

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université SAAD DAHLEB - BLIDA 1-

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

**EVALUATION DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU
BENZENE, AU TOLUENE ET AU PLOMB, CHEZ LES
TRAVAILLEURS D'UNE ENTREPRISE DE CARBURANT**

THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences Médicales

Spécialité : Toxicologie

Présentée par MAMMERI Khaled

Devant le jury

Pr ABTROUN Rania	Faculté de Médecine d'Alger	Présidente
Pr AZZOUZ Mohamed	Faculté de Médecine d'Alger	Rapporteur
Pr GHARBI Abdelaziz	Faculté de Médecine de Blida	Examineur
Pr KADDOUR Salma	Faculté de Médecine d'Alger	Examineur
Pr MATARI Abdelmalek	Faculté de Médecine d'Alger	Examineur

Année universitaire

2020-2021

REMERCIEMENTS

*A mon directeur de thèse,
Monsieur le Professeur AZZOUZ Mohamed,
Professeur en Toxicologie*

Permettez-moi, Mr le Professeur, de vous exprimer ma profonde gratitude, d'abord pour avoir accepté de diriger ce travail, là où j'étais perdu...

Je vous remercie Mr, Pour le suivi et l'énorme soutien que vous m'avez prodigué, les pertinences critiques, orientations et le temps vous consacrés à affiner ce travail.

Votre disponibilité, vos hautes compétences scientifiques, et vos qualités humaines, font que travailler avec vous, est toujours un régal.

Permettez-moi Mr, de vous remercier du fond de mon cœur, je vous suis vraiment reconnaissant.

REMERCIEMENTS

*Présidente de jury,
Madame le Professeur ABTROUN Rania
Professeur en Toxicologie*

Madame le Professeur, vous me faites l'honneur et le grand plaisir de présider le jury de ce travail.

La qualité de votre encadrement et la sagesse de vos conseils durant mon cursus de résidanat, ont toujours été d'un apport inestimable dans l'enrichissement de mes connaissances.

Votre modestie et sympathie, m'avaient toujours marquée ; votre sérieux et votre soutien ne se sont jamais démentis.

Veillez accepter, Madame, l'expression de ma profonde considération et ma grande estime.

REMERCIEMENTS

Examineur,

Monsieur le Professeur GHARBI

Professeur en Chimie analytique

Monsieur le Professeur, vous me faites l'honneur et le grand plaisir de prendre part dans l'évaluation de cette thèse

Je vous suis très reconnaissant, pour les conseils précieux que vous m'avez prodigués à chaque fois où j'avais eu besoin, de votre encouragement et de vos recommandations scientifiques durant toute la période de réalisation de ce travail.

Monsieur, j'ai la chance et l'honneur d'évoluer dans un cadre professionnel où exerce un professeur de votre rang.

Veillez accepter, Monsieur, toute ma gratitude et mon profond respect.

REMERCIEMENTS

Examineur,

Monsieur le Professeur KADDOUR Salma

Professeur en Toxicologie

Madame le professeur, vous me faites l'honneur et le grand plaisir de juger ce travail.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de notre formation, de votre rigueur et compétence.

Mme, c'est un honneur de vous compter parmi les toxicologues qui ont marqué mon devenir dans cette grande famille.

Veillez accepter, Madame, mes sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

Examineur,

Monsieur le Professeur MATARI Abdelmalek

Professeur en Epidémiologie

Je vous remercie, Monsieur le professeur, pour avoir accepté d'examiner et juger ce travail.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ce travail, merci pour toutes vos remarques, commentaires et orientations scientifiques pertinentes, qui m'ont permis d'améliorer ce travail.

Monsieur, je vous remercie de l'aide que vous m'avez apporté, du temps que vous m'avez consacré et de votre disponibilité. Je vous en suis vraiment reconnaissant.

Veillez accepter, Monsieur, mes respects les plus distingués.

DEDICACES

A mes très chers parents : aucune dédicace ne saurait exprimer la gratitude, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

Aux âmes de mes beaux-parents, qu'ils soient au paradis inchallah.

A ma chère femme, ton soutien moral, ton aide sans égal et ton profond attachement m'ont permis de réaliser ce rêve. Sans ton aide et tes encouragements, ce travail n'aurait vu le jour. Reçois ce témoignage comme une reconnaissance de ma part : tu es mon porte bonheur.

A mes chers enfants, Akram, Chiraz et Ouassim, à chaque fois vous me posiez la question sur ce que je fais, et j'avais du mal à vous trouver des explications, mais je suis sûr que vous allez l'estimer et que ça vous servira de bon chemin, et que vous allez être convaincu que lorsque on s'attachera au dieu les notions changeraient de couleurs, hamdoulilah.

A mes chers frères et sœurs : Omar, Abderazak, Zeineb, Soumia, Rokaya, et à mes beau frères Abdelhalim, Mohamed et Abdelghani, et leurs enfants et familles.

A mes amis Hasrouri Hosni, Meguelati Mohammed et Alouti Nabil.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	XII
LISTE DES TABLEAUX.....	XIV
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XVII
INTRODUCTION.....	01
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I. Carburants et additifs	06
I.1. Historique des carburants	06
I.2. Additifs à l'essence	07
I.2.1. Dérivés du plomb.....	08
I.2.2. Benzène, toluène et autre.....	10
I.3. Différents types d'essence	10
I.3.1. Essence sans plomb	11
I.3.2. Essence normale.....	12
I.3.3. Supercarburant	13
CHAPITRE II. Données toxicologiques du benzène, du toluène et du plomb	15
II.1. Benzène	15
II.1.1. Propriétés physico-chimiques.....	15
II.1.1.1. Propriétés physiques.....	15
II.1.1.1. Propriétés chimiques.....	16
II.1.2. Sources d'exposition.....	16
II.1.3. Toxicocinétique.....	17
II.1.3.1. Absorption.....	17
II.1.3.2. Distribution	17
II.1.3.3. Métabolisme	18
II.1.3.4. Elimination.....	20
II.1.4. Mécanisme d'action toxique	21
II.1.5. Symptomatologie de l'intoxication	23
II.1.5.1. Toxicité aiguë.....	23
II.1.5.2. Toxicité chronique.....	24
A. Toxicité non hématologique.....	24
B. Toxicité hématologique.....	24
B.1. Toxicité hématologique non maligne	24
B.2. Hémopathies malignes et lymphopathies	24

