p> <p><b>Fidélité analytique</b> sur Tenax TA (ISO 16000-6) 4,1% (2 L, benzène en bouteille, 53 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>) 6,7 % (0,5 L, benzène en bouteille 53 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>)</p>
NF EN 14662-1 (2005) LCSQA (2007- 2011)	Carbopack B	<p>Comparaisons interlaboratoires sur tubes Carbopack B (300 mg) <b>Incertitude relative</b> : 7,6% - 10,2 % (0,5 à 25 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math> atmosphères étalons pour 10 L) soit [5 - 250 ng] <b>Incertitude relative</b> : 21,2% (6 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> air ambiant + ajout de benzène étalon dans l'air) <b>Incertitude relative</b> : 6,3% (16 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> air ambiant + ajout de benzène étalon dans l'air)</p>
	Carbopack X	<p><u>Essais en chambre</u> @ 5 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>, 20 °C, 50% HR, v = 1 m/s, durée 7 jours, 3 préleveurs automatiques sur tubes Carbopack X (500 mg) Ecart relatif = -12% à +6% selon type de préleveur CV = 0,9% à 3,3% selon type de préleveur</p> <p><u>Essais terrain</u> : CV global = 7,7% (1,6% - 12,9%) @ 0,9-11 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> pour 9 x 5 tubes (LCSQA 2008) Ecart relatif de -12% à +9% pour 2,5 à 10,85 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math> (par rapport à analyseur), écart plus élevé de +38% à +42% pour 0,83-0,85 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></p> <p><b>Incertitude élargie</b> (k=2) = 10,7 % @ 5 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> sur 7 jours à 10 mL.min<sup>-1</sup> (10,2% à 13,3% selon type de préleveur automatique utilisé)</p>

#### Domaine de mesure accessible :

L'examen des données de volume de claquage a montré que les supports Carbopack X, Chromosorb 106 et Carbopack B étaient les seuls permettant de réaliser un prélèvement sur 24 heures ou 7 jours. A l'inverse, le support Tenax TA ou les supports bicouches Airtoxics ou Carbopack B / Carbopack X sont écartés.

Avec un tube Chromosorb 106, il est possible de couvrir la gamme 2 (LQ) à 8900  $\mu\text{g.m}^{-3}$  avec un prélèvement de 28 L (SSV) sur une durée de 24 heures (répété 7 fois) avec un débit de 19,4 mL.min<sup>-1</sup>. Cette gamme couvre 0,07 à 297 fois la VGAI CT, 0,1 à 445 fois la VGAI MT et 0,2 à 890 fois la VGAI LT1. L'utilisation de ce support permettrait de répondre aux exigences de comparaison à la VGAI CT et à la VGAI MT. Mais, des traces résiduelles de benzène peuvent être détectées de manière significative sur ce support malgré le conditionnement. Ce qui conduit à une limite de quantification trop élevée pour une comparaison à la VGAI LT1. Il en est de même pour une comparaison aux VGAI LT2 et VGAI LT3.

L'utilisation d'un support Carbopack B permet de couvrir 0,5 à 25  $\mu\text{g.m}^{-3}$  avec un prélèvement de 10 L sur 24 heures avec un débit de 7 mL.min<sup>-1</sup> sur la base de la norme NF EN 14662-1. Celle-ci indique un domaine d'application jusqu'à 50  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , mais l'absence de données de validation supérieures à 25  $\mu\text{g.m}^{-3}$  ne permet pas de consolider ce domaine. Cette gamme de 0,5 à 25  $\mu\text{g.m}^{-3}$  permet de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI LT1, mais elle n'est pas suffisante pour couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI CT ou la VGAI MT. Une diminution du volume à 4 ou 6 L permettrait de modifier le domaine de concentration respectivement à 1,3 – 63  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et 0,8 – 42  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ,

suffisant pour couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI CT d'une part et la VGAI MT d'autre part. Mais cela conduirait à utiliser des débits inférieurs à  $5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  qui ne sont pas recommandés sur des durées aussi longues que 24 heures.

Le domaine couvert par l'utilisation d'un tube Carbopack X (500 mg) va de 0,1 (LQ) à  $11 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  avec un prélèvement de 100 L sur une durée de 7 jours à l'aide d'un débit de  $10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . Ce domaine de concentration ne permet pas la comparaison avec les VGAI CT, VGAI MT, VGAI LT1, VGAI LT2 et VGAI LT3. Il est nécessaire d'adapter la durée, le volume et le débit pour obtenir les domaines de mesures suivants :

- Domaine de 0,7 (LQ) à  $77 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en ramenant la durée à 24 heures avec un volume de prélèvement de 14,4 L en conservant un débit de  $10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . Ce domaine permet de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI CT en répétant 7 fois la mesure ;
- Domaine de 0,5 (LQ) à  $51 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en ramenant la durée à 24 heures avec un volume de prélèvement de 21,6 L en portant le débit à  $15 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . Ce domaine permet de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI MT en répétant 7 fois la mesure ;
- Domaine de 0,2 (LQ) à  $22 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en conservant la durée de 7 jours, mais en diminuant le volume de prélèvement à 50 L avec un débit plus faible de  $5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . Ce domaine permet de couvrir 0,1 à 2 fois les VGAI LT1 et VGAI LT2.

Au regard du volume de claquage du tube Carbopack X, il n'est pas possible d'augmenter le volume de prélèvement au-delà de 100 L en vue d'atteindre le dixième de la VGAI LT3. La comparaison avec la VGAI LT3 n'est pas possible avec ce support.

**En conclusion, la méthode D permet de couvrir les différents domaines de concentration correspondant à 0,1 à 2 fois la VGAI LT2 ( $0,6$  à  $12 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ), 0,1 à 2 fois la VGAI LT1 ( $1$  à  $20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ), 0,1 à 2 fois la VGAI MT ( $2$  à  $40 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) et 0,1 à 2 fois la VGAI CT ( $3$  à  $60 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) en utilisant différents supports avec des conditions de prélèvement adaptées.**

**La méthode D ne permet pas de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI LT3 ( $0,06$  à  $1,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).**

**Pour la comparaison aux VGAI LT1 et VGAI LT2, l'utilisation de deux supports de prélèvement est possible dans les conditions suivantes :**

- Un prélèvement d'une durée de 7 jours sur tube Carbopack X (500 mg) avec un débit de  $5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour un volume de prélèvement total de 50 L ;
- Un prélèvement sur 24 heures (répété 7 fois) sur tube Carbopack B (300 mg) avec un débit de  $7 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour un volume de prélèvement de 10 L.

**Pour la comparaison à la VGAI MT, l'utilisation de deux supports de prélèvement est possible dans les conditions suivantes :**

- Un prélèvement sur 24 heures (répété 7 fois) sur tube Carbopack X (500 mg) avec un débit de  $15 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour un volume de prélèvement de 21,6 L ;
- Un prélèvement sur 24 heures (répété 7 fois) sur tube Chromosorb 106 (300 mg) avec un débit de  $19,4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour un volume de prélèvement de 28 L ;

**Pour la comparaison à la VGAI CT, l'utilisation de deux supports de prélèvement est possible dans les conditions suivantes :**

- Un prélèvement sur 24 heures (répété 7 fois) sur tube Carbopack X (500 mg) avec un débit de  $10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour un volume de prélèvement de 14,4 L ;
- Un prélèvement sur 24 heures (répété 7 fois) sur tube Chromosorb 106 (300 mg) avec un débit de  $19,4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  pour un volume de prélèvement de 28 L.

Les différents critères de validation sont bien renseignés pour la majorité des protocoles et satisfont aux exigences. Les données de volume de claquage limitent l'emploi de certains supports proposés dans les protocoles ne permettant pas un prélèvement sur une durée d'au moins 24 heures à un débit supérieur ou égale à  $5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . La norme air ambiant NF EN 14662-1 avec des données complémentaires du LCSQA propose l'utilisation du support Carbopack X sur une durée de 7 jours adaptée à l'évaluation de la plupart des VGAI. Mais, les données de validation sont manquantes pour des concentrations élevées en benzène, ce qui oblige à adapter les conditions de prélèvements proposées. Les incertitudes de mesure sont bien renseignées en particulier pour les supports carbopack B et X. Le support chromosorb 106 peut être également recommandé, bien que les quantités résiduelles de benzène parfois élevées après conditionnement imposent de maintenir une vigilance.

L'ensemble de ces éléments conduisent à classer cette méthode en catégorie 1B pour la comparaison aux VGAI LT2 de  $6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , VGAI LT1 de  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , VGAI MT de  $20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et VGAI CT de  $30 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  sur la base de l'utilisation des supports recommandés aux conditions de prélèvement citées ci-dessus.

La méthode est classée en catégorie 3 pour la comparaison à la VGAI LT3 de  $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .



### 5.2.5 Méthode E : Prélèvement passif sur tube adsorbant, désorption thermique, analyse par GC/MS ou GC/FID

La méthode E est décrite par 6 protocoles mettant en œuvre un prélèvement par diffusion du benzène présent dans l'air vers un tube ou un badge adsorbant. Le benzène piégé sur l'adsorbant est récupéré par désorption thermique et analysé par chromatographique en phase gazeuse et une détection par ionisation de flamme (FID) ou par spectrométrie de masse (MS). Le protocole DFG solvant mixture 5 (2005) repose sur l'utilisation d'un tube diffusif axial de type Perkin Elmer rempli de Tenax TA ou de Chromosorb 106. Il ne dispose d'aucune donnée de validation pour le benzène.

Trois normes d'air intérieur ou lieux de travail présentent quelques données de validation pour le prélèvement du benzène sur supports diffusifs Tenax TA ou Chromosorb 106 : NF EN ISO 16017-2 (2003), MDHS 80 (1995) et MDHS 104/2 (2016). Le domaine de validation reste toutefois générique aux COV en général sans mention particulière au benzène.

Les protocoles INSST MTA/MA-066/A19 (2019) et NF EN 14662-4 (2005) présentent des données de validation pour le benzène plus complètes. La norme air ambiant NF EN 14662-4 (2005) est complétée en particulier par différents travaux menés par le LCSQA.

L'évaluation de la méthode repose essentiellement sur ces deux derniers protocoles avec des données de validation du benzène disponibles.

Les supports adsorbants préconisés pour la mesure du benzène varient selon le protocole (Tableau 40).

**Tableau 40: Préleveurs diffusifs préconisés par les protocoles de la méthode E**

Protocole	Support*	Débit d'échantillonnage (mL/min)
NF EN ISO 16017-2 (2003) MDHS 80 (1995) MDHS 104/2 (2016) NF EN 14662-4 (2005) Complétés par données du Diffusive Monitor #12	Tenax TA	0,41 mL.min <sup>-1</sup> (Tenax TA, A) pour 8 h 0,46 mL.min <sup>-1</sup> (Tenax TA) pour 1 semaine 0,32 ± 0,01 mL.min <sup>-1</sup> (Tenax TA) pour 2 semaines 0,22 ± 0,03 mL.min <sup>-1</sup> (Tenax TA) pour 4 semaines
	Chromosorb 106	0,54 mL.min <sup>-1</sup> (8 heures d'exposition) 0,48 ± 0,03 mL.min <sup>-1</sup> (1 semaine) 0,47 ± 0,06 mL.min <sup>-1</sup> (2 semaines) 0,40 ± 0,08 mL.min <sup>-1</sup> (4 semaines)
	Carbograph 1 ou Carbopack B	0,67 ± 0,06 mL.min <sup>-1</sup> (1 semaine) 0,63 ± 0,06 mL.min <sup>-1</sup> (2 semaines) 0,58 ± 0,05 mL.min <sup>-1</sup> (4 semaines)
	Autres adsorbants	0,42 mL.min <sup>-1</sup> (Porapak Q, A) – 8 heures 0,57 mL.min <sup>-1</sup> (Tenax GR, B) – 8 heures 0,38 mL.min <sup>-1</sup> (XAD-4) – 1 semaine
MTA/MA – 066/A19 (2019)	Tenax TA	0,499 mL.min <sup>-1</sup> (30 min à 6 heures)
NF EN 14662-4 (2005) Données LCSQA	Carbopack X	0,62 ± 0,06 mL.min <sup>-1</sup> (2 semaines)
	Radiello 145 avec Carbograph 4 (radial)	27,9 ± 2,4 mL.min <sup>-1</sup> (1 semaine)
*A l'exception du Radiello 145 qui est un dispositif d'exposition radiale, le support de l'adsorbant utilisé est un tube en acier inoxydable de type Perkin Elmer (PE) pour la thermodésorption, muni généralement d'une grille de diffusion en entrée et d'un bouchon Swagelock en sortie.		

Validation et tests de stabilité des débits d'échantillonnage :

Les données de validation et de tests de stabilité du débit d'échantillonnage sont disponibles pour les protocoles suivants :

- **MTA/MA - 066/A19 (2019)** : Le débit d'échantillonnage du benzène sur tube Tenax TA axial avec grille de diffusion a été validé en atmosphère réelle à  $3200 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène  $20^\circ\text{C}$  et 50 % HR sur une durée d'exposition de 4 heures. Le débit moyen était de  $0,499 \text{ mL.min}^{-1}$  (CV = 5,08 %, n = 6). Le protocole a également testé la stabilité du débit en faisant varier la durée d'exposition entre 30 min et 6 heures ou encore la concentration en benzène (250 et  $1620 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). La stabilité du débit a été déterminée en calculant un taux de récupération R par rapport au débit d'échantillonnage moyen validée initialement.
  - Influence de la durée d'exposition à  $C = 2980\text{-}3200 \mu\text{g.m}^{-3}$  ( $20^\circ\text{C}$ , 50% HR)
    - 30 min - R = 106,67% (CV = 4,06%, n = 6)
    - 4 h - R = 100% (CV = 5,08%, n = 6)
    - 6 h - R = 96,59% (CV = 3,05%, n = 6)
  - Influence de la  $C^\circ$  d'exposition pour 4 h à  $20^\circ\text{C}$  et 50% HR
    - $250 \mu\text{g.m}^{-3}$  - R = 127,91% (CV = 3,23%, n = 6)
    - $1620 \mu\text{g.m}^{-3}$  - R = 94,96% (CV = 1,59 %, n = 6)
- **NF EN 16017-2 (2003)** : les débits d'échantillonnages renseignés dans cette norme ont fait l'objet de plusieurs tests de comparaison en laboratoires et sur sites. Les études sources sont citées mais elles ne sont toutefois pas toujours disponibles pour fournir les conditions des tests.
  - Parmi ces tests, une comparaison indicative a été menée sur 12 sites au Royaume-Uni avec le réseau de surveillance de l'air ambiant, en incluant 2 tubes Chromosorb 106 et 2 tubes Carbopack B à chaque fois. L'écart relatif moyen était de -14,8% (-61% à +104% selon les sites), pour une concentration en benzène comprise entre 0,9 et  $9,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ . La durée d'exposition des tubes n'est pas précisée.
  - Une comparaison menée sur une année sur un site au Royaume-Uni avec un analyseur fixe (concentration en benzène variant de  $< 1$  à  $2,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) et sur des tubes Chromosorb 106 et Carbopack B a montré un écart relatif de -9,7 % sur la moyenne annuelle de  $1,95 \mu\text{g.m}^{-3}$ .
  - Martin et al. (2003) ont déterminé le débit d'échantillonnage du benzène sur PE Chromosorb 106 pour une exposition de 2 semaines en exposant les supports dans une enceinte avec une atmosphère chargée à une concentration comprise entre 5 et  $18 \mu\text{g.m}^{-3}$ , pour une température variant de  $10$  à  $32^\circ\text{C}$  à 45 – 50 % d'humidité relative et une vitesse d'air constante de  $0,5 \text{ m.s}^{-1}$  (3 conditions de tests différentes). Un débit de  $0,44 \pm 0,10 \text{ mL.min}^{-1}$  a été observé à  $10$  et  $20^\circ\text{C}$  conforme aux données de la norme. Un débit plus faible de  $0,27 \pm 0,06 \text{ mL.min}^{-1}$  a été observé pour une température plus élevée de  $32^\circ\text{C}$ .
  - Le LCSQA (2003) a déterminé un débit expérimental en laboratoire pour le support PE Carbopack B à une concentration de  $5 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène en mélange avec toluène et xylènes,  $20^\circ\text{C}$ , 50 % d'humidité relative et une vitesse d'air de  $1 \text{ m.s}^{-1}$  pour des durées d'exposition de 3, 5 et 14 jours. Le débit d'échantillonnage était respectivement de 0,66, 0,61 et  $0,56 \text{ mL.min}^{-1}$ , valeurs proches de celles de la norme.
  - La durée d'exposition semble affecter le débit d'échantillonnage au regard des valeurs observées dans les différentes études. L'influence de la durée d'exposition est particulièrement notable pour le support PE Tenax TA dont le débit diminue de 52 % pour une durée d'exposition de 4 semaines par rapport à 1 semaine (0,22 contre  $0,46 \text{ mL/min}$ ). Cette diminution du débit est beaucoup plus faible pour un support PE Chromosorb 106 (17 %) ou PE Carbopack B (13 %). Oury et al. (2006) ont également observé une chute de 50 % du débit d'échantillonnage du support PE Tenax TA, mais

pour des durées plus courtes comprises entre 1 et 14 jours d'exposition avec des concentrations de benzène entre 12,5 et 130 ppb (soit 40 à 420  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ). La concentration de benzène n'influence pas le débit d'échantillonnage par contre. A noter que le débit d'échantillonnage de benzène déterminé en laboratoire par les auteurs sur 6 jours ( $0,26 \text{ mL.min}^{-1}$ ) est très inférieur à celui indiqué par la norme sur 1 semaine ( $0,46 \text{ mL.min}^{-1}$ ). Une valeur de débit similaire à celle des auteurs ( $0,27 \pm 0,03 \text{ mL.min}^{-1}$ ) a été déterminée par Walgraeve et al. (2011) à partir d'expositions sur 6 jours en air intérieur pour des concentrations de benzène comprises entre 0,2 et  $1,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

- **NF EN 14662-4 (2005)** : la norme reprend les débits d'échantillonnages renseignés dans la norme NF EN 16017-2 (2003) en rajoutant des données propres au support PE Carbopack X sur 2 semaines d'exposition. Ces dernières proviennent de l'étude de Martin et al. (2003) qui ont déterminé le débit d'échantillonnage du benzène en exposant les supports dans une enceinte avec une atmosphère chargée à une concentration de 0,5 à  $25 \mu\text{g.m}^{-3}$ , pour une température variant de 10 à 32 °C à 45 – 50 % d'humidité relative et une vitesse d'air constante de  $0,5 \text{ m.s}^{-1}$  (6 conditions de tests différentes). Un essai à 20°C et 90 % HR conduit à un débit beaucoup plus faible de  $0,31 \text{ mL.min}^{-1}$ . Aucune autre durée d'exposition n'a été testée par les auteurs. McClenny et al. (2005) ont déterminé un débit d'échantillonnage du benzène sur PE Carbopack X sur 24 heures en enceinte à 22 °C et 75 % HR de  $0,67 \pm 0,11 \text{ mL.min}^{-1}$  pour des concentrations comprises entre 0,5 et  $25 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Cette valeur est assez proche de celle observée par Martin et al. (2003) sur deux semaines.
  