B.3. Effets génotoxiques	25
B.4. Effets sur la reproduction.....	25
II.2. Toluène.....	26
II.2.1. Propriétés physico-chimiques.....	26
II.2.1.1. Propriétés physiques.....	26
II.2.1.2. Propriétés chimiques.....	27
II.2.2. Sources d'exposition.....	27
II.2.3. Toxicocinétique.....	28
II.2.3.1. Absorption.....	28
II.2.3.2. Distribution.....	28
II.2.3.3. Métabolisme.....	28
II.2.3.4. Elimination.....	31
II.2.4. Mécanisme d'action toxique.....	31
II.2. 5. Symptomatologie de l'intoxication.....	31
II.2.5.1. Toxicité aiguë.....	32
II.2.5.2. Toxicité chronique.....	32
A. Effet du toluène sur le système nerveux central.....	32
B. Effets sur la reproduction.....	33
C. Effets cancérigènes.....	33
D. Caractère génotoxique.....	33
E. Effets hépatiques.....	34
II.3. Plomb.....	34
II.3.1. Propriétés physico-chimiques.....	34
II.3.1.1. Propriétés physiques.....	34
II.3.1.1. Propriétés chimiques.....	34
II.3.2. Sources d'exposition.....	35
II.3.3. Toxicocinétique.....	36
II.3.3.1. Absorption.....	36
II.3.3.2. Distribution.....	37
II.3.3.3. Elimination.....	38
II.3.4. Mécanisme d'action toxique.....	38
II.3.4.1. Stress oxydant.....	38
II.3.4.2. Mécanisme ionique de la toxicité du plomb.....	41
II.3.4.3. Effet sur le système hématopoïétique.....	42

II.3.4.4. Effet sur le système nerveux.....	44
II.3.4.5. Effets rénaux.....	45
II.3.4.6. Effets cardiovasculaires.....	46
II.3.4.7. Effets sur le système reproducteur.....	46
II.3.4.8. Autres effets.....	46
II.3.5. Symptomatologie.....	47
II.3.5.1. Intoxication aiguë.....	47
II.3.5.2. Intoxication chronique.....	47
A. Atteinte hématologique.....	48
B. Forme digestive.....	49
C. Forme neurologique.....	49
CHAPITRE III. Surveillance de l'exposition au plomb et aux solvants.....	50
III.1. Choix des biomarqueurs de l'exposition professionnelle au benzène.....	51
III.1.1. Benzène sanguin, urinaire et dans l'air expiré	51
III.1.1.1. Benzène sanguin. Valeurs biologiques de référence.....	52
III.1.1.2. Benzène urinaire. Valeurs biologiques de référence.....	52
III.1.2. Acide S –phénylmercapturique (S-PMA).....	53
III.1.3. Acide trans-trans muconique (ttMA).....	54
III.1.4. Phénol, catéchol et hydroquinone	55
III.1.5. Adduits d'ADN et Adduits protéiques du benzène	55
III.2. Choix des biomarqueurs de l'exposition professionnelle au toluène.....	56
III.2.1. Toluène sanguin, urinaire et dans l'air expiré.....	56
III.2.1.1. Toluène sanguin.....	56
III.2.1.2. Toluène urinaire.....	57
III.2.1.3. Toluène dans l'air expiré.....	58
III.2.2. Acide S-benzylmercapturique urinaire (S-BMA).....	58
III.2.3. Ortho-crésol urinaire.....	59
III.2.4. Acide hippurique urinaire.....	60
III.3. Choix des biomarqueurs de l'exposition professionnelle au plomb.....	61
III.3.1. Indicateurs de l'exposition, de la dose interne ou du pool biologiquement actif.....	61
III.3.1.1. Dosage du plomb total sanguin (plombémie).....	61
III.3.1.2. Dosage du plomb total urinaire (plomburie spontanée).....	63
III.3.1.3. Plomburie provoquée par l'EDTA calcicodisodique.....	63

III.3.1.4. Plomb osseux.....	64
III.3.2. Indicateurs d'effets précoces.....	64
III.3.2.1. Acide delta-amino- lévulinique déshydratase (ALAD) érythrocytaire.....	64
III.3.2.2. Acide delta-amino- lévulinique (ALA).....	65
III.3.2.3. Protoporphyrines érythrocytaires.....	65
III.4. Benzène, toluène et plomb atmosphérique.....	66
CHAPITRE IV. Techniques analytiques	67
IV.I. Analyse atmosphérique.....	67
IV.1.1. Prélèvements atmosphériques.....	67
IV.1.1.1. Capteurs ou supports.....	67
A. Benzène et toluène.....	67
B. Plomb.....	67
IV.1.1.2. Mode d'échantillonnage.....	68
A. Echantillonnage actif.....	68
B. Prélèvement passif	70
B1. Tubes axiaux.....	70
B.2. Tubes radiaux.....	71
IV.1.2. Traitement de l'échantillon.....	72
IV.1.2.1. Benzène et toluène.....	72
IV.1.2.2. Plomb.....	72
IV.2. Analyse des biomarqueurs.....	72
IV.2.1. Dosage du benzène et du toluène sanguins et urinaires.....	72
IV.2.2. Acide S-phénylmercapturique (S-PMA) et acide S-benzylmercapturique (S-BMA) urinaires.....	73
IV.2.2.1. Prélèvement et conservation des urines.....	73
IV.2.2.2. Extraction et détermination analytique.....	73
IV.2.3. Dosage du plomb sanguin.....	74
IV.2.3.1. Spectrométrie d'absorption atomique (AAS)	77
A. Spectrométrie d'absorption atomique à atomisation par flamme (FAAS)	77
B. Spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS)	78
C. Voltampérométrie à redissolution anodique (ASV ou VRA)	78
C.1. Appareillage de laboratoire.....	78
C.2. Dispositif portable de voltampérométrie à redissolution anodique.....	79
D. Spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS)	80