- Des données complémentaires provenant des études LCSQA et de la thèse de Anne Pennequin-Cardinal (2005) sur tube Radiello 145 (radial) contenant du Carbograph 4 sont également disponibles sur la base de la norme NF EN 14662-4 (2005) : le débit expérimental de  $27,9 \text{ mL.min}^{-1}$  a été testé à 20°C, 50% HR,  $0,5 \text{ m.s}^{-1}$ , pour une concentration en benzène de  $5 \mu\text{g.m}^{-3}$  en mélange avec d'autres COV (toluène, éthylbenzène, m/p-xylènes et o-xylène à respectivement 15, 3,5, 7 et  $4 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) - LCSQA (2003).
  - Un autre test a été réalisé en chambre à 30 °C, 80% HR, avec  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène en mélange avec toluène, éthylbenzène et xylènes à des concentrations comprises entre 5 et  $30 \mu\text{g.m}^{-3}$  sur 7 jours (2 essais x 7 cartouches). Le débit expérimental variait entre 24,9 et  $25,6 \text{ mL.min}^{-1}$  (CV= 4%-7%) - LCSQA (2006).
  - Un dernier test réalisé en chambre à 10 °C, 20% HR, pour une concentration de benzène de 1-3  $\mu\text{g.m}^{-3}$  en mélange avec toluène, éthylbenzène et xylènes entre 1 et  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  sur 7 jours (2 essais x 7 cartouches). Le débit expérimental était de 32 -  $34,6 \text{ mL.min}^{-1}$  (CV= 2% - 4%) - LCSQA (2006).
  - Le débit est stable sur moins de 7 jours, mais diminue selon le niveau de concentration entre 7 et 14 jours (-13% @  $5 \mu\text{g.m}^{-3}$ , -31% @  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). Sur 14 jours, le débit expérimental est de  $24,9 \pm 2,0 \text{ mL.min}^{-1}$  @  $2 \mu\text{g.m}^{-3}$  (20 °C, 50 % HR,  $0,5 \text{ m.s}^{-1}$ ) – Pennequin-Cardinal (2005).
  - Le LCSQA recommande finalement l'utilisation d'un débit d'échantillonnage modélisé simplifié tenant compte de l'effet de la température  $D = 31,4 - 0,18 \cdot T(^{\circ}\text{C})$  en  $\text{mL.min}^{-1}$  sur 7 jours (LCSQA, 2009) pour une gamme de concentration allant jusqu'à  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ .
  - Une seule détermination expérimentale du débit d'échantillonnage a été réalisée pour une concentration de benzène plus élevée de  $27 \mu\text{g.m}^{-3}$  en mélange avec toluène, éthylbenzène et xylènes en conditions extrêmes à 30 °C et 80 % HR à  $0,5 \text{ m/s}$ . Un débit plus faible de  $18,9 \pm 1,9 \text{ mL.min}^{-1}$  a été observé.

- Des tests conduits sur tube radial contenant du Carbopack X conduisent à des valeurs de débit voisins de celles du Carbograph 4 (LCSQA, 2006).
- La Fondazione Salvatore Maugeri (2000), concepteur du préleveur radial Radiello, a déterminé les débits d'échantillonnage du benzène sur support Radiello 145 avec Carbograph 4 à deux niveaux de concentrations élevées ( $12 - 15 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) et ( $55 - 68 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) sur des durées d'exposition variant de 1 à 7 jours à  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , 53 % HR et  $0,45 \text{ m.s}^{-1}$ . Le débit reste stable jusqu'à 7 jours pour une concentration en benzène de  $12 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Par contre, une décroissance très nette est observée dès 2 jours d'exposition pour une concentration supérieure à  $50 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

**Tableau 41: Débits d'échantillonnage du benzène sur support Radiello 145 Carbograph 4 à  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  (FSM, 2000)**

Concentration ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )	Durée d'exposition (jour)	Débit ( $\text{mL.min}^{-1}$ )
15.3	1.0	$27,6 \pm 1,1$
12.4	3.7	$27,4 \pm 1,1$
12.3	5.5	$28,9 \pm 1,2$
12.2	6.8	$29,0 \pm 1,3$
67.6	1.2	$28,3 \pm 0,9$
55.1	2.0	$25,9 \pm 0,6$
59.4	4.8	$20,8 \pm 0,6$
55.7	6.7	$14,8 \pm 0,8$

- Une décroissance similaire du débit est observée dès  $40 \mu\text{g.m}^{-3}$  par Oury et al. (2006) sur support Radiello 145 Carbograph 4. Le débit varie de  $32,4 \text{ mL.min}^{-1}$  (1 jour) à  $24,4 \text{ mL.min}^{-1}$  (6 jours) puis à  $16,7 \text{ mL.min}^{-1}$  sur 14 jours.

**En synthèse, les supports pour lesquels un débit d'échantillonnage a été validé expérimentalement sont PE Tenax TA, PE Chromosorb 106, PE Carbopack B, PE Carbopack X et Radiello 145 Carbograph 4. Le débit du support PE Tenax TA varie selon les sources et selon la durée d'exposition. Le débit du Radiello 145 Carbograph 4 varie également selon la durée d'exposition pour une concentration de benzène supérieure à  $15 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Une durée d'exposition de 7 jours est recommandée avec ce support en utilisant un débit modélisé tenant compte de l'effet de la température. Le support PE Carbopack X dispose de données de débit pour 24 heures ou 2 semaines d'exposition mais pas pour une semaine d'exposition. La variation entre les deux durées d'exposition étant faibles, une valeur de débit sur 1 semaine proche de celle mesurée sur 2 semaines est attendue.**

#### Rétrodiffusion :

L'influence de la rétrodiffusion est évoquée dans seulement 3 protocoles INSST MTA/MA-066/A19, MDHS 80 et NF EN 14662-4 (2005). Des données complémentaires de rétrodiffusion sont par contre également disponibles dans les études du LCSQA et la thèse d'Anne Pennequin-Cardinal (2005) pour le Radiello 145 Carbograph 4, dans Oury et al. (2006) pour

le PE Tenax TA et le Radiello 145 Carbograph 4, et dans McClenny *et al.* (2005) et Martin *et al.* (2010) pour le Carbopack X :

- INSST MTA/MA-066/A19 : Le protocole ne renseigne pas la rétrodiffusion mais intègre un biais associé à la rétrodiffusion (tolérance max de 10%) dans le calcul d'incertitude (qui monte à 32%) pour une durée d'exposition recommandée de 4 h sur tube Tenax TA. Ce biais est déterminé pour une durée d'exposition de 4 heures. La rétrodiffusion n'est par contre pas renseignée dans le protocole pour une durée de 24 heures ou 7 jours nécessaires à la comparaison des VGAI. Celle-ci est disponible dans l'étude de Oury *et al.* (2006) qui montre des pertes en benzène de 26 % et 34 % après respectivement 3 et 6 jours d'exposition en air zéro qui suivent une exposition initiale chargée à  $40 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène. Des pertes similaires sont observées pour des concentrations supérieures.
- MDHS 80 : le protocole mentionne l'absence d'effet significatif d'une exposition alternée entre ambiance chargée en benzène et air zéro sur 16 heures sans précisions des COV concernés ni des supports. Le protocole recommande une durée d'exposition de 8 h bien inférieure aux 24 heures ou 7 jours nécessaires à la comparaison des VGAI. En conséquence, cette donnée ne permet pas d'exclure une possible influence de la rétrodiffusion sur ces durées d'exposition plus longues.
- Dans le cadre du protocole NF EN 14662-4 (2005), le LCSQA a mené des essais sur le support Radiello 145 (Carbograph 4) en procédant à une exposition alternée toutes les 12 h à une atmosphère chargée à 10 puis  $0 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène (en mélange avec toluène, éthylbenzène et xylènes) durant 7 jours (débit mesuré en exposition alternée de  $28,6 \pm 1,1 \text{ mL.min}^{-1}$ ) et comparée à une exposition constante à  $5 \mu\text{g.m}^{-3}$  (débit mesuré à  $27,9 \pm 2,4 \text{ mL.min}^{-1}$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre l'exposition alternée et l'exposition constante (Pennequin-Cardinal, 2005).
- Oury *et al.* (2006) ont par contre montré une rétrodiffusion du benzène en enceinte au niveau des supports Radiello 145 Carbograph 4 lors d'une exposition sur 3 jours à une concentration de  $40 \mu\text{g.m}^{-3}$  ou plus suivie d'une période d'exposition sans benzène de 1 à 18 jours. La perte observée était de 32,5 % ou de 37,5 % pour une exposition initiale à  $40 \mu\text{g.m}^{-3}$  après respectivement 3 et 6 jours sans benzène. Ces essais montrent que le support Radiello 145 Carbograph 4 n'est pas adapté à la mesure de fortes concentrations de benzène. Mais au regard des données du LCSQA, le support Radiello 145 Carbograph 4 peut être utilisé pour mesurer des concentrations plus faibles de benzène jusqu'à  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  sur une semaine.
- Pour le support PE Carbopack X, la rétrodiffusion a été vérifiée pour une durée d'exposition de 24 heures par McClenny *et al.* (2005) selon deux configurations : une exposition de 12 h à  $13 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène (en mélange avec 40 autres COV) suivie d'une exposition de 12 heures en air zéro et une exposition d'une heure à  $130 \mu\text{g.m}^{-3}$  (en mélange) suivie d'une exposition de 23 heures en air zéro. Dans les deux configurations réalisées à 22 °C et 75 % HR, la variation en masse du benzène était inférieure à 10 % indiquant l'absence de rétrodiffusion dans ces conditions.
- Martin *et al.* (2010) ont vérifié l'influence de la rétrodiffusion du benzène sur les supports PE Carbopack X (300 mg) et PE Carbopack B (400 mg) sur une durée de 2 semaines. Six supports ont été dopés avec 100 à 200 ng de benzène (soit entre 8 et  $16 \mu\text{g.m}^{-3}$  sur 14 jours, en mélange avec 7 autres COV) avant d'être exposés durant 14 jours en enceinte avec de l'air propre. La perte en benzène était inférieure à 5 % sur le tube PE Carbopack X et de l'ordre de 15 % sur le tube PE Carbopack B. Comparativement, la perte observée était de l'ordre de 60 % sur support PE Tenax TA. La rétrodiffusion du benzène apparaît ainsi négligeable sur le tube PE Carbopack X et faible pour le tube PE Carbopack B.

Sur l'ensemble des protocoles et des supports présentés, l'influence de la rétrodiffusion sur la mesure du benzène n'a été vérifiée que pour les supports Radiello 145 (Carbograph 4), PE Carbopack X, PE Carbopack B et PE Tenax TA. Pour ce dernier support, une rétrodiffusion marquée du benzène est observée. Pour le support Radiello 145, les résultats sont plus contrastés mais tendent à montrer l'absence d'un effet significatif de la rétrodiffusion pour des niveaux de concentration ne dépassant pas  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . La rétrodiffusion est négligeable pour le tube PE Carbopack X (et dans une moindre mesure pour le tube PE Carbopack B).

#### Limite de quantification :

Les limites de détection (LD) et de quantification (LQ) du benzène pour les différents supports usuellement utilisés sont présentées au Tableau 42. La plupart des LD sont déterminées à partir du niveau moyen de contamination des blancs. Pour le support PE Tenax TA, la seule donnée disponible est celle du protocole espagnol MTA/MA - 066/A19 (2019) qui présente un domaine d'application pour des concentrations de benzène très élevées. Martin et al. (2010) indiquent un niveau de blanc moyen de l'ordre de 0,5 ng de benzène sur 6 tubes PE Tenax TA sans fournir l'écart-type permettant d'en déduire une LD.

Pour le support Radiello 145 (Carbograph 4), la LD indiquée par le LCSQA pour une exposition de 7 jours est de  $0,03 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Au regard de la contamination des blancs ( $5,2 \pm 2,5 \text{ ng}$ ), la LD qui en découlerait serait plutôt de l'ordre de  $0,05 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Deux études de l'OQAI permettent également de déduire une LD et LQ propres à ce support. La première de 2007 est la campagne nationale de QAI dans les logements. Les LD et LQ sont relativement élevés du fait de l'intervention de deux laboratoires différents dans les analyses et des protocoles de nettoyage des tubes après prélèvement variables. La seconde de 2014 est la campagne relative aux bâtiments performants en énergie pour laquelle les LD et LQ sont plus proches de celles fournies par le LCSQA.

La norme NF EN 16017-2 (2003) indique des niveaux de contamination de l'ordre de 5,6 ng de benzène sur des tubes blancs de PE Carbopack B conduisant à une LD de 14 ng, alors qu'au contraire le document FD-X43-070-3 (2008) montre des niveaux nettement plus faibles autour de 0,13 ng et donc une LD de 0,3 ng par tube.

Pour ce qui concerne le support PE Carbopack X, les LD et LQ ont été estimées à partir des niveaux de blancs mentionnés par McClenny *et al.* (2005) pour des expositions de 24 heures et par Martin *et al.* (2003) pour une exposition de 14 jours.

Au regard de ces éléments, seule l'utilisation du support Radiello 145 (Carbograph 4) sur 7 jours, du PE Carbopack B sur 7 jours ou du PE Carbopack X sur 14 jours permettraient d'atteindre le dixième des VGAI CT, VGAI MT ou VGAI-LT.

**Tableau 42 : Limites de détection (LD) et de quantification (LQ) des différents supports selon la durée d'exposition**

Support	Protocoles	LD (ng/tube)	LD ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) à la durée d'exposition	LQ (ng/tube)	LQ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) à la durée d'exposition
PE Tenax TA	MTA/MA - 066/A19 (2019)	3	25 @ 4 h	9	75 @ 4 h

Support	Protocoles	LD (ng/tube)	LD ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) à la durée d'exposition	LQ (ng/tube)	LQ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) à la durée d'exposition
PE Chromosorb 106	NF EN ISO 16017-2 (2003)	17*	3,5 @ 7 j	56**	12 @ 7 j
PE Carbopack B	NF EN ISO 16017-2 (2003)	14*	2,1 @ 7 j	46**	6,8 @ 7 j
PE Carbopack B	FD-X43-070-3 (2008)	0,31*	0,05 @ 7 j	1**	0,15 @ 7 j
Radiello 145 (Carbograph 4)	LCSQA 2004	8,4	0,03 @ 7 j	28**	0,1 @ 7 j
Radiello 145 (Carbograph 4)	OQAI 2007	109*	0,4 @ 7 j	363**	1,3 @ 7 j
Radiello 145 (Carbograph 4)	OQAI 2014	14	0,05 @ 7 j	48	0,2 @ 7 j
PE Carbopack X	McClenny (2003)	2,6*	2,7 @ 24 h	8,7**	9 @ 24 h
PE Carbopack X	Martin (2003)	2,2*	0,2 @ 14 j	7,2**	0,6 @ 14 j
			0,4 @ 7 j***		1,2 @ 7 j***

\* LD estimée à partir du niveau moyen de contamination des blancs de tube ajouté à 3 fois l'écart-type de contamination.

\*\* LQ estimé par  $3,3 \times \text{LD}$

\*\*\* Concentrations calculées sur 7 jours avec le débit déterminé sur 14 jours (débit stable entre 24 h et 14 jours).

#### Domaine de validation :

Les normes NF EN ISO 16017-2 (2003), MDHS 80 (1995) et MDHS 104 méthode 2 (2016) ne fournissent pas de domaine spécifique au benzène mais indiquent un domaine générique à tous les COV quel que soit le support. Aucun domaine de validation spécifique au benzène n'est donc disponible pour le support Chromosorb 106 présentés dans ces normes notamment.

Pour le support Radiello 145, malgré un domaine qui peut s'étendre au-delà de  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , la rétrodiffusion observée à des concentrations élevées contraint une valeur limite maximale du domaine à  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Dans l'étude LCSQA (2008) qui a utilisé le PE Carbopack X sur 7 jours, c'est la valeur du débit d'échantillonnage sur 14 jours qui a été prise en compte.

La limite basse du domaine de validation pour le support PE Carbopack B est inférieure à la LQ déterminée à partir de la contamination des blancs. La LQ effective associée à ce support pourrait être inférieure à celle issue d'éléments fournies dans la norme.

Protocole	Support	Domaine de validation	Remarques
MTA/MA - 066/A19 (2019)	PE Tenax TA	<b>325 - 6500 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b> (39 - 778 ng/tube @ 4 h)	Domaine de concentrations très élevées
NF EN 14662-4 (2005)	PE Carbopack B	<b>0,5 - 25 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b> (3,2 à 159 ng/tube @ 14 j)	Domaine établi à partir d'essais interlaboratoires sur atmosphère étalon à 21 °C et 50 % HR
LCSQA 2008	PE Carbopack B PE Carbopack X	<b>0,6 - 32 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b> sur 7 jours	Domaine de comparaison avec un analyseur en continu sur site industriel
OQAI 2007	Radiello 145 (Carbograph 4)	<b>1,3 - (22 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>)</b> sur 7 jours <b>(max 10 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> du fait de la rétrodiffusion)</b>	Domaine établi à partir des données d'incertitude de l'étude en air intérieur
LCSQA 2004, 2008B	Radiello 145 (Carbograph 4)	<b>0,5 - 11 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b> sur 7 jours	Plusieurs campagnes de comparaison sur sites air ambiant

Au regard de ces domaines de validation, seule l'utilisation d'un support PE Carbopack X ou PE Carbopack B sur 7 jours permettrait d'atteindre 0,1 à 2 fois la VGAI LT1 ou la VGAI LT2. Il en est de même pour le PE Carbopack B sur une durée de 14 jours. La faible performance du Radiello 145 concernant la rétrodiffusion à des concentrations de benzène supérieures à 10 ne permet pas la comparaison aux VGAI LT1 et VGAI LT2.

Aucun support ne permet d'atteindre 0,1 à 2 fois la VGAI MT, la VGAI CT ou la VGAI LT3.

#### Efficacité de désorption et taux de récupération :

Les efficacités de désorption disponibles pour les différents protocoles sont rassemblées dans le tableau ci-après. Le support PE Tenax TA n'est pas représenté. Le protocole MTA/MA - 066/A19 (2019) qui utilise ce support n'a pas déterminé les efficacités de désorption, mais les intègre directement dans les courbes d'étalonnages.

Protocole	Support	Efficacité de désorption
NF EN 16017-2 (2003) MDHS 104/2 (2016)	PE Chromosorb 106	82,7% (80 ng/tube) 93,1% - 104,8% (200 ng /tube)
NF EN 16017-2 (2003)	PE Carbopack B	100,6% (80 ng/tube) 98,5% - 100,1% (200 ng /tube)
LCSQA (2011)	PE Carbopack B	91,6% - 99,9% (500 ng/tube)
Martin (2003)	PE Carbopack X	100 % (60 ng/tube)
LCSQA (2008)	PE Carbopack X	100 $\pm$ 2,4 % @ 512 ng/tube
LCSQA (2011)	Radiello 145 (Carbograph 4)	99,3 $\pm$ 0,3% (n=7) pour un dopage à 1300 ng/tube (soit 4,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ sur 7 jours) 90,5% - 108,5% @ 500 ng/tube

L'efficacité de désorption est satisfaisante pour l'ensemble des supports dans les gammes de concentration testées.



Linéarité du détecteur :

La linéarité du détecteur a été vérifiée dans les protocoles suivants :

- MTA/MA - 066/A19 (2019) : Linéarité vérifiée entre 29,4 et 1059 ng/tube sur PE Tenax TA ( $R^2 > 0,999$ ) ;
- NF EN 14662-4 (2005) : la norme estime l'impact d'un écart de linéarité à  $\pm 2$  % ;
- LCSQA : la linéarité a été vérifiée notamment entre 169 et 1700 ng ( $R^2 > 0.999$ ) pour le support Radiello 145 (Carbograph) ;
- FD X43-070-3 (2008) : la linéarité a été vérifiée entre 34 et 854 ng ( $R^2 > 0,995$ ) pour le tube PE-Carbopack X. Par ailleurs, l'influence de la linéarité a été estimée à 1,58 % @ 60 ng.

Conservation :

Les essais et conditions de conservation sont renseignés pour les protocoles suivants :

Protocole	Support	Essais de conservation
MTA/MA - 066/A19 (2019)	PE Tenax TA	Stockage maximum 14 jours à T ambiante Taux de récupération sur 15 jours à T ambiante : 103,3% @ 300 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (écart +1,81%) - n = 6 103,6% @ 6370 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (écart +4,21%) - n = 6
NF EN ISO 16017-2 (2003) MDHS 80 (1995) MDHS 104/2 (2016)	PE Tenax TA	98,7% sur Tenax TA (5 mois, 11 $\mu\text{g}$ ) 98,6% sur Tenax TA (11 mois, 11 $\mu\text{g}$ ) 100%-104% sur Tenax TA (14 mois, à 0-4 °C, à T ambiante, et à 40 °C)
NF EN ISO 16017-2 (2003)	PE Chromosorb 106	100% pour Chromosorb 106 (tubes scellés à 25°C pendant 2 semaines - niveau de charge 1 $\mu\text{g}$ )
Martin (2010)	PE Tenax TA PE Carbopack B PE Carbopack X	Taux de récupération voisins de 100 % pour les 3 supports dopés (masse dopée non spécifiée) après 28 jours de stockage (conditions de température non spécifiées)
FD-X43-070-3 (2008)	PE Carbopack B	Des essais de conservation ont été menés sur 32 tubes exposés à 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ sur 7 jours durant 2 mois à 4 °C et à T ambiant sans qu'aucune différence significative n'ait été observée.
LCSQA (2003-2004) FD-X43-070-3 (2008)	Radiello 145 Carbograph 4	Conservation cartouches conditionnées avant exposition au plus 3 mois à T ambiante Conservation APRES expo à T ambiant durant maximum 4 semaines ou jusqu'à 90 jours à 4 °C  Essais de conservation à 28 jours pour 0,44 $\mu\text{g.m}^{-3}$ sur 7 jours (dopage gazeux à 124 ng/tube), n = 7 : 96% à T ambiant (CV = 3,4%) 99,2% à 4 °C (CV = 2,4%) Stockage de 28 jours possible à 4 °C ou T ambiant
OQAI (2007)	Radiello 145 Carbograph 4	Stockage après prélèvement fixé à 15 jours à 4°C, observation d'une baisse de 15% pour un stockage de 4 semaines au lieu de 2, et de 16% pour un stockage de 4 semaines à T ambiante au lieu de 2 semaines à 4 °C.