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I. Matériel et méthodes	82
I.1. Structures concernées par l'étude	82
I.2. Population et paramètres d'étude	83
I.2.1. Population d'étude.....	83
A. Critères d'inclusion.....	83
B. Critères de non inclusion.....	83
I.2.2. Paramètres d'étude.....	84
I.2.2.1. Paramètres toxicologiques.....	84
I.2.2.2. Paramètres biologiques.....	84
I.2.3. Prélèvements.....	84
I.2.3.1. Prélèvement urinaire.....	84
I.2.3.2. Prélèvement sanguin.....	85
I.3. Matériel	85
I.3.1. Paramètres toxicologiques.....	85
I.3.1.1. Dosage chromatographique du benzène et du toluène urinaire.....	85
I.3.1.2. Analyse des métabolites urinaires.....	86
I.3.1.3. Dosage de la plombémie et de la plomburie.....	87
I.3.1.5. Autre matériel	88
I.3.2. Paramètres biologiques	88
I.4. Réactifs	89
I.4.1. Dosage du benzène et du toluène.....	89
I.4.2. Analyse des métabolites urinaires.....	90
I.4.3. Dosage de la plombémie et de la plomburie.....	90
I.4.4. Paramètres biologiques.....	90
I.4.4.1. Numération sanguine.....	90
I.4.4.2. Dosage de la créatinine urinaire.....	91
I.5. Méthodes	91
I.5.1. Dosage du benzène et du toluène urinaire.....	91
I.5.2. Analyse des métabolites urinaires.....	92
I.5.3. Dosage de la plombémie et de la plomburie.....	93
I.5.3.1. Traitement de l'échantillon.....	93
I.5.3.2. Analyse par spectrométrie d'absorption atomique (SAA-ET)	94

CHAPITRE II. Optimisation et validation du dosage des solvants.....	95
II.1. Optimisation analytique.....	95
II.1.1. Conditions chromatographiques.....	95
II.1.2. Choix de l'étalon interne.....	96
II.1.3. Optimisation du volume de prélèvement de l'espace de tête.....	97
II.1.4. Optimisation de la température de chauffage des vials (headspace)	98
II.1.5. Optimisation du temps de chauffage des vials (headspace)	99
II.1.6. Optimisation du volume des urines.....	99
II.1.7. Récapitulatif des conditions opératoires de la technique.....	100
II.2. Validation analytique.....	101
II.2.1. Sélectivité endogène.....	101
II.2.2. Identification de la fonction de réponse (courbe d'étalonnage)	101
II.2.2.1. Préparation des standards.....	101
II.2.2.2. Fonctions de réponse du benzène et du toluène.....	102
II.2.3. Limite de détection du benzène et du toluène.....	103
II.2.4. Estimation de la limite de quantification du benzène et du toluène.....	104
II.2.5. Etude de l'effet matrice.....	106
II.2.6. Linéarité, justesse et fidélité.....	108
II.2.6.1. Courbes d'étalonnage et vérification de l'homogénéité des variances.....	108
A. Dosage du benzène urinaire.....	109
A.1. Courbes d'étalonnage	109
A.2. Vérification de l'homogénéité des variances.....	111
A.3. Linéarité.....	112
B. Dosage du toluène urinaire.....	113
B.1. Courbes d'étalonnage	113
B.2. Vérification de l'homogénéité des variances	116
B.3. Linéarité.....	117
II.2.6.2. Justesse.....	118
A. Justesse intra- série.....	118
A.1. Dosage du benzène.....	121
A.2. Dosage du toluène.....	121
B. Justesse inter- séries.....	122
II.2.6.3. Fidélité – précision.....	122
II.2.7. Paramètres de validation de la technique de dosage des solvants.....	123

II.3. Analyse des métabolites du benzène et du toluène	124
II.3.1. Conditions opératoires.....	124
II.3.2. Conditions de la source d'ionisation en mode electrospray positif.....	124
II.3.3. Chromatogrammes et spectres de masse des étalons.....	124
CHAPITRE III. Optimisation et validation du dosage du plomb	129
III.1. Optimisation analytique	129
III.1.1. Optimisation du programme thermique.....	130
III.1.1.1. Optimisation de la température d'atomisation.....	130
III.1.1.2. Optimisation de la température de pyrolyse.....	131
III.1.1.3. Programme thermique retenu.....	133
III.1.2. Récapitulatif des conditions opératoires.....	133
III.2. Validation analytique	134
III.2.1. Choix des matrices biologiques.....	134
III.2.2. Identification de la fonction de réponse.....	135
III.2.3. Limite de quantification.....	137
III.2.4. Limite de détection.....	138
III.2.5. Etude de l'effet matrice.....	138
III.2.6. Linéarité, justesse et fidélité.....	140
III.2.6.1. Courbes d'étalonnage et vérification de l'homogénéité des variances.....	141
A. Dosage du plomb sanguin	141
A.1. Courbes d'étalonnage	141
A.2. Vérification de l'homogénéité des variances.....	145
A.3. Linéarité.....	145
B. Dosage du plomb urinaire.....	146
B.1. Courbes d'étalonnage	146
B.2. Vérification de l'homogénéité des variances pour le plomb urinaire.....	150
B.3. Linéarité.....	151
III.2.6.2. Justesse.....	152
A. Justesse intra- série.	152
B. Justesse inter- série.....	154
III.2.6.3. Fidélité – précision.....	155
III.2.7. Paramètres de validation de la technique de dosage du plomb sanguin et urinaire.....	155