La durée de conservation varie entre 15 jours et plusieurs selon les études et les supports.

La norme NF EN 16017-2 (2003) précise également que lors du stockage au froid des tubes fermés, les joints peuvent gagner du jeu du fait des différences de contraction thermique ce qui pourrait faciliter leur contamination. Mais, a contrario, la réfrigération limite les réactions croisées entre COV.

### Conditions environnementales :

L'influence des conditions environnementales est renseignée pour les protocoles suivants :

Protocole	Support	Essais de conservation
MTA/MA - 066/A19 (2019)	PE Tenax TA	Débit de diffusion déterminés expérimentalement pour des vitesses de 0,2 à 2 m.s <sup>-1</sup> . L'influence de la vitesse du vent dépend de la géométrie et non de l'analyte. La plage de 0,2 à 2 m.s <sup>-1</sup> est donnée dans la méthode MTA/MA-061/14 (toluène, éthylbenzène, xylène et styrène)  Influence de T @ 4 h et C = 5680 - 6520 µg.m <sup>-3</sup> 105,31% @ 15 °C (CV = 1,92 %, n = 6) 97,32% @ 30 °C(CV = 3,18 %, n = 6)
NF EN ISO 16017-2 (2003)	PE Tenax TA	Baisse légère du débit observé sur Tenax TA pour le benzène de 1,33 ng/ppm/min (20°C) à 1,23 ng/ppm/min (60 °C). Pour un adsorbant plus fort, la masse collectée par diffusion varie avec la racine carrée de T.  Pas d'influence de la pression.  L'humidité relative peut affecter le débit des adsorbants hydrophiles (charbon, tamis moléculaires) et le risque de condensation.  L'effet de la vitesse de vent est variable selon géométrie du capteur. Peu d'effet des vitesses faibles sur les échantillonneurs de type tubes. Fonctionnement normal démontré en environnement intérieur pour vitesses d'air typiques 0,05-0,1 m.s <sup>-1</sup> .
NF EN 14662-4 (2005)	générique	Diminution du débit avec la durée d'exposition, l'humidité relative, la diminution de température, la diminution de la vitesse de l'air
MDHS 80 (1995) MDHS 104/2 (2016)	générique	Prélèvement à réaliser pour HR < 95 % Pas d'effet significatif si la vitesse d'air > 0.01 m.s <sup>-1</sup> Impact léger de la température de l'ordre de 0,2% par °C pour le benzène
Martin (2003)	PE Chromosorb 106	Pas d'effet de la température sur le débit d'échantillonnage entre 10 et 20 °C à 45-50 % HR.  Le débit expérimental déterminé pour des températures de 10 et 20 °C.  Pour une température plus élevée de 32 °C avec 50 % HR, le débit baisse à 0,27 ± 0,06 mL.min <sup>-1</sup> .
Martin (2003)	PE Carboxpack X	Débit expérimental déterminé pour des températures de 10, 20 et 32 °C à 45-50 % HR.  Une humidité relative de 90 % à 20 °C fait chuter le débit à 0,31 ± 0,11 mL.min <sup>-1</sup> sur 14 jours.

Protocole	Support	Essais de conservation
FD-X43-070-3 (2008)	PE Carbopack X	Trois séries de tests ont été réalisés avec $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ de benzène ( $10 \text{ }^\circ\text{C}$ , 20 % HR), $5 \mu\text{g.m}^{-3}$ ( $20 \text{ }^\circ\text{C}$ , 50 % HR) et $25 \mu\text{g.m}^{-3}$ ( $30 \text{ }^\circ\text{C}$ et 80 % HR) avec 5-6 tubes par série. Le débit expérimental sur 14 jours était de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>0,57 \pm 0,04 \text{ mL.min}^{-1}</math> @ <math>2 \mu\text{g.m}^{-3}</math> (<math>10 \text{ }^\circ\text{C}</math>, 20 % HR) ;</li> <li>- <math>0,60 \pm 0,02 \text{ mL.min}^{-1}</math> @ <math>5 \mu\text{g.m}^{-3}</math> (<math>20 \text{ }^\circ\text{C}</math>, 50 % HR) ;</li> <li>- <math>0,84 \pm 0,01 \text{ mL.min}^{-1}</math> @ <math>25 \mu\text{g.m}^{-3}</math> (<math>30 \text{ }^\circ\text{C}</math>, 80 % HR).</li> </ul>
LCSQA (2003-2011)	Radiello 145 Carbograph 4	Entre $10$ et $30 \text{ }^\circ\text{C}$ , le débit diminue de 12%. Débit stable pour une vitesse $> 0,5 \text{ m.s}^{-1}$ Modélisation débit (pour $C < 10 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) sur 7 jours en tenant compte de la température : $D = 31,5 - 0,18T(^\circ\text{C}) - 0,01C$ en $\text{mL.min}^{-1}$ (pour $v = 0,5 \text{ m/s}$ et HR=50%) Modèle simplifié (pour $C < 10 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) sur 7 jours : $D = 31,4 - 0,18T(^\circ\text{C})$  Tests de débit à $10 \text{ }^\circ\text{C}$ , 20% HR et $30^\circ\text{C}$ , 80% HR, Estimation de l'incertitude-type relative associée aux facteurs environnementaux de 10,35 %  Au niveau analytique, en cas de fortes humidités, préférez des colonnes à diamètre interne élevé et/ou augmenter le débit d'inlet split.

L'influence des conditions environnementales est bien documentée dans la plupart des protocoles pour les différents supports disponibles.

#### Sélectivité et interférences :

Au niveau analytique, la chromatographie en phase gazeuse permet d'être sélectif des COV recherchés en particulier le benzène. Les interférences possibles sont liées à la présence d'autres COV coélus avec le même temps de rétention que le benzène, mais des interférents sont identifiables en GC/MS ou en utilisant une deuxième colonne capillaire. Il est également possible d'utiliser un logiciel de déconvolution spectrale pour la résolution ou encore de travailler directement en mode SIM (single ion monitoring) en sélectionnant les ions de quantification et de qualification. Le LCSQA a déterminé un rapport de sélectivité supérieur à 3 avec le COV voisin le plus proche (tétrachlorométhane).

Lors du prélèvement, l'ozone et les oxydes d'azote peuvent dégrader certains adsorbants comme le Tenax TA (NF EN ISO 16017-2).

Pour ce qui concerne plus spécifiquement le support Radiello 145, l'utilisation d'une membrane poreuse usagée au niveau du corps diffusif pourrait conduire à une sous-estimation de la concentration mesurée. Une réutilisation maximale d'une même membrane de 6 fois est tolérée.

Les essais de validation du débit expérimental du support Radiello 145 (Carbograph 4) ont été conduits en présence d'autres COV. Plus précisément, la mesure du débit expérimental d'une atmosphère chargée en benzène à  $5 \mu\text{g.m}^{-3}$  avec 37 autres COV était de  $26,7 \pm 1 \text{ mL.min}^{-1}$

(aucune différence significative avec le débit nominal de 27,9 mL.min<sup>-1</sup>) – données LCSQA et Pennequin-cardinal (2005).

### Incertitudes de mesure :

Les données d'incertitude disponibles sont détaillées par protocole et par support comme suit :

Protocole	Support	Données d'incertitude de mesure
MTA/MA - 066/A19 (2019)	PE Tenax TA	<p>Incertitude élargie (k=2) : 32,42 % (325 - 6500 µg.m<sup>-3</sup>) (temps d'exposition (5,82%), débit de diffusion (2,07%), étalonnage (2%), précision analytique (2,88%), rétrodiffusion (estimée 10%), T (4,61%), HR (8,96%), concentration dans l'air).</p> <p><b>Niveau d'incertitude non conforme à la NF EN 482</b></p>
NF EN ISO 16017-2 (2003)	PE Chromosorb 106 PE Carbopack B PE Tenax TA	<p>Fidélité sur le terrain (mesures air ambiant 12 sites, C = 0,9 - 6,1 µg.m<sup>-3</sup>, 2 Chromosorb 106 + 2 Carbopack B) :</p> <p>CV moyen = 11% (3,1% - 18,9% selon les sites), durée d'exposition non définie.</p> <p>Fidélité terrain (enquête pilote mondiale, 16 sites, 2 Chromosorb 106 + 2 Carbopack B), C = 0,4 à 12,3 µg.m<sup>-3</sup>, durée d'exposition non définie : 15,6% (entre 3,4% et 78,6% selon les sites)</p> <p>Incertitude globale (essais de laboratoires) comprise entre 6 % et 24 % selon COV sur 6 réplicats Tenax TA ou Chromosorb 106, 2 à 4 h d'exposition.</p> <p>Incertitude globale &lt; 30% pour les débits validés au niveau A ou B.</p>
NF EN 14662-4 (2005)	PE Carbopack B	<p>Au vu des exigences de performance sur chacun des termes (débit d'échantillonnage, masse de benzène dans l'échantillon, masse de benzène mesurée, ...) et dans une situation relative aux conditions les plus défavorables, l'incertitude qui résulte de leur respect serait de ± 9,3 % soit une incertitude relative élargie de 18,6 %.</p> <p>Comparaisons interlaboratoires sur tubes diffusifs Carbopack B (300 mg) sur 14 jours</p> <p>Incertitude relative : 3,3 % - 9 % (0,5 à 25 µg.m<sup>-3</sup> atmosphères étalons pour 10 L) soit [3,2 - 159 ng]</p> <p>Incertitude relative : 5,5 % (6 µg.m<sup>-3</sup>, air ambiant + ajout de benzène étalon dans l'air)</p> <p>Incertitude relative : 3,1 % (16 µg.m<sup>-3</sup>, air ambiant + ajout de benzène étalon dans l'air)</p>
LCSQA 2008-2011	PE Carbopack B	<p>Incertitude globale Carbopack B = 16 % - 40 % - pas de détails</p> <p>Essais chambre @ 5 µg.m<sup>-3</sup>, 20 °C, 50% HR, 1 m/s, 7 jours : Ecart relatif = -30% (CV = 23%)</p> <p>Essais terrain @ 0,6 µg.m<sup>-3</sup> - 4 x 7 jours x 6 réplicats : CV = 7% - 10,2% et écart relatif par rapport à une station de mesure = +8,2% à +52%</p>

Protocole	Support	Données d'incertitude de mesure
		<p>Essai terrain @ 2,6 - 7,6 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> – 6 x 7 jours x 6 réplicats CV = 1,2% - 18,7% et écart relatif   station = -15% à +28%</p> <p>Essai terrain @ 32 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> – 2 x 7 jours x 6 réplicats : CV = 7,9% - 9% et écart relatif   station = -7,7% à +8,9%</p>
LCSQA 2008-2011	PE Carbopack X	<p>Essais chambre @ 5 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>, 20 °C, 50% HR, 1 m/s, 7 jours : Ecart relatif = +18% (CV = 7,6 %) pour 7 jours Ecart-relatif = -2,8% (CV = 4,1 %) pour 14 jours</p> <p>Essais terrain @ 0,6 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> - 4 x 7 jours x 6 réplicats : CV = 6,3% - 6,7% et écart relatif par rapport à une station de mesure = +15% à +60%</p> <p>Essai terrain @ 2,6 - 7,6 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> – 6 x 7 jours x 6 réplicats CV = 2,7% - 13,8% et écart relatif   station = -49% à +25%</p> <p>Essai terrain @ 32 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> – 2 x 7 jours x 6 réplicats : CV = 19% - 32% et écart relatif   station = +1,3% à +13%</p> <p>Incertitude élargie (k = 2) = 30,7 % à titre indicatif @ 4,8 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> à 12 °C, avec une forte contribution des conditions environnementales sur le débit d'échantillonnage (FD-X43-070-3, 2008)</p>
LCSQA 2003-2011	Radiello 145 Carbograph 4	<p>Corrélation mesures passives avec analyseur automatique pour C = 0,6 à 4,5 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> en air ambiant sur 3 sites différentes et sur plusieurs mois : pente = 0,94 et <math>R^2 = 0,88</math> (Débits constructeurs 27,8) et pente = 0,97, <math>R^2 = 0,92</math> (débit LCSQA)</p> <p>Répétabilité terrain pour 0,6 – 4,5 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> CV = 6,5% (1,6% - 12,8%), n= 22 x 6 cartouches</p> <p>Essais terrain : CV global = 5% (3,1% - 7,5%) @ 0,9-11 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math> pour 7 x 6 cartouches (LCSQA 2008) Ecart relatif de +4% à +40% pour 3,5 à 10,9 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> (par rapport à un analyseur), écart plus élevé de +81% à +123% pour 0,83-0,85 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></p> <p>Essais chambre @ 5 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>, 20 °C, 50% HR, 1 m/s, 7 jours Ecart relatif = -4% (débits FSM) ou -8% (débits modélisés LCSQA) CV = 5,2% - 5,4%</p> <p>Incertitude globale = 33% (0,6 – 4,5 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math>) – LCSQA 2004 Incertitude &lt; 30 % pour C &gt; 4 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> (LCSQA 2008) Incertitude-type relative du débit lié aux facteurs environnementaux et à la répétabilité = 10,35 % sur 7 jours @ 5 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> (LCSQA 2006) Incertitude globale = 25% (LCSQA 2011) – pas de détails Incertitude élargie (k = 2) = 22 % @ 5 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math> sur 7 jours pour le débit constant de 27,9 <math>\text{mL.min}^{-1}</math> (LCSQA, 2008 – surveillance ERP, Plaisance 2008), l'incertitude est de 16% avec le débit modélisé.</p>

Protocole	Support	Données d'incertitude de mesure
		Incertitude élargie ( $k = 2$ ) = 19,08 % @ 4,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ sur 7 jours avec le débit modélisé à 12 °C (FD-X43-70-3, 2008)
OQAI (2007)	Radiello 145 Carbograph 4	CV terrain ( $n = 6$ cartouches x 2 labos) pour $C = 0,7$ à $5,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ : 2,3% à 15,9%, Bonne adéquation entre les 2 labos (pente = 0,97, $R^2 = 0,89$ ), écarts relatifs entre les 2 labos compris entre -48% et +28%.  Incertitude élargie estimée entre 16% et 25% pour $5,3 \mu\text{g.m}^{-3}$ sur 7 jours  Incertitude globale calculée : 34% @ $1,1 \mu\text{g.m}^{-3}$ 21% - 25% entre 2,1 et $22 \mu\text{g.m}^{-3}$

Les données d'incertitude sont relativement fournies pour le support Radiello 145 et dans une moindre mesure pour le support PE Carbopack B ou Carbopack X. Ce dernier tout comme le support PE Carbopack B peut présenter des écarts importants sur le terrain avec les stations de mesure de référence en particulier pour les concentrations de benzène inférieures à  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ . A ces faibles concentrations, le support Radiello 145 présentent également des écarts importants. Cela se traduit pour ces supports par des incertitudes globales élargies parfois supérieures à 30 % selon les sources pour des concentrations de benzène inférieures à  $5 \mu\text{g.m}^{-3}$ , ce qui resterait acceptable au regard de la NF EN 482 dans le domaine 0,1 à 0,5 fois la VGAI LT1.

#### Domaine de mesure accessible :

Le domaine de validation et les données de rétrodiffusion sont disponibles pour les supports PE Carbopack B, PE Carbopack X et Radiello 145 (Carbograph 4). Pour le support PE Tenax TA, les données fournies par le protocole MTA/MA-066/A19 n'ont été validées que sur une durée de 4 heures conduisant à une LQ de  $75 \mu\text{g.m}^{-3}$  supérieure à 2 fois les valeurs de toutes les VGAI du benzène.

Le domaine de mesure accessible est défini en partie basse par la LQ et en partie haute par la concentration la plus élevée validée lors d'essais d'intercomparaison pour le calcul d'incertitude ou par les données de rétrodiffusion dans le cas du support Radiello 145 (Carbograph 4).

Ainsi, pour le support Radiello 145 (Carbograph 4) avec une durée d'exposition de 7 jours, le domaine de mesure accessible va de  $0,2 \mu\text{g.m}^{-3}$  (LQ observée sur la campagne OQAI en 2014) à une limite de  $10-11 \mu\text{g.m}^{-3}$  correspondant à la valeur de concentration pour laquelle aucune rétrodiffusion n'a été observée. Une rétrodiffusion a bien été observée à  $40 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène. Entre  $10$  et  $40 \mu\text{g.m}^{-3}$ , il est difficile d'établir un seuil en dessous duquel, la rétrodiffusion devient négligeable. Et ce, même si des mesures ont été réalisées sur le terrain à des niveaux allant jusqu'à  $22 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Dans ces conditions, l'emploi du support Radiello 145 (Carbograph) ne permet pas de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI CT, la VGAI MT ou même les VGAI LT1 et VGAI LT2. Par ailleurs, la LQ est trop élevée pour pouvoir couvrir le dixième de la VGAI LT3 ( $0,06 \mu\text{g.m}^{-3}$ ).

Le support PE Carbopack B présente un domaine de mesure accessible qui s'étend de  $0,15 \mu\text{g.m}^{-3}$  (en considérant la LQ la plus basse du fascicule FD-X43-070-3) jusqu'à  $32 \mu\text{g.m}^{-3}$  (données de comparaison sur le terrain avec un analyseur automatique) pour une durée d'exposition de 7 jours. Ce même support a également été utilisé sur 14 jours avec un domaine

qui s'étend alors de  $0,075 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (LQ basse transposée à une durée de 14 jours au lieu de 7 jours) jusqu'à  $25 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (essais interlaboratoires sur atmosphères étalons). La rétrodiffusion reste faible sur une durée de 14 jours (perte de 15 %). Dans ces conditions, l'utilisation du support PE Carbopack B ne permet pas de couvrir 0,1 à 2 VGAI CT ou la VGAI MT. Par contre, elle permettrait de couvrir 0,1 à 2 fois les VGAI LT1 et VGAI LT2. Même sur 14 jours, la LQ reste supérieure au dixième de la VGAI LT3 ( $0,06 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).

Le support PE Carbopack X a fait l'objet des mêmes comparaisons sur le terrain avec un analyseur en continu que le support PE Carbopack B. Par contre, le niveau de contamination en benzène dans les blancs est plus élevé (Martin, 2003 et McClenny, 2003). Le domaine de mesure accessible irait de  $1,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  jusqu'à  $32 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  sur 7 jours. La rétrodiffusion sur 14 jours est négligeable. Ce support ne permet donc pas de couvrir 0,1 à 2 fois les VGAI CT, VGAI MT, VGAI LT2 et VGAI LT3. Et il permet à peine de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI LT1.

A noter que la mesure du benzène avec le support PE Carbopack B ou PE Carbopack X peut être associée à une incertitude parfois supérieure à 30 % (mais inférieure à 50 %) pour des concentrations inférieures à  $5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (soit  $< 0,5$  VGAI LT1). Ce qui reste encore acceptable au regard de la NF EN 482 pour la comparaison à la VGAI LT1.

**En conclusion, la méthode E permet de couvrir le domaine de concentration correspondant à 0,1 à 2 fois la VGAI LT1 ( $1$  à  $20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) et 0,1 à 2 fois la VGAI LT2 ( $0,6$  à  $12 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) en utilisant le support PE Carbopack B sur une durée d'exposition de 7 jours. Une vigilance particulière doit être portée sur le niveau résiduel de benzène dans les blancs, qui doit être le plus faible possible avec un niveau qui ne doit pas dépasser 2 ng. Aucune rétrodiffusion significative n'a été observée sur ces supports jusqu'à 14 jours.**

**Au regard des données actuellement disponibles dans les différents protocoles de la méthode E, aucun support ne permet de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI MT ( $2$  à  $40 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) ou 0,1 à 2 fois la VGAI CT ( $3$  à  $60 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) du fait de l'absence de données de validation ou d'une limitation liée à des effets de rétrodiffusion observés pour des concentrations de benzène élevées dans le cas du Radiello 145 (Carbograph 4). La méthode ne présente pas non plus de limite de quantification suffisamment basse pour couvrir le dixième de la VGAI LT3 ( $0,06 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).**

**Le support PE Tenax TA montre un débit d'échantillonnage très variable avec la durée d'exposition et une rétrodiffusion marquée. Le support PE Chromosorb 106 ne présente que peu de données de validation et affiche une limite de quantification relativement élevée du fait de niveaux résiduels de benzène dans les blancs significatifs. Ces supports ne sont donc pas adaptés pour la comparaison aux différentes VGAI du benzène.**

**Les différents critères de validation sont bien renseignés pour les supports PE Carbopack B et PE Carbopack X et satisfont aux exigences. Du fait principalement de l'influence des conditions environnementales sur le débit d'échantillonnage, l'incertitude de mesure peut être supérieure à 30 % pour des concentrations inférieures à  $5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (soit  $< 0,5$  VGAI LT1) mais répond aux exigences de la norme NF EN 482. La limite de quantification peut être un peu juste en utilisant le support PE Carbopack X sur 7 jours, ce qui impose de maintenir une vigilance particulière sur les quantités résiduelles de benzène dans les blancs.**

L'ensemble de ces éléments conduisent à classer cette méthode en catégorie 1B pour la comparaison à la VGAI LT1 de  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ , sur la base de l'utilisation du support PE Carbopack B ou dans une moindre mesure le support PE Carbopack X.

La méthode est classée en catégorie 2 pour la comparaison à la VGAI LT2 de  $6 \mu\text{g.m}^{-3}$  sur la base de l'utilisation du support PE Carbopack B avec une vigilance sur l'incertitude aux plus faibles concentrations de benzène.

La méthode E est classée 3 pour la comparaison à la VGAI MT de  $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ , à la VGAI CT de  $30 \mu\text{g.m}^{-3}$  et à la VGAI LT3 de  $0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$  et ce quel que soit le support de prélèvement utilisé.



### 5.2.6 Méthode F : Prélèvement par canister, préconcentration, analyse GC-FID ou GC-MS

Cette méthode est basée sur un échantillonnage de l'air à l'aide d'un canister selon deux modes de prélèvement. En mode passif, l'air est aspiré soit instantanément soit de manière contrôlée au travers d'un régulateur de débit sur une durée couvrant en général de 5 min à 24 heures, dans un canister vide dépressurisé (niveau de vide de 0,98 bar environ). Il est nécessaire de maintenir un léger niveau de vide à la fin du prélèvement pour s'assurer que le débit de prélèvement était bien constant (le débit chute lorsque le vide est inférieur à environ 0,16 bar) et que le prélèvement couvre bien la période d'intégration voulue. Cela résulte en un volume de prélèvement systématiquement inférieur à la capacité du canister selon le niveau de vide résiduel. En mode actif, l'air est aspiré par une pompe dans le canister vide au travers d'un régulateur de débit. Le prélèvement en mode actif peut être réalisé par pressurisation à l'aide d'une pompe supplémentaire permettant de prélever à 1 atm jusqu'à l'intégralité de la capacité du canister ou à une pression plus importante par exemple à 2 atm, ce qui conduit à doubler le volume prélevé selon la capacité du canister de 0,4 à 15 L.

Le mode actif par pressurisation est recommandé pour des prélèvements intégrant de longues périodes. Une mesure séquentielle sur 7 jours est également possible avec un système de régulation de débit très fin. En pratique, cependant, la durée du prélèvement dépasse rarement 24 heures (jusqu'à 48 heures, LCSQA, 2008). L'air prélevé se retrouve dans le canister qui est une enceinte en acier inoxydable électropoli dont la surface intérieure peut être recouverte d'un revêtement Siltek® qui améliore l'inertie au regard des espèces chimiques réactives (canister SilcoCan®). Le canister est ensuite ramené au laboratoire où un aliquote d'air (ou bien l'intégralité du volume) est échantillonné du canister pour être ensuite analysé via une méthode spécifiquement dédiée à la mesure des COV à savoir préconcentration des COV sur un adsorbant maintenu à température subambiante (piège froid) suivie d'une désorption thermique, séparation des COV par chromatographie en phase gazeuse et détection des différentes espèces.

Du fait que la méthode repose sur l'analyse d'une partie de l'échantillon prélevé, les performances associées sont indépendantes de la durée, du débit et du volume de prélèvement. Elles vont dépendre du volume de la prise d'échantillon et des paramètres analytiques. Pour un prélèvement intégré sur 7 jours avec un canister de capacité 6 L, une régulation fine du débit de prélèvement de 0,6 mL.min<sup>-1</sup> est requise en mode actif en maintenant une pression de 1 atm. Pour un prélèvement de 24 h avec un canister de capacité 6 L, le débit nécessaire est de 4,2 mL.min<sup>-1</sup> dans les mêmes conditions. Dans les deux cas, les performances vont dépendre du volume de la prise d'échantillon lors de la préconcentration vers un support adsorbant ou un piège froid d'une chaîne chromatographique.

Cette méthode est décrite dans les protocoles EPA TO-14A (1999), EPA TO-15 (1999) avec quelques données de validation complémentaires dans les études du LCSQA (2004, 2008). Le protocole EPA TO15 se distingue du protocole EPA TO-14A dans le sens où la détection est réalisée de manière spécifique par spectrométrie de masse (notamment en mode SIM qui augmente la sensibilité) tandis que le protocole EPA TO-14A permet l'utilisation de différents types de détecteurs (spectromètre de masse, détecteur à ionisation de flamme, détecteur à capture d'électron). La méthode EPA TO-15 se distingue également par une gestion mieux adaptée de l'humidité dans l'échantillon, importante pour les composés polaires ou hydrosolubles. Cette méthode est appropriée pour la mesure de la plupart des COV dans l'air comportant de 2 à 10 atomes de carbone dans une gamme de concentration adaptée aux

concentrations rencontrées dans l'air ambiant (typiquement moins de 25 ppbv et pour une majorité d'espèces moins de 10 ppbv).

Les protocoles EPA donnent des indications en termes de paramètres analytiques (température de piégeage, température de thermodésorption, colonne chromatographique utilisée, programmation de température de la colonne, condition d'utilisation du détecteur, ...). Des éléments de performances analytiques sont également fournis tels que limite de détection (pour un volume échantillonné compris entre 300 et 500 mL), quelques données de fidélité et de justesse. Les indications concernent l'utilisation d'un canister de 6 L de capacité permettant de prélever jusqu'à 5 L en mode passif.

Les rapports d'études du LCSQA (2004, 2008) décrivent l'usage du canister et permettent surtout de compléter certains éléments de validation qui ne sont pas présents dans les protocoles EPA, concernant notamment la vérification du claquage lors de la reconcentration de l'air échantillonné dans le canister vers un piège froid en carbopack / carbosieve SIII à -30 °C, qui est ensuite thermodésorbé et analysé directement par GC/FID. Un domaine de validation peut être également déduit des essais interlaboratoires conduit sur des canisters contenant de l'air dopé à différentes concentrations de benzène (entre 3 et 16  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Celui-ci toutefois ne permet pas de couvrir 2 fois les VGAI CT, VGAI MT ou VGAI LT1, ni même le dixième des VGAI LT2 et VGAI LT3.

Le LCSQA présente également une limite de quantification plus basse (0,3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) que celle dérivée de la LD indiquée dans le protocole EPA (LQ = 3,1  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). La durée de conservation est fixée à 28 jours, mais aucun essai ne vient confirmer la stabilité de l'échantillon. L'efficacité de récupération n'est également pas renseignée dans les protocoles EPA ou les rapports accessibles du LCSQA. Ces deux critères ne devraient pas représenter de difficultés particulières s'agissant du benzène, substance plutôt peu réactive au regard des interactions avec les parois du canister.

La présence d'humidité peut potentiellement affecter le taux de récupération des COV en général. L'air prélevé par le canister n'est pas exempt d'humidité. Pour l'analyse, l'échantillon doit subir un traitement spécifique en particulier s'il doit être reconcentré dans un piège froid. La gestion de l'humidité au niveau analytique se fait par purge sèche au travers d'un préconcentrateur à plusieurs adsorbants légèrement chauffé (protocole EPA TO-15) ou par passage sur une membrane perméable Nafion® (EPA TO-14, LCSQA 2004). Cette membrane élimine la vapeur d'eau de l'échantillon par perméation avant piégeage et peut interférer sur la mesure des COV les plus polaires.

A l'inverse, une faible humidité de l'air prélevé accentue les pertes aux surfaces du canister. La pressurisation du canister peut également conduire à des phénomènes de condensation aux parois entraînant la perte des composés les plus solubles.

Les interférences mentionnées dans les protocoles sont d'ordre générique à la mesure des COVs et non spécifiques ou pas forcément applicables au benzène, comme la possibilité de pertes par réactions chimiques au sein du canister avec le prélèvement concomitant d'espèces oxydantes comme l'ozone, la possibilité de pertes par hydrolyse ou biodégradation ou la possible formation d'artefacts lors du transfert vers un piège ou un tube adsorbant. Le point sans doute le plus critique reste l'entretien du canister et de toute la chaîne de prélèvement (régulateur de débit, vanne, canne de prélèvement, filtre de particules) entre deux analyses pour éviter toute contamination résiduelle. Le nettoyage nécessite plusieurs cycles de remplissage avec de l'air ou de l'azote ultra pur humidifiée et le canister est éventuellement chauffé lors du processus.

En termes de données d'incertitude, aucune donnée d'incertitude à proprement parlé n'est disponible. Mais, le protocole EPA TO-15 fournit quelques éléments d'incertitudes avec une fidélité entre 4,4 % @ 4,8  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (n = 46) et 12,3 % @ 5,1  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (n = 57) et une justesse moyenne de 10,1 % (n = 3) et de 10,3 % (n = 30) selon les campagnes d'audits de contrôles réalisées. Pour ces dernières, les plages de concentration associée ne sont toutefois pas renseignées. Le LCSQA a mené des essais interlaboratoires avec 4 laboratoires dont un référent sur deux niveaux de concentrations 3,1 – 3,8  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et 16,1 – 16,4  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Le coefficient de variation analytique intralaboratoire était compris entre 0,2 % et 2,5 %. L'écart relatif avec le laboratoire référent variait de -2,9 % à -19 % pour la concentration la plus basse et entre -4 % et -10,5 % pour la concentration la plus élevée.

**Plus encore que le manque de certaines données de validation comme les essais de conservation ou le taux de récupération après collecte dans le canister, reconcentration et analyse, c'est un domaine de validation non adapté, qui conduit à classer cette méthode en catégorie 3 pour la comparaison aux différentes VGAI du benzène.**

### 5.2.7 Méthode G : Analyseur automatique

La méthode de mesure de la concentration en benzène dans l'air par analyseur automatique consiste en un prélèvement automatisé d'un volume d'air sur support adsorbant, désorption thermique directe et injection dans un système de chromatographie en phase gazeuse couplé à un détecteur FID ou PID (photoionisation). Ce processus est répété sous forme de cycles avec un intervalle de 15 min à 1 heure. Le cycle peut être continu ou semi-continu lorsqu'un temps de latence existe entre deux prélèvements successifs. La méthode est surtout utilisée pour mesurer la concentration de benzène dans l'air ambiant.

La méthode est décrite au travers du protocole EPA TO-3 (1984) qui détaille surtout la modification d'une chaîne analytique de laboratoire de type GC/FID ou GC/ECD avec un prélèvement sur piège cryogénique en amont et recollection en tête de colonne. Le processus de prélèvement et d'analyse est automatisé. Et la gestion de la présence d'eau dans l'air prélevé est faite en amont du piège en asséchant l'échantillon à l'aide d'une membrane Nafion®. Le système décrit n'est pas transportable pour permettre une mesure sur site. Le protocole ne présente que très peu de données de validation et relativement anciennes. La norme NF EN 14662-3 (2015) décrit plus en détail les caractéristiques des analyseurs automatiques de benzène, le plus souvent des appareils commerciaux, et fixe les exigences à respecter sur différents critères. Des études complémentaires menées par la LCSQA (2005, 2007) viennent apporter des données de validation complémentaires sur 4 analyseurs commerciaux VOC 71M/FID (Environnement SA, aujourd'hui Envea), VOC 71M/PID (Envea), GC 955/PID (Synspech) et Chromatotec/FID en complément d'une chaîne analytique automatisée de laboratoire ATD/GC/FID (Perkin Elmer) qui sert de référence.

Les analyseurs commerciaux sont transportables sur site. Mais, ils nécessitent systématiquement plusieurs heures voire quelques jours de mise en place en tenant compte du préchauffage et des vérifications préalables nécessaires. Ce délai de préparation en amont sur site est important à prendre en compte pour toute mesure à réaliser en environnement intérieur. Il en va de même pour tout déplacement de l'analyseur, par exemple dans une autre pièce.

Aucun appareil portable n'est décrit dans les protocoles. Des versions plus compactes sont présentes sur le marché, mais ne permettent pas encore une mesure individuelle.

Les analyseurs automatiques peuvent également servir à la mesure d'autres COV, mais ciblent le plus souvent les BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes).

La norme NF EN 14662-3 (2015) décrit 6 modèles d'analyseurs sans indiquer leur dénomination commerciale. Les caractéristiques présentées de ces analyseurs sont décrites dans le Tableau 43. Elles sont très variables d'un analyseur à l'autre tant par la durée du cycle, que la nature du piège adsorbant ou encore le type de détecteur. Ce qui se reflète sur les limites de détection qui restent très basses.

L'utilisation du détecteur PID permet d'éviter l'utilisation d'hydrogène nécessaire au fonctionnement du FID, mais rajoute la nécessité de vérifier la dérive du signal et la linéarité de la réponse. Il est également un peu plus sélectif que le FID mais la dérive est plus importante nécessitant un étalonnage plus fréquent. Sur une utilisation de 7 jours, un étalonnage au démarrage est primordial (en FID ou PID) et un contrôle de la dérive après 2-3 jours de fonctionnement peut s'avérer nécessaire ou a minima après les 7 jours de suivi.

Le FID est un détecteur plus stable avec un spectre d'action plus large et une maintenance plus simple. Il est toutefois plus onéreux et nécessite l'utilisation d'une bouteille d'hydrogène à transporter sur site avec l'analyseur.

L'évaluation de la méthode a été faite sur la base de la norme NF EN 14662-3 (2015) et des études réalisées par le LCSQA en 2005 et 2007.

**Tableau 43 : Caractéristiques types des analyseurs de benzène (NF EN 14662-3, 2015)**

Analyseur	1	2	3	4	5	6
Temps de cycle (min)	15	15-30	15-30	15-30	15	60
Piège adsorbant	Carbotrap / Carbosieve SIII	Tenax GR	Carbotrap / Carbopack	Porapak	Tenax GR	Carbotrap / Carbosieve SIII
Température du piège	Ambiant	40 °C	10 – 35 °C	Ambiant	Ambiant	-30 °C
Volume prélevé	500 mL	300 mL	Jusqu'à 900 / 1800 mL	390 mL	100 mL	800 mL
Gaz vecteur	H <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> ou H <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> ou H <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	He
Température de désorption	330 °C (60 s)	230 °C	340 °C	140 °C (2,5 min)	180 °C (30 s)	320 °C (60 s)
Colonne analytique	BGB-2.5 % phényle (9 m, 0,2 mm id, 1 µm)	CP-Wax52CB (45 m, 0,53 mm, 1 µm)	Type EPA 624 (10 m, 0,22 mm)	CP Wax (25 m, 0,53 mm)	AT-5 (13 m, 0,53 mm, 1,2 µm)	2 colonnes Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> et BP1 (60 m, 0,22 mm)
Conditions analytiques	35 – 180 °C	80 °C	45 – 140 °C	80 °C	45 – 60 °C	48 – 200 °C
Détecteur	FID	FID	PID ou FID	FID	PID 10,6 eV	FID
Borne supérieure (µg.m <sup>-3</sup> )	300	300	200	200	300	300
LD (µg.m <sup>-3</sup> )	0,16	0,36	0,02 ou 0,2	0,22	0,2	< 0,1

Selon les appareils, le débit de prélèvement varie de 20 à 92,5 mL.min<sup>-1</sup> de façon continue ou discontinue.

La mesure en continu introduit également de nouveaux critères qu'il est nécessaire de vérifier :

- **Le taux de couverture temporelle** correspond à la proportion de la durée d'exposition (ici typiquement 7 jours) couverte par des mesures disponibles. Il correspond en général au taux de fonctionnement sans aléas de l'analyseur sur la période considérée. Pour des données horaires, c'est le rapport entre le nombre de mesures horaires disponibles sur les 168 heures de la semaine. La norme NF EN 14662-3 (2015) indique pour l'air ambiant un taux de couverture minimal de 90 % pour un site industriel et de 35 % dans les autres cas. Elle indique également que le taux de saisie des données doit être au moins de 90 %. Celui-ci correspond au taux de données valides sur le temps de fonctionnement de l'appareil hors temps d'étalonnage et maintenance. La

norme fixe aussi un taux de saisie des données de 75 % au regard du temps moyennée (ici 7 jours). En transposant à un environnement intérieur pour un fonctionnement continu sur 7 jours, un minimum de 75 % de données valides est donc attendu. Un fonctionnement en discontinu sur 7 jours conduirait à relever des données sur un minimum d'environ 60 heures (2,5 jours) de la semaine (taux de couverture temporel de 35 %). Pour la comparaison aux VGAI, il est recommandé un fonctionnement en continu sur les 7 jours pour un taux de couverture temporelle supérieur à 90 % avec un taux de saisie de données d'au moins 75 %.

- **La dérive de la réponse** est directement liée à la fréquence des étalonnages de l'appareil. La norme NF EN 14662-3 définit une exigence à court terme ( $\leq 2 \mu\text{g.m}^{-3}$  sur 12 h au point d'échelle, soit 70 % - 80 % de l'étendue de mesure). Cette exigence conduit à procéder à des étalonnages automatiques à intervalles réguliers sur la durée de fonctionnement de l'analyseur. La dérive à long terme est également définie sur la période de fonctionnement hors intervention au niveau du zéro et du point d'échelle. Elle doit être  $\leq 0,5 \mu\text{g.m}^{-3}$  au niveau du zéro et  $\leq 10 \%$  de la valeur maximale de l'étendue de mesure. Sur ce dernier critère, le LCSQA (2015) préconise une dérive  $< 5 \%$  du point d'échelle (entre 16,25 et 65  $\mu\text{g.m}^{-3}$  selon le type de site).
- **L'effet mémoire** caractérise l'influence de la mesure précédente sur la mesure actuelle du fait d'une possible rétention du benzène dans l'instrument. La norme NF EN 14662-3 (2015) fixe une exigence  $\leq 1 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Cet effet mémoire est évalué en procédant successivement à deux mesures d'une concentration élevée suivie d'une mesure en air zéro. Plus que la limite de détection, c'est l'effet mémoire qui va donner la capacité de mesures des faibles concentrations de benzène.
- **La ligne de prélèvement** : le prélèvement d'air est réalisé en général au travers d'une ligne de prélèvement qui doit être la plus courte possible pour assurer un temps de séjour de 6 secondes au maximum. La ligne est directement connectée à l'entrée de prélèvement de l'appareil avec un filtre à particules placé en amont de l'entrée. Le matériau de la ligne doit être inerte vis-à-vis du benzène par exemple de l'acier inoxydable ou du teflon (NF EN 14662-3 ; LCSQA, 2015). Le filtre à particules et la ligne de prélèvement s'ils ne sont pas régulièrement entretenus peuvent entraîner des pertes de benzène par adsorption. Un conditionnement de l'ensemble de la ligne de prélèvement d'au moins 30 min au débit nominal doit être réalisé après la mise en place et après chaque nettoyage de l'analyseur. La perte occasionnée par l'utilisation d'une ligne de prélèvement doit être inférieure à 2 % de la concentration mesurée.

#### Capacité / volume de claquage :

Ce critère n'est pas renseigné dans les protocoles, mais il ne pose a priori pas de problèmes, étant donné que le volume de prélèvement est très réduit et les adsorbants utilisés sont les mêmes que ceux utilisés pour la méthode D et présentent des volumes de claquage  $> 6 \text{ L}$ .

#### Limite de détection (LD) :

Elle est définie comme étant égale à 3,3 fois le rapport  $s_{r_z}/B$  avec  $s_{r_z}$  l'écart-type de la réponse de l'instrument à la concentration zéro (ou bien à  $0,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) et B, la pente de la fonction d'étalonnage. La norme spécifie comme exigence pour la LD d'être inférieure à  $0,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ . La norme NF EN 14662-3 fournit des indications de LD comprise entre 0,02 et 0,36  $\mu\text{g.m}^{-3}$  en fonction de différents types d'appareils non spécifiés, ce qui représente 0,036 à 0,18 ng par

prise d'essai ou cycle. La LD ne prend pas en considération l'effet mémoire et reste différente de la valeur résiduelle lue au zéro.