CHAPITRE IV. Résultats	156
IV.1. Caractéristiques de la population d'étude	156
IV.1.1. Population professionnellement exposée (N=241)	156
IV.1.1.1. Répartition des sujets exposés selon le poste de travail	156
IV.1.1.2. Répartition des sujets exposés selon le secteur opérationnel	156
IV.1.1.3. Répartition des sujets exposés selon les antécédents médicaux	157
IV.1.2. Caractéristiques de la population des pompistes (106 sujets)	158
IV.1.2.1. Répartition des pompistes selon de type d'essence distribuée	158
IV.1.2.2. Répartition des pompistes selon le volume de supercarburant distribué	158
IV.1.2.3. Répartition des pompistes selon le volume d'essence « sans plomb » distribué	159
IV.1.2.4. Répartition des pompistes selon l'ancienneté au poste	159
IV.1.3. Caractéristiques de la population des mécaniciens (124 sujets)	160
IV.1.3.1. Répartition des mécaniciens selon le type de spécialité	160
IV.1.3.2. Répartition des mécaniciens selon la structure d'exercice	160
IV.1.3.3. Mécaniciens concernés par le contact cutané avec l'essence	160
IV.1.3.4. Répartition des mécaniciens selon l'ancienneté au poste de travail	161
IV.1.4. Caractéristiques des agents de « maintenance carburant » (11 sujets)	161
IV.1.5. Caractéristiques des sujets témoins (90 sujets)	161
IV.2. Résultats de dosage chez la population exposée (241sujets)	162
IV.2.1. Résultats de la plombémie et de la plomburie	162
IV.2.2. Benzène et toluène urinaires	163
IV.2.2.1. Benzène urinaire	163
IV.2.2.2. Toluène urinaire	164
IV.2.3. Paramètres hémobiotiques de la population exposée	165
IV.2.4. Population des pompistes (106 sujets)	168
IV.2.4.1. Résultats globaux des plombémies, des plomburies et des solvants	168
IV.2.4.2. Paramètres toxicologiques des pompistes selon le type d'essence distribuée	168
IV.2.4.3. Paramètres toxicologiques des pompistes selon le volume de supercarburant	169
IV.2.4.4. Paramètres toxicologiques des pompistes selon l'ancienneté au poste	171
IV.2.4.5. Paramètres toxicologiques des pompistes selon le mois de prélèvement	172
IV.2.4.6. Paramètres toxicologiques des pompistes selon la tranche d'âge	173
IV.2.4.7. Résultats des paramètres hémobiotiques des pompistes	174
IV.2.5. Population des mécaniciens (124 sujets)	175
IV.2.5.1. Résultats globaux des plombémies, des plomburies et des solvants	175

IV.2.5.2. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon la spécialité.....	175
IV.2.5.3. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon la structure d'exercice (87 sujets).....	177
IV.2.5.4. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon le contact cutané avec l'essence.....	178
IV.2.5.5. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon l'ancienneté au poste.....	179
IV.2.5.6. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon le mois de prélèvement.....	180
IV.2.5.7. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon la tranche d'âge.....	182
IV.2.5.8. Résultats des paramètres hématologiques des mécaniciens.....	183
IV.2.6. Population des agents de « réparation carburant » (11 sujets)	184
IV.2.6.1. Résultats globaux des paramètres toxicologiques.....	184
IV.2.6.2. Résultats des paramètres hématologiques des agents de « réparation carburant ».....	185
IV.3. Population témoin (90 sujets)	186
IV.3.1. Paramètres toxicologiques de la population témoin.....	186
IV.3.2. Résultats des paramètres hématologiques des témoins.....	186
IV.4. Analyse statistique des résultats.....	188
IV.4.1. Population, professionnellement, exposée (241 sujets)	188
IV.4.1.1. Comparaison des plombémies et des plomburies moyennes.....	188
IV.4.1.2. Comparaison des paramètres hématologiques de la population exposée.....	189
IV.4.1.3. Comparaison des paramètres entre population exposée et témoins.....	190
IV.4.1.4. Estimation de l'odds ratio.....	190
IV.4.2. Population des pompistes (N=106)	193
IV.4.2.1. Comparaison des plombémies moyennes chez les pompistes.....	193
IV.4.2.2. Comparaison des plomburies moyennes chez les pompistes.....	194
IV.4.3. Population des mécaniciens (N=124).....	195
IV.4.3.1. Comparaison des plombémies moyennes, chez les mécaniciens.....	195
IV.4.3.2. Comparaison des plomburies moyennes chez les mécaniciens.....	196
IV.5. Analyse des métabolites S-PMA et S-BMA.....	197
IV.6. Résultats individuels des paramètres relatifs à la population d'étude.....	197
IV.6.1. Population exposée (241 sujets)	197
IV.6.1.1. Pompistes.....	197
IV.6.1.2. Mécaniciens.....	204
IV.6.1.3. Agents de « réparation carburant »	211
IV.6.2. Population témoin (90 sujets)	213

Chapitre V. Discussion des résultats	218
V.1. Résultats des témoins	218
V.1.1. Plombémie.....	218
V.1.2. Plomburie.....	220
V.1.3. Benzène et toluène.....	220
V.1.4. Paramètres hématologiques.....	220
V.2. Résultats de la population exposée (241 sujets)	221
V.2.1. Plombémie	221
V.2.1.1. Poste de travail.....	221
V.2.1.2. Ancienneté au poste.....	222
V.2.1.3. Tabagisme.....	223
V.2.2. Plomburie	223
V.2.2.1. Poste de travail	223
V.2.2.2. Tabagisme.....	224
V.2.3. Benzène et toluène urinaires	224
V.2.4. Paramètres hématologiques	225
V.3. Résultats des pompistes (106 sujets)	226
V.3.1. Plombémie	226
V.3.1.1. Volume de carburant distribué.....	226
V.3.1.2. Ancienneté au poste	228
V.3.1.3. Importance de l'exposition.....	228
V.3.2. Plomburie	229
V.3.2.1. Volume de carburant distribué.....	229
V.3.2.2. Ancienneté au poste	230
V.3.3. Benzène et toluène urinaire	230
V.3.4. Paramètres hématologiques	231
V.4. Résultats des mécaniciens (124 sujets)	232
V.4.1. Plombémie	232
V.4.1.1. Type de véhicule.....	232
V.4.1.2. Structure d'exercice	233
V.4.1.3. Importance de l'exposition.....	233
V.4.2. Plomburie	234
V.4.2.1. Structure d'exercice des mécaniciens « véhicules légers »	234
V.4.2.2. Ancienneté au poste	234

V.4.2.3. Importance de l'exposition.....	235
V.4.3. Benzène et toluène urinaires	235
V.4.4. Paramètres hémbiologiques.....	236
V.5. Agents de « réparation carburant »	238
V.6. Apports et limites de l'étude.....	239
Conclusion.....	240
Bibliographie.....	244
Annexes.....	265
Annexe 1 : Attestation de consentement	
Annexe 2 : Fiche de renseignements	
Annexe 3 : Fiches des étalons (S-PMA et S-BMA)	

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Schéma simplifié du moteur à explosion	07
02	Formules de l'isooctane et du n-heptane	08
03	Structure chimique du benzène	16
04	Biotransformation hépatique du benzène	18
05	Schéma métabolique simplifié du benzène, dans le foie et la moelle osseuse.	19
06	Leucémogénèse induite par le benzène	22
07	Structure chimique du toluène.	27
08	Métabolisme du toluène chez l'homme et l'animal	30
09	Mécanisme du développement du stress oxydatif dans une cellule exposée au plomb	39
10	Effet du plomb sur le métabolisme du glutathion (GSH)	40
11	Effet du plomb sur la synthèse du l'hème	43
12	Vue éclatée des différentes parties à assembler pour préparer une cassette fermée	68
13	Montage pour la vérification du débit de prélèvement d'une cassette fermée	69
14	Dispositif de prélèvement actif individuel	69
15	Tube de prélèvement passif axial	70
16	Tubes axiaux passifs mis en place dans des abris de protection	71
17	Tube passif radial type « Radiello R »	71
18	Vial de 04 ml	86
19	Chromatographe en phase gazeuse Perkin Elmer. CLARUS 680.	86
20	Chromatographe liquide ultra haute performance « ACQUITY™ »	87
21	Spectromètre d'absorption atomique. PinAAcle 900Z, Perkin Elmer	87
22	Automate de Numération sanguine, NIHON KOHDE, Model Celtac E	88
23	Automate de biochimie, Biosystème, model A15.	89
24	Étalons S-PMA et S-BMA et leurs dérivés deutérés.	90
25	Schéma du système espace de tête ou headspace.	91
26	Principe de fonctionnement d'un analyseur à temps de vol.	93
27	Dosage chromatographique GC-FID. Chromatogrammes du benzène et du toluène.	96
28	Dosage chromatographique CG-FID. Chromatogrammes du benzène, du toluène et du chloroforme (étalon interne).	97
29	Identification de la fonction de réponse du benzène	102
30	Identification de la fonction de réponse du toluène.	103
31	Chromatogramme du benzène et du toluène correspondant aux limites de quantification	105
32	Courbe d'étalonnage du benzène, à J1	109
33	Courbe d'étalonnage du benzène, à J2	110
34	Courbe d'étalonnage du benzène, à J3	110
35	Courbe d'étalonnage moyenne du benzène	111
36	Dosage du benzène urinaire. Etude de la linéarité.	113
37	Courbe d'étalonnage du toluène, à J1	114
38	Courbe d'étalonnage du toluène, à J2	114
39	Courbe d'étalonnage du toluène, à J3	115
40	Courbe d'étalonnage moyenne du toluène	116
41	Dosage du toluène urinaire. Etude de la linéarité	117
42	Chromatogramme de l'acide S-phényl mercapturique	125
43	Spectre de masse de l'acide S-phényl mercapturique	125
44	Chromatogramme de l'acide S-phényl mercapturique – d5 (étalon interne)	126
45	Spectre de masse de l'acide S-phényl mercapturique – d5	126
46	Chromatogramme de l'acide S-benzyl mercapturique	127
47	Spectre de masse de l'acide S-benzyl mercapturique	127

48	Chromatogramme de l'acide S-benzyl mercapturique – d5 (étalon interne)	128
49	Spectre de masse de l'acide S-benzyl mercapturique – d5 (étalon interne)	128
50	Dosage du plomb par SAA-ET. Minéralisât de sang (à gauche) et d'urine (à droite).	129
51	Dosage du plomb par SAA-ET. Minéralisât de sang et d'urine dilués	129
52	Dosage du plomb par SAA-ET. Courbe d'optimisation de la température d'atomisation.	131
53	Dosage du plomb par SAA-ET. Courbe d'optimisation de la température de pyrolyse	132
54	Identification de la fonction de réponse du plomb sanguin	136
55	Identification de la fonction de réponse du plomb urinaire	137
56	Courbe d'étalonnage du Plomb sanguin, à J1	141
57	Courbe d'étalonnage du Plomb sanguin, à J2	142
58	Courbe d'étalonnage du Plomb sanguin, à J3	143
59	Courbe d'étalonnage moyenne du Plomb sanguin	144
60	Etude de la linéarité pour le plomb sanguin.	146
61	Courbe d'étalonnage du Plomb urinaire, à J1	147
62	Courbe d'étalonnage du Plomb urinaire, à J2	148
63	Courbe d'étalonnage du Plomb urinaire, à J3	149
64	Courbe d'étalonnage moyenne du Plomb urinaire	150
65	Etude de la linéarité pour le plomb urinaire.	151
66	Répartition des sujets exposés selon le secteur opérationnel	157
67	Répartition des pompistes selon le type d'essence distribué	158
68	Répartition des pompistes selon l'ancienneté au poste de travail	159
69	Répartition des mécaniciens selon l'ancienneté au poste de travail	161
70	Plombémies moyennes des sujets exposés et des témoins	221
71	Mécaniciens et pompistes. Corrélation : Plombémie ($\mu\text{g/l}$) / Ancienneté au poste (ans)	222
72	Plomburies moyennes des sujets exposés et des témoins	224
73	Plombémie, plomburie, benzène et toluène urinaires, relevés chez les 15 sujets.	225
74	Plombémies moyennes des pompistes, selon le volume de carburant distribué.	227
75	Plombémies moyennes des pompistes, selon le type de carburant distribué.	227
76	Plombémies moyennes des pompistes, selon l'ancienneté au poste.	228
77	Plombémies moyennes des pompistes, selon le volume de supercarburant distribué.	229
78	Plombémie, plomburie, relevées chez les 04 pompistes présentant un taux de leucocytes supérieur à la normale ($11 \times 10^3/\text{mm}^3$).	231
79	Plombémie et Plomburie relevées chez les 10 pompistes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à la norme (13 g/dl).	232
80	Plombémies moyennes des mécaniciens selon le type de véhicule	233
81	Plombémies moyennes des mécaniciens, selon l'ancienneté au poste.	234
82	Plombémie, plomburie et benzène urinaire, relevés chez 12 mécaniciens.	235
83	Plombémie et plomburie relevées chez les 10 mécaniciens présentant un taux d'hématies inférieur à la norme ($4,28 \times 10^6/\text{mm}^3$).	237
84	Plombémie et plomburie relevées chez 14 mécaniciens présentant un taux d'hémoglobine inférieur à la norme (13 g/dl).	238