Le LCSQA (2007) a calculé une LD selon deux méthodes (celle de la norme et par extrapolation de la courbe d'étalonnage) pour 4 analyseurs commerciaux. La LD variait entre  $0,013 \mu\text{g.m}^{-3}$  à  $0,054 \mu\text{g.m}^{-3}$  selon le calcul de l'écart-type à des concentrations faibles de  $0,25$  et  $0,5 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène. Par extrapolation de la courbe d'étalonnage, la LD calculée variait de  $0,015$  à  $0,22 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Pour certains appareils, la LD peut monter à  $0,9 \mu\text{g.m}^{-3}$  (GC 5000 BTX ; LCSQA, 2012).

La LD est donc relativement variable selon les analyseurs variant d'un rapport 5 à 10.

#### Limite de quantification (LQ) :

La LQ n'est pas spécifiée dans les protocoles. Elle peut être estimée à partir de la LD ( $LQ = 3 \times LD$ ). Ce qui donnerait une LQ estimée de  $0,06$  à  $1,11 \mu\text{g.m}^{-3}$  selon les indications de la norme NF EN 14662-3 (2015) et de  $0,039$  à  $0,66 \mu\text{g.m}^{-3}$  (voire jusqu'à  $2,7 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour le GC 5000 BTX) d'après les tests réalisés par le LCSQA.

Il est également nécessaire de vérifier la valeur résiduelle affichée par l'analyseur au zéro et sa variation qui pourraient dépasser la LQ estimée.

#### Vérification du zéro :

Un analyseur soumis à un gaz zéro devrait normalement afficher une concentration de benzène nulle. Ce n'est toutefois pas toujours le cas. La norme NF EN 14662-3 fixe une exigence de concentration  $\leq 0,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Une vérification du zéro doit être réalisée toutes les deux semaines selon la norme et systématiquement après de forts niveaux de concentrations, après chaque étalonnage ou tous les deux étalonnages d'après le LCSQA.

Dans un exemple fourni en annexe, la norme indique une valeur résiduelle observée à  $0,25 \mu\text{g.m}^{-3}$  sans donner d'écart-type de variation.

Le LCSQA (2005) a déterminé un niveau zéro pour 2 analyseurs compris entre  $0,01 \mu\text{g.m}^{-3}$  ( $CV = 136,93 \%$ ) et  $0,04 \mu\text{g.m}^{-3}$  ( $CV = 69,7 \%$ ) lors de tests de linéarité réalisés en concentrations descendantes et ascendantes pour évaluer également l'effet mémoire. La variation au niveau zéro peut servir à estimer une LQ ( $LQ = \text{moyenne} + 10 \times \text{écart-type}$ ). Ce qui donne une LQ estimée comprise entre  $0,15$  et  $0,32 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

En combinant les éléments relatifs à la LD et à la concentration résiduelle au zéro, il est possible de déduire **une fourchette de LQ comprise entre  $0,15$  et  $1,11 \mu\text{g.m}^{-3}$**  selon l'analyseur.

Dans ces conditions, en considérant l'analyseur le plus performant, la méthode permet d'atteindre le dixième des VGAI CT, VGAI MT, VGAI LT1 et VGAI LT2. Par contre, elle ne permet pas d'atteindre le dixième de la VGAI LT3 ( $0,1 \times 0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ ).

#### Effet mémoire :

L'effet mémoire est déterminé en relevant la concentration observée avec un air zéro suivant deux mesures successives à une forte concentration de benzène (90 % de la valeur maximale

de l'étendue de mesure). La séquence est répétée 3 fois. La norme NF EN 14662-3 fixe une exigence de l'effet mémoire  $\leq 1 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Dans un exemple fourni en annexe, la norme indique un effet mémoire de  $0,32 \mu\text{g.m}^{-3}$  sans donner d'écart-type de variation. La valeur est légèrement supérieure à celle observée lors de la vérification du zéro.

Le LCSQA (2005) a déterminé l'effet mémoire lors d'un test linéarité en soumettant d'abord l'analyseur à une série de concentrations ascendantes puis descendantes. La variation relative observée à un même niveau de concentration entre les deux séries permet de juger de l'effet mémoire sur deux analyseurs (VOC 71 M et GC 855 Syntech). Les écarts observés sont compris entre  $0,06 \mu\text{g.m}^{-3}$  (pour un niveau initial de  $0,57 \mu\text{g.m}^{-3}$  soit 11 % de variation) et  $0,17 \mu\text{g.m}^{-3}$  (pour un niveau initial de  $2,88 \mu\text{g.m}^{-3}$  soit 5,9 % de variation). Les variations relatives les plus élevées (11 % à 17 %) sont observées au niveau de concentration le plus faible ( $0,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ ).

En 2007, le LCSQA a déterminé l'effet mémoire selon les recommandations de la norme après exposition de 4 analyseurs différents à une concentration élevée de  $45,9 \mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène. Trois mesures successives en air zéro sont ensuite réalisées. La première mesure est comprise entre  $0,21$  et  $2,01 \mu\text{g.m}^{-3}$  et décroît ensuite systématiquement pour chaque analyseur. La troisième mesure est  $\leq 0,41 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour tous les analyseurs. En moyenne sur les 3 mesures au zéro, l'effet mémoire est estimé entre  $0,53$  et  $1,15 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Au regard de ces éléments, il peut apparaître nécessaire suivant l'analyseur d'invalider un à deux cycles de mesures qui suivent un cycle de mesure à concentration élevée.

#### Domaine de validation pour un prélèvement de 7 jours :

La norme NF EN 14662-3 (2015) indique un domaine d'application compris entre le niveau zéro ( $\leq 0,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) et  $50 \mu\text{g.m}^{-3}$ . La gamme des analyseurs peut toutefois monter jusqu'à 200 voire  $300 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Les tests de linéarité et de répétabilité réalisés à différents niveaux par le LCSQA (2007) donnent un **domaine de validation compris entre  $0,52$  et  $45,9 \mu\text{g.m}^{-3}$** .

#### Efficacité de désorption et taux de récupération :

La norme NF EN 14662-3 fixe certaines exigences qui peuvent être traduites en taux de récupération à respecter :

- Le taux de récupération après le filtre à particules doit être  $> 97 \%$ , évaluée au moins une fois par an.
- Le taux de récupération après la ligne de prélèvement doit être  $> 98\%$ , évaluée au moins une fois par an.
- Le taux de récupération au point d'échelle doit être  $> 95 \%$  de la valeur certifiée de la bouteille étalon.

Le protocole EPA TO-3 (1984) indique un taux de récupération de  $100 \pm 5 \%$  par rapport à une injection directe sur une chaîne analytique automatisée en laboratoire. Les études du LCSQA n'apportent pas d'éléments complémentaires sur ce point.

Etant donné que les adsorbants utilisés dans les analyseurs sont du même type que ceux utilisés dans la méthode D, des taux de récupération équivalents sont attendus, même si ces



derniers dépendent des conditions de désorption (température, débit et durée notamment). Par ailleurs, le taux de récupération est directement intégré à la courbe d'étalonnage établie par administration de différentes concentrations d'un gaz étalon à l'entrée de l'analyseur (entrée d'étalonnage).

En conséquence, ce critère même s'il n'est pas bien renseigné dans les protocoles, ne devrait pas poser de problèmes pour la mesure du benzène. Sa répercussion sur la courbe d'étalonnage pourrait par contre entraîner des problèmes de linéarité dans la réponse de l'analyseur.

#### Linéarité du détecteur :

La norme NF EN 14662-3 fixe une exigence sur la linéarité en termes de résidu maximal, calculé à partir de la fonction de régression linéaire pour toutes les concentrations supérieures à zéro,  $\leq 5\%$  de la valeur mesurée et  $\leq 0,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Des tests de linéarité ont été réalisés sur 4 analyseurs à des concentrations variant de 0,52 à 45,86  $\mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène (LCSQA, 2007). Des problèmes de linéarité sont observés en général à des concentrations inférieures à 1,5  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , pour lesquelles l'écart de linéarité est  $> 5\%$ . Cela peut être corrigé en partie en réalisant une courbe d'étalonnage plus restreinte (entre 0,52 et 17,22  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ), mais le gain n'est pas systématique.

- L'analyseur Chromatotec affiche une linéarité seulement entre 5,82 et 45,9  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , ou pour un domaine plus restreint entre 1,52 et 17,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .
- L'analyseur VOC71M/FID affiche une linéarité seulement entre 5,82 et 45,9  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , ou pour un domaine plus restreint entre 0,79 et 17,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .
- L'analyseur VOC71M/PID affiche une linéarité entre 0,52 et 45,9  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , mais en restreignant le domaine à 17,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , un écart de linéarité conséquent de 21 % apparaît au niveau le plus bas de 0,52  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .
- L'analyseur GC 955 Synspech/PID montre des écarts à la linéarité importants à la fois dans le domaine complet et celui restreint.

La linéarité apparaît comme un critère important à prendre en compte, notamment pour les concentrations les plus basses  $< 1,5 \mu\text{g.m}^{-3}$  où les critères de linéarité et donc la justesse ne sont pas systématiquement respectés selon les analyseurs. Le point bas du domaine de validation est donc dépendant de ce critère et varie entre 0,52 et 1,52  $\mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène.

#### Conservation :

L'analyse est réalisée en continu ou semi-continu (au maximum dans l'heure qui suit le début du prélèvement). De ce fait, il n'y a pas de contraintes de conservation du benzène au sein du circuit de l'analyseur.

#### Conditions environnementales :

La norme NF EN 14662-3 fixe des exigences au regard du coefficient de sensibilité à la pression ( $\leq 0,40 \mu\text{g.m}^{-3}.\text{kPa}^{-1}$ ), à la température ( $\leq 0,08 \mu\text{g.m}^{-3}.\text{K}^{-1}$ ), à la tension électrique ( $\leq 0,08 \mu\text{g.m}^{-3}.\text{V}^{-1}$ ), et à l'humidité ( $\leq 0,015 \mu\text{g.m}^{-3}.\text{(mmol/mol)}^{-1}$ ). Les essais de vérification sont réalisés au point d'échelle de 35-40  $\mu\text{g.m}^{-3}$  de benzène respectivement à 80 et 110 kPa, à 0 °C et 30 °C, aux tensions minimales et maximales spécifiées par le fabricant, ou en absence d'humidité et en présence de 19 mmol/mol de vapeur d'eau (80 % d'humidité relative à 20 °C

et 101,3 kPa). L'exemple donné dans la norme pour un laboratoire indique des valeurs de coefficients de sensibilité conformes de  $0,12 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{kPa}^{-1}$ ,  $0,06 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{K}^{-1}$ ,  $0,002 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{V}^{-1}$  et  $0,01 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}\cdot(\text{mmol}/\text{mol d'eau})^{-1}$ .

Le LCSQA (2005) a conduit des tests sur deux analyseurs (VOC 71M et GC 855) à 0 %, 20 % et 70 % d'humidité relative à trois concentrations différentes de 3, 5 et  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . L'écart de concentration en benzène observé variait de 2,92 à  $3,04 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  entre 0 % et 70 % d'humidité (soit +4,1 % d'augmentation) sur l'analyseur VOC 71M. Pour les niveaux de concentrations plus élevés de 5 et  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , l'écart relatif était de -0,2 % entre 0 % et 70 % d'humidité relative.

Pour l'analyseur GC 855, l'influence de l'humidité relative est un peu plus importante avec un écart relatif de +6,4 % @  $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , de +4,2% @  $5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  et de +1,7% @  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  entre 0% et 70% d'humidité relative.

L'influence de la température et de la pression devraient avoir une influence moindre dans les environnements intérieurs avec des conditions climatiques plus maîtrisées et des amplitudes de variation très amorties par rapport à l'air ambiant. L'impact de la tension électrique devrait également être faible.

#### Spécificité et interférences :

Les interférences sont majoritairement dues à d'autres COV qui pourraient coéluer avec le benzène au même temps de rétention. Les détecteurs présents dans les analyseurs, FID et PID, ne sont pas spécifiques du benzène. L'impact est un peu plus faible sur le PID, étant donné que la réponse relative des autres COV est plus faible que celle des COV aromatiques. Dans un environnement intérieur, la charge en COV peut être assez importante et il convient de vérifier au préalable l'absence d'interférents du benzène.

La norme NF EN 14662-3 (2015) fixe une exigence au regard de la présence d'interférents dont l'influence, exprimée en termes d'écart observé en présence et en absence d'un mélange de COV, doit être  $\leq 0,25 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une concentration de benzène et des COV interférents de  $5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Une liste d'interférents possibles est indiquée : méthylcyclopentane, 2,2,3-triméthylbutane, 2,3-diméthylpentane, 2,4-diméthylpentane, 2,2,4-triméthylpentane, cyclohexane, 2-méthylhexane, 3-éthylpentane, trichloroéthylène, 1-heptane, 1-butanol et tétrachlorure de carbone. L'exemple de résultats fourni dans la norme montre une influence observée en laboratoire de  $0,22 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Le LCSQA (2005) a étudié l'influence de la présence de COV interférents à un niveau faible ou fort sur 4 niveaux de concentration en benzène ( $0,58$ ,  $2,84$ ,  $5$  et  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) pour deux analyseurs. Pour l'analyseur VOC 71M/PID, l'influence maximale exprimée par la variation relative de la concentration en benzène était de +7,1 % @  $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  entre l'absence et la présence de COV interférents en forte concentration. L'analyseur GC 855/PID affichait des variations plus importantes avec une surestimation de +182 % à un niveau faible de  $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  de benzène en présence d'interférents et au contraire une sous-évaluation d'autant plus importante de -35 % à -75 % que la concentration en benzène augmentait entre 2 et  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en présence d'interférents.

Des essais complémentaires menés à  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de benzène par le LCSQA en 2007 sur 4 analyseurs avec le mélange de COV interférents préconisé dans la norme ne montre aucune influence pour l'analyseur Chromatotec, une influence limitée à moins de 10 % pour l'analyseur VOC 71M/PID (coélution avec le 3-éthylpentane), une forte surestimation de +100% pour l'analyseur VOC 71M/FID (coélution avec le 3-éthylpentane) et une sous-estimation de l'ordre

de 40 % pour l'analyseur GC 955 Synspech (PID). Pour ce dernier, de nombreux COV sont coélués avec le benzène : cyclohexane, 2-méthylhexane, 2,3-diméthylpentane et tétrachlorométhane. C'est ce dernier COV, fortement électronégatif qui induit une baisse de signal du détecteur.

L'influence de l'ozone a également été étudiée sur deux analyseurs par le LCSQA (2005) avec un plan d'expériences impliquant 3 niveaux de concentrations de benzène (3, 5 et 10  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) et 3 niveaux d'ozone (0, 60 et 120 ppbv). Pour l'analyseur VOC 71M, la variation de la concentration de benzène ne dépasse pas +1,6 % en présence d'ozone. Pour l'analyseur GC 855, une variation maximale de +6,6 % est observée à 3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  avec 120 ppb d'ozone. Cette influence diminue jusqu'à moins de 2 % pour les concentrations de benzène plus élevées.

L'influence des interférents est bien étudiée avec un impact variable selon les analyseurs notamment pour les COV interférents. Une connaissance des COV présents dans l'environnement intérieur étudié apparaît nécessaire avant toute mesure de benzène à l'aide d'un analyseur.

#### Dérive au cours du temps :

Dans l'exemple de résultats de laboratoire fourni dans la norme NF EN 14662-3 (2015), la dérive à court terme calculée sur 12 heures au point d'échelle (35-40  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  de benzène) est de +0,47  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (soit +1,3 % au maximum). La dérive à long terme est déterminée après 14 jours à +4,8 % au point d'échelle (35-40  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  de benzène). Sur 7 jours de mesure en environnement intérieur, la dérive ne devrait pas dépasser celle observée sur 14 jours.

Le LCSQA (2007) a étudié la dérive à long terme pour 4 analyseurs. Cette dérive est inférieure à  $\pm 5\%$  sur une période d'au moins un mois pour les analyseurs équipés en détecteurs FID (Chromatotec et VOC 71M/FID). La dérive est plus prononcée sur les analyseurs équipés de détecteurs PID avec un signal qui diminue dans le temps. Sur une période de 1 mois, cette baisse du signal ne dépasse pas 10 % pour l'analyseur VOC 71M/PID. Elle est par contre plus marquée ( $> 10\%$ ) pour l'analyseur GC 955 Synspech PID.

#### Incertitudes de mesure :

La norme NF EN 14662-3 (2015) fixe une exigence d'incertitude élargie de 25 % pour la méthode, portée à 30 % pour une mesure indicative du benzène. Elle exige également un écart-type de répétabilité  $\leq 0,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  @ 0,5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  de benzène et  $\leq 0,25 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  @ 5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  de benzène. L'exemple de résultats de laboratoire fourni en annexe donne respectivement 0,02 et 0,054  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , valeurs conformes aux exigences. La norme affiche également une exigence sur l'écart-type de reproductibilité sur site pour deux analyseurs sur une période de 3 mois avec une différence entre les moyennes  $\leq 0,25 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (le résultat dans l'exemple est de 0,23  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). L'incertitude élargie du laboratoire pris en exemple est de 18,9 % @ 5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Les études menées par le LCSQA en 2005 fournissent des coefficients de variation pour deux analyseurs compris entre 0,3 % et 5,9 % pour des concentrations allant de 0,6 à 31,3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (VOC 71M/PID) et de 0,7 % à 11,9 % pour des concentrations comprises entre 0,4 et 27,1  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (GC 855 Syntech/PID). En revanche, au niveau zéro (0,01 à 0,04  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ), les coefficients de variation sont très élevés pour les deux analyseurs, entre 69,7 % et 136,9 %.

Les essais menés à différents niveaux d'humidité relative ou différents niveaux d'ozone montrent des coefficients de variation compris entre 0,15 % et 5,93 % pour des concentrations de benzène comprises entre 2,69 et 10,5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour les deux mêmes analyseurs. De même, en présence de COV interférents, les coefficients de variation allaient de 0,35 % à 13,21 % pour des concentrations de benzène comprises entre 0,4 et 10,23  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

La répétabilité de la mesure a été déterminée pour 4 analyseurs par le LCSQA (2007) à des niveaux de benzène de 0,5 et 5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . La répétabilité est calculée comme étant un écart-type élargi d'un facteur 2,262 sur 10 mesurages. La répétabilité varie de 1,74 % à 3,06 % selon les analyseurs @ 5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Elle est comprise entre 0,02 et 0,06  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (4 % à 12 %) @ 0,5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Une comparaison des 4 analyseurs avec l'instrument de référence Perkin Elmer a été réalisée sur 22 jours sur la base de mesures moyennées par demi-heure (concentrations de benzène < 6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Une bonne corrélation est observée entre les analyseurs et la référence avec des coefficients de détermination  $R^2 = 0,87-0,90$ , mais avec des pentes variables selon les analyseurs comprises entre 0,56 (sous-estimation pour l'analyseur GC 955 Synspec) et 2,13 (surévaluation pour l'analyseur VOC 71M/FID). Les analyseurs Chromatotec et VOC 71M/PID présentaient des pentes proches de 1, respectivement 1,089 et 1,262.

Une incertitude élargie maximale comprise entre 3,4% et 17,1% est donnée dans le rapport LCSQA (2014) pour 6 analyseurs différents à une concentration de benzène cible de 5  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

#### Domaine de mesure accessible :

Le domaine de mesure accessible est fixé par la limite de quantification de la méthode et la valeur maximale du domaine de validation. Ces limites, en particulier la LQ, peuvent varier selon les analyseurs. La LQ peut être estimée à partir de la LD de l'analyseur, ou bien de la variation observée au zéro de l'appareil. Cette dernière est plus contraignante et est utilisée pour représenter la LQ effective de l'analyseur. En considérant l'analyseur décrit le plus performant, **le domaine de mesure accessible est de 0,15 à 45,9  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .**

Le domaine de mesure accessible permet de couvrir :

- 0,1 à 1,5 fois la VGAI CT de 30  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . La méthode ne permet pas de couvrir 2 x VGAI CT au regard des données de validation disponibles, même si les analyseurs ont la capacité à mesurer au-delà de 100  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  de benzène ;
- 0,1 à 2 fois la VGAI MT de 20  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ;
- 0,1 à 2 fois la VGAI LT1 de 10  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ;
- 0,1 à 2 fois la VGAI LT2 de 6  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  ;
- 0,25 à 2 fois la VGAI LT3 de 0,6  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . La méthode ne permet pas de descendre à 0,1 x VGAI LT3 du fait d'une limite de quantification insuffisante. En effet, la concentration correspondant au dixième de la VGAI LT3 se trouve dans les variations observées autour de la vérification du zéro de l'analyseur.