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
01	Composition de l'essence sans plomb. Produit NAFTAL	12
02	Composition de l'essence normale. Produit NAFTAL	13
03	Composition du supercarburant. Produit NAFTAL	14
04	Propriétés physiques du benzène	15
05	Propriétés physiques du toluène	26
06	Propriétés physiques du plomb	34
07	Effets toxiques de l'exposition prolongée au plomb en fonction de la plombémie	48
08	Valeurs biologiques de référence. Benzène sanguin	52
09	Valeurs biologiques de référence. Benzène urinaire	52
10	Valeurs biologiques de référence. Acide S -phénylmercapturique urinaire	53
11	Valeurs biologiques de référence. Acide trans-trans muconique urinaire	54
12	Valeurs biologiques de référence. Toluène sanguin	57
13	Valeurs biologiques de référence Toluène urinaire	58
14	Valeurs biologiques de référence. Acide S-benzylmercapturique urinaire	59
15	Valeurs biologiques de référence. O-crésol urinaire	60
16	Valeurs biologiques de référence. Acide hippurique urinaire	61
17	Valeurs biologiques de référence. Plombémie	62
18	Valeurs biologiques de référence. Plomburie spontanée	63
19	Valeurs limites d'exposition professionnelle. Benzène, toluène et plomb atmosphériques	66
20	Aperçu des méthodes de dosage du plomb dans le sang	76
21	Caractéristiques des étalons (benzène et toluène) et autres réactifs.	89
22	Conditions opératoires de la technique de Skender <i>et al.</i> (2002)	95
23	Réponses en aire du pic du benzène, du toluène et du chloroforme selon le volume de prélèvement de l'espace de tête.	98
24	Réponses en aire du pic du benzène, du toluène et du chloroforme selon la température de chauffage des vials (headspace).	98
25	Réponses en aire du pic du benzène, du toluène et du chloroforme selon le temps de chauffage des vials (headspace).	99
26	Réponses en aire du pic du benzène, du toluène et du chloroforme selon le volume de la prise d'essai urinaire.	99
27	Dosage du benzène et du toluène urinaire par chromatographie gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme. Conditions opératoires.	100
28	Identification de la fonction de réponse du benzène.	102
29	Identification de la fonction de réponse du toluène.	103
30	Estimation de la limite de détection du benzène et du toluène	104
31	Estimation de la limite de quantification du benzène et du toluène.	105
32	Dosage du benzène urinaire. Etude de l'effet matrice.	106
33	Dosage du toluène urinaire. Etude de l'effet matrice	107
34	Standards d'étalonnage et standards de validation du benzène et du toluène	108
35	Courbes d'étalonnage du benzène, à J1.	109
36	Courbes d'étalonnage du benzène, à J2	109
37	Courbes d'étalonnage du benzène, à J3	110
38	Courbe d'étalonnage moyenne du benzène	111
39	Vérification de l'homogénéité des variances pour le benzène	112
40	Dosage du benzène urinaire. Etude de la linéarité.	112
41	Courbe d'étalonnage du toluène, à J1	113
42	Courbe d'étalonnage du toluène, à J2	114
43	Courbe d'étalonnage du toluène, à J3	115

44	Courbe d'étalonnage moyenne du toluène	115
45	Vérification de l'homogénéité des variances pour le toluène	116
46	Dosage du toluène urinaire. Etude de la linéarité.	117
47	Calcul des biais et du recouvrement	118
48	Benzène urinaire. Réponses et concentrations calculées des standards de validation. J1, J2 et J3.	119
49	Toluène urinaire. Réponses et concentrations calculées des standards de validation. J1, J2 et J3.	120
50	Valeurs des biais relatifs des standards de validation (SV) du benzène. J1, J2 et J3.	121
51	Valeurs des biais relatifs des standards de validation du toluène. J1, J2 et J3	121
52	Valeurs des biais relatifs des standards de validation du benzène et du toluène. J1, J2 et J3	122
53	Dosage chromatographique du benzène et du toluène. Coefficients de variation intra et inter séries.	123
54	Paramètres de validation de la technique de dosage des solvants	123
55	Variation de l'absorbance d'une solution étalon de plomb à 20 µg/l, selon la température d'atomisation.	130
56	Variation de l'absorbance d'une solution étalon de plomb à 20 µg/l, selon la température de pyrolyse	132
57	Dosage du plomb sanguin et urinaire par SAA-ET. Programme thermique	133
58	Dosage du plomb sanguin et urinaire par SAA-ET. Conditions opératoires	133
59	Dosage du plomb urinaire. Absorbances des blancs matrices. (Matrice - urine).	134
60	Dosage du plomb sanguin. Absorbances des blancs matrices. (Matrice - sang).	134
61	Identification de la fonction de réponse du plomb sanguin	135
62	Identification de la fonction de réponse du plomb urinaire	136
63	Dosage du plomb sanguin et urinaire. Estimation de la limite de quantification	137
64	Dosage du plomb sanguin et urinaire. Estimation de la limite de détection	138
65	Dosage du plomb. Etude de l'effet matrice- sang	139
66	Dosage du plomb. Etude de l'effet matrice-urine	139
67	Dosage du plomb sanguin et urinaire. Standards d'étalonnage et standards de validation	140
68	Courbe d'étalonnage du plomb sanguin, à J1	141
69	Courbe d'étalonnage du plomb sanguin, à J2	142
70	Courbe d'étalonnage du plomb sanguin, à J3	143
71	Courbe d'étalonnage moyenne du plomb sanguin	144
72	Vérification de l'homogénéité des variances pour le plomb sanguin	145
73	Plomb sanguin. Etude de la linéarité	145
74	Courbe d'étalonnage du plomb urinaire, à J1	146
75	Courbe d'étalonnage du plomb urinaire, à J2	147
76	Courbe d'étalonnage du plomb urinaire, à J3	148
77	Courbe d'étalonnage moyenne du plomb urinaire	149
78	Vérification de l'homogénéité des variances pour le plomb urinaire	150
79	Plomb urinaire. Etude de la linéarité.	151
80	Plomb sanguin. Réponses et concentrations calculées des standards de validation. J1, J2 et J3.	152
81	Plomb urinaire. Réponses et concentrations calculées des standards de validation. J1, J2 et J3.	153
82	Plomb sanguin. Valeurs des biais relatifs des standards de validation. J1, J2 et J3	154
83	Plomb urinaire. Valeurs des biais relatifs des standards de validation. J1, J2 et J3	154
84	Plomb sanguin et urinaire. Valeurs des biais relatifs des standards de validation. J1, J2 et J3	154
85	Dosage du plomb sanguin et urinaire. Coefficients de variation intra et inter-séries	155
86	Paramètres de validation de la technique de dosage du plomb sanguin et urinaire	155
87	Répartition de la population exposée selon le poste de travail.	156
88	Répartition de la population exposée selon les antécédents médicaux	157
89	Répartition des pompistes selon le volume de supercarburant distribué par jour.	158
90	Répartition des pompistes selon le volume d'essence « sans plomb » distribué, par jour.	159

91	Répartition des mécaniciens selon le type de spécialité.	160
92	Répartition des mécaniciens selon la structure d'exercice.	160
93	Plombémie et plomburie de la population exposée (N = 241 sujets)	162
94	Répartition des plombémies et des plomburies de la population exposée, selon la tranche d'âge	163
95	Paramètres des sujets présentant des taux urinaires quantifiés de benzène	164
96	Paramètres hémobiotiques des sujets exposés (N=241)	165
97	Paramètres des sujets présentant des taux de leucocytes supérieurs aux taux de référence.	165
98	Paramètres des sujets présentant des taux d'hématies inférieurs au taux de référence.	166
99	Paramètres des sujets présentant des taux d'hémoglobine inférieurs au taux de référence.	167
100	Plombémie et plomburie des pompistes (106 sujets)	168
101	Plombémie et plomburie des pompistes selon le type d'essence distribuée (N = 106).	169
102	Plombémie et plomburie des pompistes selon le volume de supercarburant distribué, le jour du prélèvement	170
103	Plombémie et plomburie des pompistes selon l'ancienneté au poste	171
104	Plombémie et plomburie des pompistes selon le mois de prélèvement	172
105	Plombémie et plomburie des pompistes selon la tranche d'âge.	173
106	Résultats des paramètres hémobiotiques des pompistes	174
107	Plombémie et plomburie des mécaniciens (N = 124)	175
108	Plombémie et plomburie des mécaniciens selon la spécialité (N = 124).	176
109	Plombémie et plomburie des mécaniciens des véhicules légers, selon la structure d'exercice (N=87).	177
110	Plombémie et plomburie des mécaniciens selon le contact cutané avec l'essence, le jour de prélèvement (N = 124)	178
111	Plombémie et plomburie des mécaniciens selon l'ancienneté au poste (N = 124).	179
112	Plombémie et plomburie des mécaniciens selon le mois de prélèvement (N = 124)	181
113	Plombémie et plomburie des mécaniciens selon la tranche d'âge.	182
114	Résultats des paramètres hémobiotiques des mécaniciens (N = 124)	183
115	Plombémie et plomburie des agents de « réparation carburant » (N = 11).	184
116	Résultats des paramètres hémobiotiques des agents de « réparation carburant »	185
117	Paramètres toxicologiques de la population témoin (N = 90)	186
118	Résultats des paramètres hémobiotiques des témoins	186
119	Comparaison des plombémies moyennes des groupes de la population exposée (test de student)	188
120	Comparaison des plomburies moyennes de la population exposée (test de student)	189
121	Comparaison des paramètres hémobiotiques de la population exposée (test de student)	189
122	Comparaison des paramètres entre population exposée et témoins (test de student)	190
123	Interprétation de l'Odds Ratio	191
124	Risque de survenue d'anémie, au regard de l'exposition. Odds ratio. Répartition des effectifs	192
125	Comparaison des plombémies moyennes chez les pompistes (test de student).	193
126	Comparaison des plomburies moyennes chez les pompistes (test student)	194
127	Comparaison des plombémies moyennes, chez les mécaniciens (test de student)	195
128	Comparaison des plomburies moyennes chez les mécaniciens (test de student)	196
129	Résultats individuels des paramètres, chez les pompistes	198
130	Résultats individuels des paramètres, chez les mécaniciens	205
131	Résultats individuels des paramètres, chez les agents de « réparation carburant »	212
132	Résultats individuels des paramètres, chez les témoins	214
133	Plombémie relevée chez la population générale. Revue de quelques enquêtes internationales	219

Liste des abréviations et sigles

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)
ADH	Alcool Déshydrogénase
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFSSET	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
ALA	Acide Delta-Amino-Lévilinique
ALAD	Acide Delta-Amino-Lévilinique Déhydratase
ALDH	Aldéhyde Déshydrogénase
ALAS	Acide aminolévilinique synthétase
ALA-u	Acide Delta-Amino-Lévilinique urinaire
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AP	Aire du pic
ASQAB	Voltampérométrie à redissolution anodique
ASV	Association pour la Surveillance de la Qualité de l'Air dans l'Agglomération Bisontine et le Sud
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAR	Biologischer Arbeitsstoff Referenzwerte
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CAT	Catalase
CCE	Conseil des Communautés Européennes
CDC	Centers For Disease Control and prevention
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNESST	Commission des Normes, de l'Équité, de la Santé et de la Sécurité du Travail
CoA	Acyl coenzyme A
COV	Composés organiques volatils
CPG	Chromatographie en Phase Gazeuse
CV	Coefficient de Variation
CYP450	Cytochrome P 450
DFG	Deutsche Forschungs Gemeinschaft
EDTA	Ethylène Diamine Tétra Acétique
EMA	European Medicines Agency
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
ESI	Electro Spray Ionization
EU	European Union
FAAS	Spectrométrie d'absorption atomique à atomisation par flamme
FDA	Food and Drug Administration
FID	Flamme Ionization Detection
FIOH	Finnish Institute of Occupational Health
FM	Facteur Matrice
FSH	Folliculo-Stimulante Hormone
GABA-A	Acide gamma-aminobutyrique de type A
GC	Chromatographie en Phase Gazeuse
GC-FID	Chromatographie gazeuse, associée à la détection par ionisation de flamme
GFAAS	Spectrométrie d'absorption atomique en four graphite