**En conclusion, la méthode G permet de couvrir le domaine de concentration correspondant à 0,1 à 2 fois les VGAI MT (2 à 40  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ), VGAI LT1 (1 à 20  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) et VGAI LT2 (0,6 à 12  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ), en utilisant l'analyseur le plus performant en termes de limite de détection et de niveau du zéro. La mesure peut être réalisée en continu sur 7 jours dans un environnement intérieur. Un taux de couverture temporelle supérieur à 90 % est recommandé avec un taux de saisie de données valides d'au moins 75 % pour la comparaison à la VGAI. Un temps de mise en place, de paramétrage et d'étalonnage de**

l'analyseur est nécessaire dès son installation dans un nouvel environnement. L'utilisation d'un analyseur avec un détecteur FID implique en plus la gestion d'une bouteille d'hydrogène nécessaire à son fonctionnement. De ce fait, la méthode de mesure est considérée lourde à mettre en œuvre par rapport à d'autres méthodes.

Une vigilance particulière doit être portée sur une dérive de la réponse de l'analyseur notamment s'il est équipé d'un détecteur PID. De même, la linéarité du détecteur n'est pas toujours respectée en particulier dans les niveaux de concentration les plus faibles et peut varier selon la gamme d'étalonnage considérée. En présence de pics de concentration élevés de benzène, les mesures réalisées sur les deux-trois cycles suivants peuvent être entachées d'erreur suite à un effet mémoire. Ces données sont à vérifier et à invalider au besoin. Par ailleurs, les COV interférents du benzène peuvent être nombreux dans les environnements intérieurs. Il convient de procéder au préalable à une étude qualitative ou quantitative des autres COV présents dans l'air de l'environnement ciblé.

L'analyseur est donné pour fonctionner normalement dans des conditions de température contrôlées entre 20 et 23 °C. Des températures estivales parfois élevées pourraient affecter la mesure notamment aux plus basses concentrations. Dans ce cas, il est recommandé de vérifier l'effet de la température préalablement à la mesure.

La méthode G ne permet pas de couvrir 2 fois la VGAI CT (3 à 60  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) du fait de l'absence de données de validation à des concentrations supérieures à 50  $\mu\text{g.m}^{-3}$  même si la gamme de mesure des analyseurs peut monter à 200  $\mu\text{g.m}^{-3}$  ou plus. En ajustant la gamme d'étalonnage à des concentrations de benzène couvrant 60  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , il serait sans doute possible de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI CT.

La méthode G ne permet pas non plus de couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI LT3 (0,06 à 1,2  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) du fait que le dixième de la VGAI LT3 se situerait dans le domaine de variation du zéro des analyseurs.

L'ensemble de ces éléments conduit à classer cette méthode en catégorie 2 pour la comparaison à la VGAI CT de 30  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , sur la base de l'utilisation d'un analyseur performant et de l'ajustement de la gamme de l'appareil de mesure en vérifiant le zéro et la linéarité aux concentrations basses du domaine.

La méthode G est classée 1A pour la comparaison à la VGAI MT de 20  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , à la VGAI LT1 de 10  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et à la VGAI LT2 de 6  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

La méthode G est classée 3 pour la comparaison à la VGAI LT3 de 0,6  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

### 5.3 Conclusion du groupe de travail

Sept méthodes de mesure du benzène dans l'air intérieur, dans l'air ambiant et dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées :

- méthode A : Prélèvement actif sur tube adsorbant / désorption solvant  $\text{CS}_2$  / analyse par GC/FID ou GC/MS
- méthode B : Prélèvement actif sur tube adsorbant / désorption mélange de solvants / analyse par Headspace GC/FID

- méthode C : Prélèvement passif sur tube adsorbant / désorption solvant CS<sub>2</sub> / analyse par GC/FID ou GC/MS
- méthode D : Prélèvement actif sur tube adsorbant / désorption thermique / analyse par GC/FID ou GC/MS
- méthode E : Prélèvement passif sur tube adsorbant / désorption thermique / analyse par GC/FID ou GC/MS
- méthode F : Prélèvement par canister / Préconcentration / analyse GC-MS
- méthode G : Analyseur automatique

**La méthode G est classée en catégorie 1A, c'est-à-dire qu'elle est recommandée pour la comparaison aux VGAI MT, LT1 et LT2. Cette méthode reste néanmoins difficile à mettre en œuvre sur le terrain.**

**Trois méthodes sont classées en catégorie 1B c'est-à-dire qu'elles sont partiellement validées :**

- **La méthode A, pour la comparaison aux VGAI LT1 et LT2.**
- **La méthode D, pour la comparaison aux VGAI CT, MT, LT1 et LT2.**
- **La méthode E, pour la comparaison à la VGAI LT1.**

**Trois méthodes sont classées en catégorie 2 c'est-à-dire qu'elles sont indicatives et nécessitent de réaliser des études de validation complémentaires :**

- **La méthode A, pour la comparaison aux VGAI CT et MT.**
- **La méthode C, pour la comparaison aux VGAI CT, MT et LT1.**
- **La méthode E, pour la comparaison à la VGAI LT2.**

**La méthode F, classée en catégorie 3, n'est pas recommandée pour la comparaison à chacune des VGAI.**

**Aucune méthode de mesure n'est adaptée pour la comparaison à la VGAI LT3 de 0,6 µg.m<sup>-3</sup> pour un niveau de risque de 10<sup>-6</sup>.**

**Le groupe de travail recommande donc :**

- Pour la comparaison à la VGAI court terme : la **méthode D** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse par GC/MS ou GC/FID ;
- Pour la comparaison à la VGAI moyen terme : la **méthode D** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique et analyse par GC/MS ou GC/FID **ou la méthode G** par analyseur automatique néanmoins plus contraignante ;
- Pour la comparaison à la VGAI long terme (LT1) : la **méthode A** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant suivi d'une désorption à l'aide de CS<sub>2</sub>, analyse par GC/FID ou GC/MS, ou la **méthode D** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant suivi d'une désorption thermique et analyse par GC/MS ou GC/FID ou la **méthode E** consistant à réaliser un prélèvement passif sur tube adsorbant suivie d'une désorption thermique et analyse par GC/MS ou GC/FID ou **la méthode G** par analyseur automatique néanmoins plus contraignante;
- Pour la comparaison à la VGAI long terme associée à un niveau de risque de 10<sup>-5</sup> (LT2) : la **méthode A** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube

adsorbant suivi d'une désorption à l'aide de CS<sub>2</sub>, analyse par GC/FID ou GC/MS ou la **méthode D** consistant à réaliser un prélèvement actif sur tube adsorbant suivi d'une désorption thermique et analyse par GC/MS ou GC/FID ou la **méthode G** par analyseur automatique néanmoins plus contraignante.

Les durées de prélèvements recommandées sont de 7 jours pour la comparaison aux VGAI court, moyen terme et long terme.

**Le groupe de travail attire l'attention des utilisateurs sur le fait que le CS<sub>2</sub> utilisé comme solvant pour la désorption dans la méthode A est classé reprotoxique de catégorie 2.**

**Aucune méthode n'étant recommandée pour la comparaison à la VGAI long terme pour un niveau de risque de 10<sup>-6</sup> (LT3), il conviendrait donc de développer une méthode de mesure adaptée à la sensibilité requise.**

Tableau 44 : Méthodes recommandées par le Groupe de travail Métrologie (remplissage vert)

Méthode	Protocoles	VGAI à seuil			VGAI sans seuil		
		Court terme (CT) 30 µg.m <sup>-3</sup>	Moyen terme (MT) 20 µg.m <sup>-3</sup>	Long terme 10 µg.m <sup>-3</sup> (LT1)	Long terme 6 µg.m <sup>-3</sup> (risque 10 <sup>-5</sup> ) (LT2)	Long terme 0,6 µg.m <sup>-3</sup> (risque 10 <sup>-6</sup> ) (LT3)	
A	Prélèvement actif sur tube charbon actif (100/50) Désorption CS <sub>2</sub> Analyse par GC/MS ou FID	INRS MétroPol M-40 (2019) INSST MTA/MA-030 (1992) NIOSH 1501 (2003) OSHA 1005 (2020) OSHA 5000 (2021) IRSST 369 (2012) HSE MDHS 96 (2020) HSE MDHS 104 method 3 (2016) NF ISO 16200-1 (2001) NF X43-267 (2014) <b>NF EN 14662-2 (2005)</b>	2	2	1B	1B	3
D	Prélèvement actif sur tube adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/MS ou FID	MAK DFG Solvent mixture 5 (2005) DGUV 213-504 (2019) BGIA 6265 method 2 (2019) EN ISO 16017-1 (2001) HSE MDHS 72 & 104 method 1 (1993-2016) INRS MétroPol M-338 (2016) NIOSH 2549 (1996) NF EN 14662-1 (2005) EN ISO 16000-6 (2012) EPA TO-1, TO-2 & TO-17 (1984, 1999 & 1999)	1B (Chromosorb 106 ou Carbopack X)	1B (Chromosorb 106 ou Carbopack X)	1B (Carbopack B ou Carbopack X)	1B (Carbopack B ou Carbopack X)	3
E	Prélèvement passif sur tube adsorbant Désorption thermique Analyse par GC/MS ou FID	MAK DFG method 5 (2005) INSST MTA/MA-066 (2019) HSE MDHS 80 & 104 method 2 (1995-2016) EN ISO 16017-2 (2003) NF EN 14662-4 (2005)	3	3	1B	2	3
G	Analyseur automatique	NF EN 14662-3 (2005) US EPA TO-3 (1984)	2	1A	1A	1A	3



## 6 Mise en perspective

Afin d'apporter un complément d'information utile pour la mise en perspective des valeurs guides proposées, celles-ci sont comparées avec, d'une part, les niveaux d'exposition mesurés en France et, d'autre part, les relations doses-effets identifiées dans la littérature.

### **Comparaisons des VGAI avec les niveaux de concentrations dans les logements français relevés lors de la campagne nationale Logements de l'OQAI (OQAI 2006)**

Les concentrations dans les logements mesurées dans le cadre de la campagne de l'OQAI sur 7 jours peuvent être comparées à la VGAI CT applicable pour une durée d'une journée à 14 jours : aucun logement de l'échantillon n'a une concentration intérieure en benzène supérieure à la VGAI CT retenue ( $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ ).

A noter que les concentrations mesurées dans le cadre de l'OQAI sur une semaine ne sont pas directement comparables aux autres VGAI proposées (15 jours à un an, supérieures à un an). Toutefois, en supposant que les sources sont relativement stables et en considérant que les logements ont été échantillonnés à différents moments de l'année et dans diverses situations, ces données peuvent être mises au regard des autres VGAI (Tableau 45).

- un seul logement de l'échantillon (représentant 0,3% du parc) a une concentration intérieure en benzène ( $22,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) supérieure à la VGAI MT retenue ( $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) ;
- la concentration de  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  (VGAI LT1) de benzène est dépassée dans environ 3 % des logements ;
- la concentration de  $6 \mu\text{g.m}^{-3}$  (correspondant à un risque vie entière de  $10^{-5}$ ) de benzène est dépassée dans environ 10 % des logements ;
- la concentration de  $0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$  (correspondant à un risque vie entière de  $10^{-6}$ ) de benzène est dépassée dans environ 80 % des logements.

**Tableau 45 : Pourcentage de logements dépassant, à l'échelle nationale, les différentes VGAI (source OQAI, CNL1)**

Valeur guide	Intérieur
$0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$	80 %
$6,0 \mu\text{g.m}^{-3}$	10 %
$10 \mu\text{g.m}^{-3}$	3 %

### **Comparaison des VGAI avec des centiles de distribution des concentrations mesurées dans les écoles par l'OQAI (OQAI 2019)**

Des dépassements de VGAI sont également constatés en comparant les VGAI avec des centiles de distribution des concentrations mesurées dans les écoles : par exemple, d'après les résultats de la campagne « écoles » de l'OQAI, la VGAI LT2 de  $6 \mu\text{g.m}^{-3}$  est dépassée dans près de 5% des écoles, et la VGAI LT3 de  $0,6 \mu\text{g.m}^{-3}$  est dépassée dans plus de 95 % des écoles. Aucun dépassement n'est observé pour les VGAI CT, VGAI MT et VGAI LT1.

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail « Métrologie » : 28 mars 2024**

**Date de validation de la partie B du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » : 27 mai 2024**

## 7 Bibliographie

### 7.1 Publications

Agence fédérale pour l'environnement allemande. (2020). Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:361–367 <https://doi.org/10.1007/s00103-019-03089-4>.

AGÖF. (2013). AGÖF Guidance Values for Volatile Organic Compounds in Indoor Air. 26 p.

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. (2024). Mise à jour des VTR court, moyen et long termes par voie respiratoire pour le benzène (CAS n°71-43-2). (Saisine 2021-MPEX-0005). Maisons-Alfort : Anses, 160 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*;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.

- 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.* 0:1–8.
- Bai Z., Wang Z., Zhu T., Zhang J. (2003). Developing Indoor Air Quality Related Standards in China. *Journal of Asian Architecture and Building Engineering*, 2(1), 55-60.
- 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., Bocci 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.
- Chen G., Tiantian L., Yanjun D., Shuai J., Daokui F., Xiaoheng L., Ning L., Shuyuan Y. (2023). Study on revision of standar limits for benzene in “Standards for indoor air quality (GB/T 18883-2022) in China. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]* 57(11):1752-1755
- 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.
- COMEAP, D. of H. (2004). Committee on the Medical Effects of Air Pollutants: Guidance on the Effects on Health of Indoor Air Pollutants. (December), 1-10.

- Connecticut. (2003). Connecticut's Remediation Standard Regulations Volatilization Criteria, Proposed Revisions, Mars 2003
- 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. 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.* Vol. 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 G.L., Wilmer J.L., Steinhagen W.H., Kligerman A.D. (1986). Induction of cytogenetic damage in rodents after short-term inhalation of benzene. *Environ. Mutagen.* Vol. 8:29–40.
- European Commission. (2005). Joint Research Centre (JRC). Final Report. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU: The INDEX project. Institute for Health and Consumer Protection, Physical and Chemical Exposure Unit. January, 2005b. 337 pages. I-21020 Ispra (VA), Italy
- 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. Ila. Pharmacological-toxicological aspects of intoxicants in modern industry.] *Arch Exp Pathol Pharmacol* 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* 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.
- Hong-Kong, I.A.Q.M.G. (2003). *A Guide on Indoor Air Quality Certification Scheme for Offices and Public Places The Government of the Hong Kong Special Administrative Region A Guide on Indoor Air Quality Certification Scheme for Offices and Public Places*. 36 p.
- Hong-Kong I.A.Q.M.G. (2019). *A guide on indoor air quality Certification scheme for offices and public places*. 60 p.
- 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.* 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.
- Jinno, H. (2015). Current indoor air quality in Japan. *Yakugaku Zasshi*, 136(6), 791-793.
- 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 H.M., Cody R.P., Goldstein B.D. (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 P.W., Ong C.N. (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*. Vol. 66(3): 195-201.
- Kuna R.A., Kapp R.W. (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.
- Linet 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): djy143.
- 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 multicompartment 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.
- Ministère de l'Environnement Coréen. (2009). Indoor Air Quality Control in Public Use Facilities, etc. Act. <http://www.law.go.kr/eng/engLsSc.do?menuId=1&query=school+health+act&x=0&y=0#liBgcolor0>
- 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. Disponible à : <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/benzenerefsjune2014.pdf>
- OMS. (2000). Chapter 5.2: Benzene. Air Quality Guideline for Europe. (OMS, Copenhagen). 18p.

OMS. (2017). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2.

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.

Portugal. (2013). Decreto-Lei n° 118/2013 & Portaria n°353-A/2013 (JO du 4/12/2013).

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 [3H] benzene by F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. Vol. 94: 128-140.
- Santé Canada. (2013). Guidance for benzene in residential indoor air. 12 p.
- 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., 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): 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.* Vol. 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 W.S., Varella-Garcia M., Gruntmeir J.J., Irons R.D. (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.
- TDH. (2002). Texas Voluntary Indoor Air Quality Guidelines for Government Buildings, Texas Department of Health.
- THADE. (2003). Policies and Actions concerning indoor air pollution in dwellings in Europe and Overseas. Carrer P., Rameckers E., Kotzias D., projet THADE Towards Healthy Air in Dwellings in Europe.
- 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 EPA. (2003). Integrated Risk Information System: Benzene (CASRN 71-43-2). (US Environmental Protection Agency, 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., Pohlabeln 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.

## 7.2 Normes

AFNOR. 2003. *NF X 50-110 Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise*. AFNOR (indice de classement X 50-110).

## 7.3 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 références identifiées (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-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" ) )	1077	La requête a été effectuée une première fois en novembre 2020, puis en novembre 2023.

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) BO>PH (f) BO>PMA (f) BO>MA (f) PH>HQ (c) PH>PHCO (c) PH>CA (c) CA>THB (c) HQ>HQCO (c)	Ex. : BZ Ur. : CA, MA, PHCO, PMA, HQCO, THB	Métabolisme hépatique total
Fisher <i>et al.</i> 1997	Homme	Inhalation	TA, Poumons, Foie, RP, LP, lait maternel	<b>Foie :</b> BZ>M <sub>tot</sub> (c)	Ex. : BZ Lait maternel : BZ	Simule le transfert du benzène vers le lait maternel.

Référence	Espèce	Voies	Compartiments	Métabolisme	Excretion	Commentaires
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
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
<p>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.</p>						

## 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>I</i> : Incidence ; <i>M</i> : 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 ; Surrales <i>et al.</i> 1997

## Annexe 6 : VTR cancérigène du benzène proposée par l'Anses en 2024

### 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.

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.**

### 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 cancérigène (US EPA 2003, Anses 2014, TCEQ 2015). 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.

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 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).

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 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 DECOS considère que l'induction d'aberrations chromosomiques comme l'explication la plus plausible de la cancérigénicité 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.**

### **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.**

### **Construction de VTR**

- 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). 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). Les estimations du risque étaient comparables, mais moins précises après l'exclusion des données dans la fourchette supérieure (> 40 ppm-années). 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) **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).**

- 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>28</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>29</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 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.**

---

<sup>28</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>29</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.



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 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 une table de survie (Anses 2024).

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 (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 3 190 µg.m<sup>-3</sup> à 25°C<sup>30</sup> (Tableau 24).

**Tableau 46 : 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 (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.

<sup>2</sup>Valeurs arrondies

### **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 47: 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)	$\ln RR_{UB95\%} = \beta_{UB95\%} \times [\text{benzène}]$ $\beta_{UB95\%}$ = borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient $\beta$ = 0,0037 (sans unité) [benzène] = concentration d'exposition professionnelle au benzène (ppm-années)  Table de survie avec un ajustement temporel  Modèle linéaire avec constante soustrayant l'ordonnée à l'origine ELR de 1%	<b>ERU = 1,6.10<sup>-6</sup> (µg.m<sup>-3</sup>)<sup>-1</sup></b>  <u>Pour un risque de :</u> 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>
		<b>Niveau de confiance : Moyen-Fort</b>

<sup>1</sup> Valeurs arrondies

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 cancérigénicité du benzène mais la plupart des études, conduites chez le travailleur, portent sur des concentrations supérieures aux concentrations environnementales ;

<sup>30</sup> A 25°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 mg.m<sup>-3</sup>, correspondant à 1 ppm (1mmol.m<sup>-3</sup>) de benzène est donc de 78,11/24,45 = 3,19 mg.m<sup>-3</sup> (3190 µg.m<sup>-3</sup>)

- 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 complexes 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 32 : Niveau de confiance de la VTR long terme sans seuil (Anses – à paraître)

## Annexe 7 : Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des environnements intérieurs

### Annexe 7.1 : Méthode A : Prélèvement actif sur tube adsorbant / désorption solvant CS<sub>2</sub> / analyse par GC/FID, MS ou autre

		MétroPo I M-40 (2019)	MTA/MA- 030 (1992)	NIOSH 1501 (2003)	OSHA 1005 V2.1 (2020)	OSHA 5000 (2021)	IRSST 369 (2012)	DGUV 213-504 (2019)	MAK DFG Method 1 (1995)	BIA 6265 (2013-2019)	NF X43- 267 (2014)	HSE MDHS 96 (2000)	HSE MDHS 104 (2016)	NF EN 16200- 1 (2001)	NF EN 14662- 2 (2005)	
<b>Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte</b>		Gaz														
<b>Prélèvement</b>	<b>Actif / passif</b>	Actif														
	<b>Système de prélèvement</b>	Tube charbon actif 100/50 mg dit tube NIOSH	Tube charbon actif 100/50 mg dit tube NIOSH	Tube charbon actif 100/50 mg dit tube NIOSH	Tube charbon actif 100/50 mg dit tube NIOSH	Tube charbon actif ANASORB (100/50 mg dit tube NIOSH)	Tube charbon actif 100/50 mg dit tube NIOSH	Tube charbon actif 300/600 mg (Dräger type B)	Tube charbon actif 300/600 mg (Dräger type B)	Tube charbon actif 300/600 mg (Dräger type B)	Tube charbon actif 300/600 mg (Dräger type B)	Tube charbon actif, sans précision de masse	Tube charbon actif 100/50 mg dit tube NIOSH	Tube charbon actif 100/50 mg dit tube NIOSH	Tube charbon actif 100/50 mg dit tube NIOSH	Tube charbon actif 100/50 mg dit tube NIOSH
	<b>Débit</b>	0.2 L/min (soit 66.7 mL/min @ 24 h (96 L) ou 9.5 mL/min @ 7 jours (96 L))	0.2 L/min Adaptation VGAI : 3,4 mL/min @ 24 h (5 L) ou 0,5 mL/min @ 7 jours (5 L) impossible car débits trop faibles	0.01 à 0.2 L/min	0.05 L/min	0.05 L/min	0.2 L/min	0.33 L/min Pour un volume adapté à 160 L et 24 h : 111 mL/min Pour 7 jours : 16 mL/min	0.4 L/min VGAI : 133 mL/min @ 24 h 19 mL/min @ 7 jours	20 L/h soit 0.33 L/min	NR	NR	0.02 à 0.2 L/min	< 0.2 L/min	0.694 L/min (0,5 à 1 L/min)	
<b>Volume</b>	96 L	Méthode calée sur 25 min et 5L. Adaptation 4h ->21 mL/min Max 7-9 L en mélange (Vclaquage)	5 L min - 30 L max Claquage > 45 L donc 45L	12 à 30 L Vclaquage > 30 L	12 L	12 L Vclaquage > 12 L	40 L Voir si possible de monter à 160 L (tube à forte capacité)	192 L	40 L (voire 160 L)	NR	NR	10 L	Jusqu' à 10 L risque nul de claquage	1 m3		

		MétroPol M-40 (2019)	MTA/MA-030 (1992)	NIOSH 1501 (2003)	OSHA 1005 V2.1 (2020)	OSHA 5000 (2021)	IRSST 369 (2012)	DGUV 213-504 (2019)	MAK DFG Method 1 (1995)	BIA 6265 (2013-2019)	NF X43-267 (2014)	HSE MDHS 96 (2000)	HSE MDHS 104 (2016)	NF EN 16200-1 (2001)	NF EN 14662-2 (2005)
<b>Prélèvement</b>	<b>Durée</b>	8 h max (Adaptation VGAI 24 h ou 7 j possible pour atteindre 96 L)	8h VGAI Durée max = 16,7 h @ 5 mL/min	50h à 0.01 mL/min, 8h à 62.5 mL/min VGAI durée max = 75 h @ 0,01 L/min	4h à 10h Adaptation VGAI durée max = 24 h @ 21 mL/min	4h Adaptation VGAI durée max = 24 h @ 21 mL/min	1 h	2h VGAI Voir si possible de monter à 24 h ou 7 jours	8h voir si adaptation à 24h ou 7 jours avec débit	2h prolongeable à 8h donc 160L	NR	NR	500 à 50 min	?	24h
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	CS <sub>2</sub> , 4 mL, étalon interne acétate de propyle, 1 µl inj.	CS <sub>2</sub> 1 mL, étalon interne n-propylbenzène, 1 à 5 µl inj.	CS <sub>2</sub> 1 mL, étalon externe, 1 µl inj.	CS <sub>2</sub> 1 mL, étalon externe, 1 µl inj.	CS <sub>2</sub> 1 mL + étalon interne n-hexylbenzène, 1 µl inj.	CS <sub>2</sub> 0.9 mL + 0.1 mL mélange étalons internes ds 2-phénoxyéthanol, 0.2 µl inj.	CS <sub>2</sub> 2 mL + étalons internes Toluène D8 ds n-decane	10 mL CS <sub>2</sub>	CS <sub>2</sub> 5 mL + étalon interne ds 2-Méthylheptane/n-decane	CS <sub>2</sub>	CS <sub>2</sub>	1 mL CS <sub>2</sub> + étalon interne	1 mL CS <sub>2</sub>	1 mL CS <sub>2</sub> + étalon interne
	<b>Technique d'analyse</b>	GC - MS	GC - FID	GC - FID	GC - FID	GC - FID ou MS, 1 µl inj.	GC - MS	GC - MS, 1 µl inj.	GC - FID, 3 µl inj.	GC - FID, 1 µl inj.	GC - FID	GC - FID ou MS	GC - FID ou MS, 1 µl inj.	GC - FID ou MS, 1 à 5 µl inj.	GC - FID ou MS
	<b>Paramètres analytiques</b>	Col. Capillaire polaire 60 m	Col. Inox 6.1 mx3.17mm 10% FFAP	Col. Capillaire polaire 30mx3.2 mm 100%PEG	Col capillaire apolaire 60mx0.32 mm DB1	Col capillaire apolaire 20mx0.18 mm DB-624	Col capillaire apolaire 40mx0.18mm DB1-MS	Col capillaire apolaire 60mx0.32 mm ZB-624	Col capillaire apolaire 30mx0.32 mm DB-5	60 mx0.25mm HP-5, 1 µl inj.	PEG	Colonne capillaire 50mx0.22 mm BP1 ou BP10	Colonne capillaire 50mx0.22 mm apolaire ou polaire	Colonne capillaire BP1 ou BP10	Colonne capillaire de séparation le Benzène

## Annexe 7.2 : Méthode B : Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption solvant, et analyse part headspace/GC/FID

		MAK DGF Solvent Mixture Method 4 (1997)
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		Gaz
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	(SKC 226-36) Tube CA 630/315mg
	Débit	0.5 à 2 L/min
	Volume	120 L
	Durée	1 à 4 h
Analyse	Préparation échantillon	Désorption 5 mL, mélange DMF, Diméthylacétamide, alcool benzylique, acide diméthylesterphtalique, toluène. 1 mL ou volume équiv. à 3 sec d'inj.
	Technique d'analyse	Head-space/GC/FID, inj 1 mL, étalonnage externe
	Paramètres analytiques	Head-space 90°C, équil. 45 min, colonne 50mx0.32mm, DB5.

## Annexe 7.3 : Méthode C : Prélèvement passif sur badge charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/MS ou GC/FID

		MétoPol M-243 (2015)	MétoPol M-237 (2016)	OSHA 1005 V2.1 (2020)	ISO 16200-2 (2000)	HSE MDHS 88 (1997)	NF EN 14622-5 (2005)
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		Gaz					
Prélèvement	Actif / passif	Passif					
	Système de prélèvement	Badge disque charbon actif GABIE (200 mg CA)	Badge disque charbon actif GABIE (200 mg CA)	Badge disque charbon actif SKC 575-002 (ANASORB 747*, 500 mg) ou 3M 3520 (Membrane CA) ( *: Anasorb 747 = CA origine différente de coconut et pores plus réguliers avec taux de cendres très bas)	Badge charbon actif A: ORSA-5 (400 mg CA); B: 3M 3520 (170 mg), C: SKC 575-001* (350 mg CA), D: RADIELLO 130 (530 mg CA); E: AssayTechnology ChemDisk 541 (* version 001 non précisée mais désorption par 2 ports en arrière du badge, Annexe G3)	Badges charbon actif ORSA-5; 3M 3500/20, SKC 575-001; RADIELLO 130	Badges charbon actif ; ORSA-5; RADIELLO 130
	Débit	43.9 mL/min (ND 2076 § 3. Badge Gabie, validé entre 1.6 et 16 mg/m <sup>3</sup> , 1 à 6 h d'expo, 20°C HR% 50%, vitesse d'air entre 0.2 à 0.6 m/s, pas d'influence de la concentration, de la durée, écart type 48 mesures 4.2%, incertitude globale relative 6.8%. Copollution étudiée avec 150 ppm essence, pas d'effet. Rétrodiffusion 2% sur 480 min, 30 min expo à 16 mg/m <sup>3</sup> et 450 à 0 ppm.		SKC 575-002 : 17 mL/min, 3M 3520 :34.6 mL/min (§2.4.2)	En mL/min ORSA-5 (A): 6.44; 3M 3520 (B): 35.5; SKC 575-001 (A): 16.0; RADIELLO 130 (A): 80.0; E: Assay Techn: 6.76; remplacé par 566AT 9.69 mL/min et 525AT 76.7 ml/min	Idem Protocole 4 - badge AssayTechnology	En µg/ppm/h ORSA-5 1 à 4 semaines à 7.1 µg/m <sup>3</sup> , 1.72 à 1.37; à 18.7 µg/m <sup>3</sup> : 1.41 à 1.32 Radiello 130: Durée ??? Concentration 3 à 200 µg/m <sup>3</sup> débits en cm <sup>3</sup> /min, 77.3 à 76.3
	Volume	testé jusqu'à 24 L (9h07) Pas de test sur 7 jours (442.5 L)	testé jusqu'à 24 L (9h07)	SKC et 3M 3520 testés à 10 min et 4h; 4.08L recommandés pour SKC 575; 8.3 L pour 3M 3520	ORSA-5: 3.09L; 3M 3520: 17L; SKC 575-001: 7.7L; RADIELLO 130: 38.4L; Assay Techn. : 3.25L		Prélèvements jusqu'à 4 semaines pour ORSA, variation de -20.3% du débit à 7.1 µg/m <sup>3</sup> ; - 6.4% à 18.7 µg/m <sup>3</sup> . Débits du Radiello, 79.2 ± 4 ml/min pour 3 à 200 µg/m <sup>3</sup> , durée ?
	Durée	8h (pas de test sur 7 jours)	8h	Jusqu'à 4h SKC 575 et 3M 3520, mais débits testés jusqu'à 10h, stable à 7.5 et 74.8 mg/m <sup>3</sup> générés	8h	8h	1 à 4 semaines ORSA-5 Pas renseigné Radiello 130



		MétoPol M-243 (2015)	MétoPol M-237 (2016)	OSHA 1005 V2.1 (2020)	ISO 16200-2 (2000)	HSE MDHS 88 (1997)	NF EN 14622-5 (2005)
Analyse	Préparation échantillon	Désorption 2 à 5 mL avec étalon interne acétate de n-propyle ds CS <sub>2</sub> , 1 µl inj.	Désorption 2 à 5 mL CS <sub>2</sub> avec étalon externe ds CS <sub>2</sub>	Désorption 2 mL CS <sub>2</sub> avec étalon externe ds CS <sub>2</sub> , 1 µl inj.	Désorption CS <sub>2</sub> , volume variable selon badge, ORSA-5 2 à 10 ml, 3M 3520 1,5 ml, SKC-575 2ml, RADIELLO 130 2 ml, Assay Techn. 2 ml.	Désorption CS <sub>2</sub> , volume variable selon badge, 1 à 5 µl inj.	Désorption CS <sub>2</sub> , 2 mL, 1 à 5 µl inj.
	Technique d'analyse	GC/Masse	GC/FID	GC/FID	GC-FID, MS,PID ou autres	GC-FID, MS,PID ou autres	GC-FID, MS,PID ou autres
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire semi-polaire, ion de dosage m/z=43 et de réf. 61 et 73	Colonne polaire	Colonne capillaire 60 m apolaire DB1	Colonne capillaire apolaire à polaire ex 50 m DB1 à 10	Colonne capillaire apolaire à polaire ex 50 m DB1 à 10	NR

Annexe 7.4 : Méthode D : Prélèvement actif sur tube adsorbant, désorption thermique, analyse par GC/MS ou GC/FID

		MAK DFG Solvent Mixture 5 (1997)	DGUV 213-504 /03 (2019)	BIA-6265 - meth 2 (2013, 2019)	NF EN ISO 16017-1 (2001)	NF EN ISO 16000-6 (2021)	MDHS 72 (1993)	MDHS 104 / meth 1 (2016)	NF EN 14662-1 (2005)	EPA TO-1 (1984)	EPA TO-2 (1984)	EPA TO-17 (1999)	LCSQA "surveillance du benzène par échantillonnage actif" de 2006 à 2010	FDX43 -070-5
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		gaz												
Actif / passif		actif												
Prélèvement	Système de prélèvement	Tubes acier Perkin Elmer avec Tenax TA (60/80, 220-230 mg), XAD-4 (0.2-0.4mm, 450 mg), ou Chromosorb 106 (300 mg) tests réalisés sur Tenax TA	Carbopack B (40/60 mesh, 200 mg)/ Carbopack X (40/60 mesh, 270 mg) Tubes d'acier inoxydable type Perkin (long 8,9 cm, diamètre 0,63 cm)	Carbopack B (40/60 mesh, 200 mg)/ Carbopack X (40/60 mesh, 270 mg) Tubes d'acier inoxydable type Perkin (long 8,9 cm, diamètre 0,63 cm)	Tubes adsorbants variés en acier généralement en acier type PE (200 à 1000 mg d'adsorbant selon densité)	Tubes adsorbants variés en acier type PE ou en verre (89 mm x 6,4 mm od) Billes de verre/quartz / Tenax TA / Carbopack X / Carbograph 5 TD / Tamis moléculaire	Tube acier type Perkin Elmer Tenax TA ou Chromosorb 106	Tube acier type Perkin Elmer Tenax TA ou Chromosorb 106	Tubes 90 mm x 6.35 mm od (acier ou verre) sorbants avec une granulométrie de 0,18mm à 0,25 mm (60 à 80 meshes) recommandé si granulométrie différente : volume de claquage peut être affecté tubes avec 200 à 1000mg de sorbant suivant sa densité	Tube Tenax GC (60/80)	Tube tamis moléculaire 400 mg (Spherocarb 60/80)	Tube mono- ou multi-adsorbant 200 mg 20 à 80 mesh (6 mm od) en acier ou verre (ex mono- : Chromosorb 106, Carbopack B ou Tenax) (ex multi: Tenax GR/Carbopack B, carbopack B/carboxen 1000 ou Carbopack B/Carbosieve SIII, Carbopack C/Carbopack B/Carbosieve SIII,)	500mg de Carbopack X (40-60mesh)	450-500mg de Carbopack X (40-60mesh)

		MAK DFG Solvent Mixture 5 (1997)	DGUV 213-504 /03 (2019)	BIA-6265 - meth 2 (2013, 2019)	NF EN ISO 16017-1 (2001)	NF EN ISO 16000-6 (2021)	MDHS 72 (1993)	MDHS 104 / meth 1 (2016)	NF EN 14662-1 (2005)	EPA TO-1 (1984)	EPA TO-2 (1984)	EPA TO-17 (1999)	LCSQA "surveillance du benzène par échantillonnage actif" de 2006 à 2010	FDX43 -070-5
									Tests sur Carbopack B					
Prélèvement	Débit	1 - 4 mL/min recommandé (pompe Aircheck avec réducteur) Débit de 4,3 mL/min nécessaire sur 24 h	33 mL/min Débit de 2,75 mL/min nécessaire sur 24 h pour 3,96 L	33 mL/min (2 L/h) Débit de 1,4 mL/min nécessaire sur 24 h pour 2 L	5 - 500 mL/min Débit ajusté à 19,4 mL/min pour 24 h (SSV = 28 L)	20 - 200 mL/min	Débit > 5 mL/min préconisé Max 200 mL/min	20 - 100 mL/min	5 - 200 mL/min	10 - 500 mL/min	10 - 500 mL/min	10 - 200 mL/min	10 mL/min	10mL/min
	Volume	0,1 - 0,2 L Max 2/3 du volume de claquage : 6,25 L (Tenax TA) 26,5 L (Chromosorb 106)	2 L max	2 L	1 - 10 L recommandé pour une capacité totale maximum de 1000 µg en COV	5 L max recommandé sur Tenax TA < SSV = 6,2 L pour 200mg de Tenax TA (recommandation de prélever au moins 3 échantillons de volumes différents en parallèle : si le résultats de l'analyse ne dépend pas du volume ALORS aucun	2.5 L recommandé	1 - 10 L	Min 5 L 7,2 - 288 L (24h) fonction du SSV (max 0,7 x Vol. Claquage)	2.5 L (SSV x 2/3)	100 L	0,5 - 5 L (variable selon adsorbant et SSV) 1 -4 L recommandé	100,8 L sur 7 jours (< SSV)	

		MAK DFG Solvent Mixture 5 (1997)	DGUV 213-504 /03 (2019)	BIA-6265 - meth 2 (2013, 2019)	NF EN ISO 16017-1 (2001)	NF EN ISO 16000-6 (2021)	MDHS 72 (1993)	MDHS 104 / meth 1 (2016)	NF EN 14662-1 (2005)	EPA TO-1 (1984)	EPA TO-2 (1984)	EPA TO-17 (1999)	LCSQA "surveillance du benzène par échantillonnage actif" de 2006 à 2010	FDX43 -070-5
						perçage ne s'est produit)								
	Durée	30 - 120 min	1 h max	1 h recommandé	Jusqu'à 4 h au débit de 20 mL/min	non définie	Durées possibles 4h @ 10 mL/min (2.4L) 15 min @ 10 mL/min (0.15 L)	entre 10 et 200 min recommandé Jusqu'à 4 h au débit de 20 mL/min	24 h	max 24 h	nd	1 h typiquement	7 jours durée compatible avec le SSV	
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique 10 mL/min (ATD) Tenax TA 250°C 10 min XAD-4 150°C 5 min	ATD Turbomatrix 650 Perkin Elmer Désorption thermique 15 min à 280 °C Piège froid Tenax TA (pas Air-Toxics qui ne convient pas)	Désorption thermique Piège froid (charbon graphitisé - 2013 ou Tenax-TA - 2019) Désorption 15 min à 300 °C 30 mL/min	Désorption thermique 160 °C (Chromosorb 106) 120 °C (Tenax TA) 180 °C (Parapak N) 375 °C (Sphercarb 300 mg) 370 °C (CA)	Désorption thermique 120 °C (Tenax TA)	Désorption thermique 120 °C (Tenax TA)	Désorption thermique 120 °C (Tenax TA)	Désorption thermique 180 - 375 °C Durée : 5-15 min Débit = 30-50 mL/min Piège froid à -180 jusqu'à +20 °C selon type	Désorption thermique	Désorption thermique 350-400 °C 10 min piège cryogénique	Désorption thermique 325 °C (carbopack/carboxen) 30 mL/min 300 °C (Tenax TA) 30 mL/min 200-300 °C sur 5-15 min à 30-100 mL/min	Désorption 400 °C, 35 mL/min 15 min	

		MAK DFG Solvent Mixture 5 (1997)	DGUV 213-504 /03 (2019)	BIA-6265 - meth 2 (2013, 2019)	NF EN ISO 16017-1 (2001)	NF EN ISO 16000-6 (2021)	MDHS 72 (1993)	MDHS 104 / meth 1 (2016)	NF EN 14662-1 (2005)	EPA TO-1 (1984)	EPA TO-2 (1984)	EPA TO-17 (1999)	LCSQA "surveillance du benzène par échantillonnage actif" de 2006 à 2010	FDX43 -070-5
Analyse	Technique d'analyse	GC/FID	GC/MS	GC/MS	GC/FID ou GC/MS	GC/MS	GC/FID	GC/FID ou GC/MS	GC/FID, GC/MS, GC/PID	GC/MS	GC/MS	GC/MS	Colonne de type CP-Sil 5CB (60m*0,25mm*1µm), détection FID	
	Paramètres analytiques	Injection -30->300°C Imput split 41 mL/min Output split 28 mL/min Colonne DB-Wax (30m x 0.23mm x 0.5µm) ou Colonne PVMS (50m x 0.32mm x 5 µm) Gaz vecteur Helium 125 hPa Four 50°C 10 min, 8°C/min à 120°C 1.2 min, 12°C/min à 200°C 10 min	Etalon interne (Toluène-D8) Injection -30°C -> 280 °C 3 min à 99c/s (piège TTA) Inlet split : 0 / outlet split 5 mL/min Rxi-5-Sil MS (60 m, 0,25 mm ID et 1 µm) 50°C 8 min, 3°C/min 70°C 3 min, 3°C/min 120 °C 1 min, 10°C/min 180°C 20 min Helium	Etalon interne (Toluène-D8 en 2013) ou Etalons internes (Toluène D8 et Benzène D6) en 2019 Injection -30 -> 300 °C hold 3 min (piège graphite ou tenax) Inlet split : 0 / outlet split 5 mL/min Rxi-5 Sil MS (60m x 0.25mm x 1 µm) 50°C 8 min, 3°C/min 77°C 3 min, 10°C/min 120 °C 1 min, 10°C/min	Injection -30 -> 300°C Colonne BP-1 ou BP-10 (50m x 0.22 mm) Four 50°C 10 min, 5°C /min à 250°C	Etalon interne (Toluène-D8 par exemple) spectromètre de masse (FID facultatif), capable de détecter une injection d'au moins 1 ng de toluène avec un rapport signal sur bruit d'au moins 5 à 1. colonne capillaire GC 5 % phényle et 95 % méthylpolysiloxane (30 m à 60 m, avec un diamètre interne compris entre 0,25 mm et 0,32 mm et une épaisseur de phase de	Injection -30 -> 300°C Colonne BP-1 ou BP-10 (50m x 0.22 mm) Four 10°C 10 min, 5°C /min à 250°C	Injection -10 -> 250-300°C Colonne 100% PDMS (50m x 0.5-1 µm) Four 50°C 5°C /min à 250°C	Injection 150- 350 °C avec inlet/outlet et splits colonnes capillaires (50m x 0,22mm x 1-5 µm) apolaire PDMS ou autre plus polaire Gaz vecteur Helium	injection 1-5% colonne capillaire SE-30 OV-1 (50m, 0.3mm id) 30°C à 200 °C à 8°C/min Helium 1-2 mL/min MS EI 70eV (30-400 amu)	injection 1-5% colonne capillaire SE-30 OV-1 (50m, 0.3mm id) -70°C à 150 °C à 8°C/min Helium 2-3 mL/min MS EI 70eV (30-300 amu) - 78 m/z	Injection 325 °C (250-350 °C à 40°/s) inlet/outlet split Même méthode analytique que EPA TO-15	Ensemble des paramètres de thermodesorption indiqués + programmation de la T° de la colonne analytique (rapport LCSQA 2007) Outlet split 4,5 mL/min Trap 80 mg Carbo-pack B 10°C (monté à 50°C pour limiter l'influence de HR élevée) Injection 350 °C 40°C/s Colonne CP-SIL 5CB (60m, 0.25mm, 1µm) Helium 1,7 mL/min 35 °C (10 min), 5 °C/min jusqu'à 140	

		MAK DFG Solvent Mixture 5 (1997)	DGUV 213-504 /03 (2019)	BIA-6265 - meth 2 (2013, 2019)	NF EN ISO 16017-1 (2001)	NF EN ISO 16000-6 (2021)	MDHS 72 (1993)	MDHS 104 / meth 1 (2016)	NF EN 14662-1 (2005)	EPA TO-1 (1984)	EPA TO-2 (1984)	EPA TO-17 (1999)	LCSQA "surveillance du benzène par échantillonn age actif" de 2006 à 2010	FDX43 -070-5
			2 mL/min MSD impact électron ique (70 eV mode SIM, ion quantif 78 m/z, qualif 51 m/z)	180°C 18.7 min Helium 2 mL/min MSD impact électroniqu e (70 eV mode SIM/TIC, ion quantif 78 m/z)		0,25 µm à 0,5 µm)							°C 15 °C/min jusqu'à 250 °C, 250 °C (3 min)	

**Annexe 7.5 : Méthode E : Prélèvement passif sur tube adsorbant, désorption thermique, analyse par GC/MS ou GC/FID**

		DFG Solvent mixture 5 (2005)	MTA/MA - 066/A19 (2019)	NF EN ISO 16017-2 (2003)	NF EN 14662-4 (2005)	MDHS 80 (1995)	MDHS 104 meth 2 (2016)	X43 D N 476	FD X 43-070-3	LCSQA 2008	LCSQA 2006-2021	OQAI 2007
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		gaz										
Prélèvement	Actif / passif	passif								Actif pour comparaison à une valeur de référence court terme Passif pour Valeur de référence long terme	Passif	
	Système de prélèvement	Tube passif Tenax TA ou Chromosorb 106 ou XAD-4 axial	Tube passif axial type PE (89 mm, 6,4 mm id) Tenax TA avec grille de diffusion à une extrémité	Tube diffusif axial Perkin Elmer Tenax TA ou Chromosorb 106	sorbants et géométries variables selon les tubes passifs utilisés (en général axial 90 mm x 6,4 mm od) Adsorbants 60/80 200 à 1000 mg  Carbopak B testé par LCSQA	Tube diffusif type PE Tenax TA (mais recommandés pour toluène à cumène, pas benzène) autres adsorbants présentés mais sans/peu de données : Chromosorb 106, Porapak, Sphero carb et CA)	Tube diffusif axial Perkin Elmer avec grille de diffusion à une extrémité Tenax TA	variable selon les tubes utilisés	variable selon les tubes utilisés	tube Radiello Code 145 pour VGAI long terme	tube Radiello Code 145 (carbograph 4)	tube Radiello Code 145 (carbograph 4)

		DFG Solvent mixture 5 (2005)	MTA/MA - 066/A19 (2019)	NF EN ISO 16017-2 (2003)	NF EN 14662-4 (2005)	MDHS 80 (1995)	MDHS 104 meth 2 (2016)	X43 D N 476	FD X 43-070-3	LCSQA 2008	LCSQA 2006-2021	OQAI 2007
Prélèvement	Débit	pas de valeur pour le benzène	0,499 mL/min (Tenax TA tube PE axial)	<p>Jusqu'à 8 heures d'exposition :</p> <p>0,41 mL/min (Tenax TA, A)</p> <p>0,42 mL/min (Porapak Q, A)</p> <p>0,57 mL/min (Tenax GR, B)</p> <p>0,54 mL/min (Chromosorb 106, B)</p> <p>Sur 1 semaine d'exposition</p> <p>0,46 mL/min (Tenax TA)</p> <p>0,67 ± 0,06 mL/min (Carbograph 1 ou Carbopack B)</p> <p>0,48 ± 0,03 mL/min (Chromosorb 106)</p> <p>0,38 mL/min (XAD-4)</p> <p>0,62 mL/min (Carbopack X, LCSQA)</p> <p>Sur 2 semaines d'exposition</p>	<p>Sur 1 semaine d'exposition :</p> <p>0,46 mL/min (Tenax TA)</p> <p>0,67 ± 0,06 mL/min (Carbograph 1 ou Carbopack B)</p> <p>0,48 ± 0,03 mL/min (Chromosorb 106)</p> <p>0,62 ± 0,06 mL/min (Carbopack X)</p> <p>Sur 2 semaines d'exposition :</p> <p>0,32 ± 0,01 mL/min (Tenax TA)</p> <p>0,63 ± 0,06 mL/min (Carbograph 1 ou Carbopack B)</p>	<p>Jusqu'à 8 heures d'exposition :</p> <p>0,41 mL/min (Tenax TA, A)</p> <p>0,42 mL/min (Porapak Q, A)</p> <p>0,57 mL/min (Carbograph 1 ou Carbopack B)</p> <p>mL/min (Tenax GR, B)</p> <p>0,54 mL/min (Chromosorb 106, B)</p> <p>Sur 2 semaines d'exposition</p> <p>[Diffusive Monitor #12] :</p> <p>0,48 ± 0,04 mL/min (Chromosorb 106, B)</p> <p>0,45 ± 0,05 mL/min (Chromosorb 106, B)</p>	<p>Jusqu'à 8 heures d'exposition :</p> <p>0,41 mL/min (Tenax TA, A)</p> <p>0,42 mL/min (Porapak Q, A)</p> <p>0,57 mL/min (Tenax GR, B)</p> <p>0,54 mL/min (Chromosorb 106, B)</p> <p>Sur 2 semaines d'exposition</p> <p>[Diffusive Monitor #12] :</p> <p>0,48 ± 0,04 mL/min (Chromosorb 106, B)</p> <p>0,45 ± 0,05 mL/min (Chromosorb 106, B)</p>	En Annexe D : incertitude sur débit d'échantillon nage modélisé pour tubes Radielo Prlvt =7jours)	En Annexe D : incertitude sur débit d'échantillon nage modélisé pour tubes Radielo Prlvt =7jours)	Débit modélisé à partir d'essais en chambre d'exposition pour prlvts de à 7 jours OU AU CHOIX valeur constante du débit	<p>Débit calculé</p> <p>27,9 ± 2,4 mL/min (LSQA 2004)</p> <p>Débit modélisé =31,9 - 0,18 T(°C) - 0,02 C (LSCQA 2004)</p> <p>Débit modélisé simplifié = 31,4 - 0,18 T(°C) (LCSQA 2008)</p>	<p>Débit modélisé =31,9 - 0,18 T(°C) - 0,02 C (LSCQA 2004)</p>



		DFG Solvent mixture 5 (2005)	MTA/MA - 066/A19 (2019)	NF EN ISO 16017-2 (2003)	NF EN 14662-4 (2005)	MDHS 80 (1995)	MDHS 104 meth 2 (2016)	X43 D N 476	FD X 43-070-3	LCSQA 2008	LCSQA 2006-2021	OQAI 2007
				: 0,32 ± 0,01 mL/min (Tenax TA) 0,63 ± 0,06 mL/min (Carbograph 1 ou Carbopack B) 0,47 ± 0,06 mL/min (Chromosorb 106) Sur 4 semaines 0,22 ± 0,03 mL/min (Tenax TA) 0,58 ± 0,05 mL/min (Carbograph 1 ou Carbopack B) 0,40 ± 0,08 mL/min (Chromosorb 106)	k B) 0,62 ± 0,06 mL/min (Carbopack k X) 0,47 ± 0,06 mL/min (Chromosorb 106) Sur 4 semaines 0,03 mL/min (Tenax TA) 0,58 ± 0,05 mL/min (Carbograph 1 ou Carbopack B) 0,40 ± 0,08 mL/min (Chromosorb 106)	0,63 ± 0,06 mL/min (Carbograph 1, B)	0,63 ± 0,06 mL/min (Carbograph 1, B)					
Prélèvement	Volume	--										
	Durée	4 - 8 h recommandé	4 h recommandé (30 min à 6 h)	8 h à 4 semaines	14 jours	30 min à 8 h	15 min à 8 h			4,5 jours du lundi matin au vendredi après midi	7 jours	7 jours

		DFG Solvent mixture 5 (2005)	MTA/MA - 066/A19 (2019)	NF EN ISO 16017-2 (2003)	NF EN 14662-4 (2005)	MDHS 80 (1995)	MDHS 104 meth 2 (2016)	X43 D N 476	FD X 43-070-3	LCSQA 2008	LCSQA 2006-2021	OQAI 2007
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique 10 mL/min Tenax TA 250°C 10 min XAD-4 150°C 5 min	Désorption thermique 250 °C 5 min à 85 mL/min Piège froid à -30 °C	Désorption thermique 5-15 min 250-325 °C 30-50 mL/min 300 °C Tenax TA 30 mL/min	Désorption thermique 180 - 325 °C 5-15 min 30 - 50 mL/min 325°C 30 mL/min Carbograph 1/4, Carboapak B 400 °C 30 mL/min Carboapak X 250 °C 30 mL/min Chromosorb 106 300 °C 30 mL/min Tenax TA Piège froid -180 à +20°C	Désorption thermique 5 min 250°C	Désorption thermique 120 °C Tenax TA 160 °C Chromosorb 106			Préparation de l'échantillon par balayage avec AZ sec à un débit de 10 à 30mL/min à une T° de 300°C	Désorption 350 °C 35 mL/min 10 min	
	Technique d'analyse	GC/FID	GC/FID	GC/FID	GC + PID/FID/SM ou tout détecteur permettant de détecter 1ng de	GC/FID capacité à détecter 5 ng toluène avec S/N de 5	GC/FID			GC/FID ou GC/MS ou GC/MS-FID	GC/FID	

		DFG Solvent mixture 5 (2005)	MTA/MA - 066/A19 (2019)	NF EN ISO 16017-2 (2003)	NF EN 14662-4 (2005)	MDHS 80 (1995)	MDHS 104 meth 2 (2016)	X43 D N 476	FD X 43-070-3	LCSQA 2008	LCSQA 2006-2021	OQAI 2007
					benzène avec un rapport S/N d'au moins 10/1							
	Paramètres analytiques	<p>Injection -30-&gt;300°C                      Input split 41 mL/min                      Output split 28 mL/min                      Colonne DB-Wax (30m x 0.23mm x 0.5µm) ou Colonne PVMS (50m x 0.32mm x 5 µm)                      Gaz vecteur Helium 125 hPa                      Four 50°C 10 min, 8°C/min à 120°C 1.2 min, 12°C/min à 200°C 10 min</p>	<p>Injection 250 °C                      Inlet 75 mL/min / outlet 20 mL/min                      Colonne Elite-Wax (30m x 0.32mm id, 1 µm)                      Gaz vecteur 1 mL/min                      Four 100 °C</p>	<p>Injection -10 -&gt; 250-300°C                      Colonne BP-1 ou BP-10 (50m x 0.5-1 µm)                      Four 50°C                      5°C /min à 250°C</p>	<p>Injection 250-350 °C                      colonne capillaire PDMS (50m x 0,22mm x 1-5 µm) apolaire ou légèrement polaire                      Four 50 10 min puis 250 °C à 5°C/min gaz vecteur Helium</p>	<p>Injection -- 30,-10 -&gt; 250-300°C                      split 100:1                      Colonne BP-1 ou BP-10 (50m x 0.5-1 µm)                      Four 50°C                      5°C /min à 250°C                      Helium</p>	<p>Injection - 10 -&gt; 250-300°C                      Colonne BP-1 ou BP-10 (50m x 0.5-1 µm)                      Four 50°C                      5°C /min à 250°C</p>		<p>Ensemble des paramètres analytiques de thermodésorption/injection/ colonne chromatographique + programmation T° précisés</p>	<p>Piège secondaire Carbpac k B 80 mg 10 °C                      Injection 350 °C 10 min à 40°C/s                      Outlet split 10 mL/min                      Colonne CP-SIL-5-CB (60m, 0.25mm, 1µm)                      Helium 1,7 mL/min 35 °C (10 min), 5 °C/min jusqu'à 140 °C 15 °C/min jusqu'à 250 °C 250 °C (3 min)</p>		

## Annexe 7.6 : Méthode F : Prélèvement par canister, préconcentration, analyse GC-FID ou GC-MS

		EPA TO-14A (1999)	EPA TO-15 (1999)	LCSQA (2018)
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		gaz		
Actif / passif		actif		
Prélèvement	Système de prélèvement	SUMMA® canister en acier passivé pressurisé ou subatmosphérique Préalablement nettoyé par le vide (pression < 0,05 mm Hg) après avoir pressurisé en air zéro (possibilité de chauffage)	Canister en acier passivé pressurisé ou subatmosphérique Préalablement nettoyé par le vide (pression < 0,05 mm Hg) après avoir pressurisé en air zéro (possibilité de chauffage) + Tube adsorbant (Carbopack B 200 mg / Carbosieve SIII 50 mg)	Canister Silcocan
	Débit	variable (qq mL/min) ex : 10 mL/min sur 24 h en mode pressurisé à 144 kPa  Pression finale de l'ordre de 88, kPa (subatmosphérique) jusqu'à 202 kPa (2 atm) en mode pressurisé	variable (qq mL/min) et variable ou non durant le prélèvement (si régulateur de débit présent en mode subambiant ou pressurisé) ex : 10 mL/min sur 24 h en mode pressurisé à 144 kPa  Pression finale de l'ordre de 88, kPa (subatmosphérique) jusqu'à 202 kPa (2 atm) en mode pressurisé	fonction de la pressurisation et de la durée.
	Volume	Canister de capacité <= 6 L Prise d'essai type : 300 - 500 mL	Canister de capacité <= 6 L Prise d'essai type : 300 - 500 mL à 25 °C	600mL
	Durée	10-30 secondes à 12-24 h	10-30 secondes à 1-24 h	max 48 h

		EPA TO-14A (1999)	EPA TO-15 (1999)	LCSQA (2018)
Analyse	Préparation échantillon	1. Prélèvement d'un aliquot d'air du canister directement dans le système d'analyse 2. Séchage de l'air pour réduire la vapeur d'eau (Nafion) 3. Piégeage dans un piège cryogénique 4. Désorption et injection vers GC/MS	1. Prélèvement d'un aliquot d'air du canister directement vers un tube adsorbant 2. Au besoin séchage de l'air pour réduire la vapeur d'eau (Nafion) 3. Piégeage dans un piège cryogénique 4. Désorption et injection vers GC/MS	"Passage du flux d'air sur une membrane Nafion (traitement de l'humidité)
	Technique d'analyse	GC/MS ou GC/Multidétecteur	GC/MS	Piège Carbopack/Carbosieve SIII (100/100 mg) à -30 °C
	Paramètres analytiques	Injection splitless -160 à 120 °C en 60 s Colonne OV-1 (50m, 0.32mm id, 0.88µm) Four -50 °C 2 min, 8C/min à 150 °C, 15 min MS en mode SIM ou SCAN (18 - 250 amu)	Colonne 100% ou 95% apolaire MS EI (35-300 amu) quadropole ou Ion trap	Thermodésorption 300 °C 10 min (40°C/s)"

## Annexe 7.7 : Méthode G : Analyseur automatique

		NF EN 14662-3 (2015)	EPA TO-3 (1984)	LCSQA (2005, 2007)
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		gaz		
Actif / passif		actif		
Prélèvement	Système de prélèvement	Analyseur basé sur prélèvement automatique (semi-continu ou continu) sur tubes adsorbants multiples (60/80) du même type.  Adsorbants utilisés selon analyseurs : Carbotrap/Carbosieve SIII, Tenax GR, Carbotrap/Carbopack, Porapak SuperQ	2 systèmes : 1) GC automatisé HP 5880A + Système de collecte NUTECH 320-01 2) Système manuel de collecte connecté au piège cryo/GC	Analyseurs Chromatotec/FID, VOC 71M/FID et VOC71M/PID, GC 955 Synspech, GC 855 Syntech  Adsorbant variable selon analyseurs : carbotrap, Tenax TA, carbopack
	Débit	non indiqué mais selon volume de prise d'essai et durée des cycles < 60 mL/min (variable selon analyseurs)	10 - 100 mL/min	20-92,5 mL/min 18,5 mL/min (Discontinu 5 prises en 12 min GC 955)
	Volume	100 à 1800 mL selon analyseurs	100 - 1000 mL	0,09 - 1 L / 15 min selon analyseur
	Durée	Cycles de 15 min à 1 h Exigence : 14 jours sans intervention avec disponibilité de données > 90%		10 min 12-15 min toutes les 15 min

		NF EN 14662-3 (2015)	EPA TO-3 (1984)	LCSQA (2005, 2007)
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique 140 à 340 °C selon analyseurs 0,5 - 2,5 min à 0,5 -15 mL/min	Piège cryogénique refroidi à -160 °C (tube acier 20 cm x 0,2 cm id rempli de billes de verre 60/80) avec membrane Nafion en amont  Désorption thermique à 120 °C en 60s	Thermodésorption 180 - 380 °C
	Technique d'analyse	online GC/FID ou GC/PID	online GC/FID ou GC/ECD ou GC/PID	online GC/FID ou GC/PID
	Paramètres analytiques	Injection 350 °C Colonnes BGB 2,5 / CP-WAx52CB / EPA 624 / AT-5 / BP1 (9m à 60m, 02 à 053 mm id Four 35-180 / 80 / 45-140 / 45-60 ) ou 48-200 °C Vérification d'un point de contrôle toutes les 2 semaines	Injection -160 à +120 °C Colonne capillaire 50m x 0,32 mm Four initial -50 °C 2 min, 8°C/min jqà 150°C Point de contrôle tous les 4-6 h	Colonne variable selon analyseurs (13-30m, 025-0,32mm, 1-1,5 µm) apolaire ou intermédiaire Utilisation d'H2 pour FID et gaz vecteur Utilisation de N2 pour gaz vecteur PID Four 25 - 190 °C

## 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  
Tél : 01 42 76 40 40  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) — @Anses\_fr