GP X	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion
GSSG	Glutathion oxydé
Hb	Hémoglobine
HEI	Health Effects Institute
HO ₂ •	Hydroperoxydes
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
HS	Head Space
IBE	Indicateur Biologique d'Exposition
ICP-MS	Inductive Couplage Plasma -Mass Spectrométry
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INRS	Institut National de la Recherche Scientifique
INSPQ	Institut National de Santé Publique du Québec
IO	Indice d'Octane
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
LC-MS/MS	Chromatographie Liquide associée à la spectrométrie double masse
LCSQA	Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité d'Air
LMA	Leucémie Myéloïde Aiguë
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification
LSC	Cellules souches leucémiques
MPO	MyéloPerOxydase
MS	Masse Spectrometry
MTBE	Méthyl Tertio Butyl Ether
NO _x	Oxydes d'azote
O ₂ •-	Oxygène singulet
OMS	Organization Mondiale de la Santé
ONS	Office National des Statistiques
PPE	ProtoPorphyrine Erythrocytaire
Ppm	Partie Par Million
PPZ	Protoporphyrine Zinc
PTE	Plomb-Tétraéthyle
PTFE	Poly Tétra Fluoro Ethylène.
QTOF	Quadrupole Time Of Flight
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SAA	Spectrométrie d'Absorption Atomique
SAA-ET	Spectrophotométrie d'absorption atomique-électrothermique
S-BMA	S-benzyl mercapturic acid
S-PMA	S-phénylmercapturic acid
SFSTP	Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
SMD	Syndrome MyéloDysplasique
SOD	Superoxyde dismutase
SPE	Extraction en phase solide
SPME	Solide Phase Micro Extraction
SV	Standard de Validation
t, t-MA	Trans trans Muconic Acid
UPLC	Ultra Performant Liquide Chromatography

U.S. EPA	United States Environmental Protection Agency
UV	Ultraviolet
VBI	Valeur Biologique d'Interprétation
VBR	Valeur Biologique de Référence
VLE	Valeur Limite d'Exposition
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VME	Valeur Moyenne d'Exposition
VRA	Voltampérométrie à redissolution anodique
ZPP	Protoporphyrine zinc

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Il existe aujourd'hui, différents types d'essence, classés, principalement, en trois catégories : les essences ordinaires, les supercarburants plombés et les essences sans plomb. Il est à noter que les essences sans plomb contiennent, en quantités relativement importantes, des composants aromatiques tels que le benzène et le toluène, dangereux pour la santé.

L'avantage le plus important associé à l'introduction de l'essence sans plomb réside dans le fait qu'il permet d'introduire des pots d'échappement catalytiques, seul procédé efficace pour réduire la nocivité des gaz d'échappement des véhicules. Au-delà de la toxicité du plomb, cette raison pourrait, à elle seule, justifier l'introduction de l'essence sans plomb et l'élimination des carburants plombés.

Le benzène a été utilisé en tant qu'additif dans l'essence, depuis longtemps pour augmenter l'indice d'octane. L'indice d'octane est une caractéristique essentielle qui détermine la qualité de l'essence et les conditions optimales d'utilisation, liées au rendement thermodynamique du moteur. Le benzène a été, ensuite, remplacé par le plomb-tétraéthyle en tant qu'additif « antidétonant ».

Suite aux dispositions réglementaires relatives à la baisse des teneurs en plomb puis à sa suppression des essences, le benzène a été, de nouveau, utilisé dans l'essence, d'abord, à une teneur maximale autorisée de 5% (en volume), révisée, ensuite, à la baisse, soit 1%, depuis 2000, en Europe. Cependant, en Algérie, cette teneur maximale, est maintenue à 5%.

Le développement industriel et urbain a conduit, au cours des dernières décennies, à une pollution atmosphérique préoccupante, notamment, par l'émission de ces composés organiques volatils (COV), comme le benzène ou le toluène

En milieu urbain, Les émissions atmosphériques de benzène et de toluène ont deux sources majeures : les sources fixes telles que les stations de remplissage et de distribution de carburant et les sources mobiles telles que les moteurs de véhicules (par évaporation à partir des réservoirs et des carburateurs et, également, par les gaz d'échappement). 60 à 85% du benzène atmosphérique sont liés aux sources mobiles et aux stations de carburants. Le toluène est commun au gasoil et à l'essence.

Une autre source d'exposition est représentée par la fumée du tabac. La concentration du benzène peut être 10 à 20 fois plus élevée dans l'air expiré des fumeurs que des non fumeurs.

INTRODUCTION

Quant au plomb, sa présence dans l'essence constitue, souvent, la plus importante source d'émission à laquelle, l'homme est exposé, en milieu urbain. Cette source de pollution y rejette plus de 90 % de toutes les émissions de plomb atmosphérique.

A travers le monde, la diminution des teneurs en plomb dans les carburants de 0,4 à 0,15 g/l, puis sa suppression, a contribué à l'amélioration de la qualité de l'air par la diminution des concentrations atmosphériques en plomb.

En effet, depuis le 1er janvier 2000, l'essence plombée est bannie de la plupart des pays européens. La directive européenne 98/70 du 13 octobre 1998, qui fixe de nouvelles caractéristiques pour les carburants européens, à partir du 1er janvier 2000, prévoit, également, à la même date, l'interdiction de la commercialisation de l'essence plombée dans les États membres.

Cependant et à ce jour, plus d'une trentaine de pays, à travers le monde, dont l'Algérie, utilisent, encore, l'essence au plomb.

Rappelons qu'en Algérie, l'interdiction du plomb dans l'essence devait prendre effet, en 2000. L'adjonction de plomb dans l'essence, qui a varié, pendant de longues années, entre 0,5 et 0,6 g/l, est, actuellement, opérée à 0,4 g/l, ce qui peut, encore, générer d'importants rejets atmosphériques liés aux gaz d'échappement.

Depuis quelques années, l'essence sans plomb a fait son apparition dans notre pays.

En Algérie, Le parc national automobile a doublé, en dix-sept ans, passant de 2 786 257, en 1997 à 5 425 558 véhicules, en 2014. Il faut noter que le parc automobile comptait, en 2018, 1 611 315 véhicules (soit 38,38% du parc national), fabriqués, avant décembre 1988 et, donc, non adaptés à l'essence sans plomb (ONS, 2014, 2018).

L'accroissement du nombre de véhicules, a pour conséquence l'augmentation de la consommation de carburant et par suite, une exposition accrue de la population générale et, plus particulièrement, celle des sujets, professionnellement, exposés aux carburants (pompistes, mécaniciens...). D'où la nécessité d'évaluer le degré d'exposition de cette catégorie de sujets qui se trouvent au contact prolongé de ces produits et exposés, essentiellement, par voie respiratoire (pompistes) et secondairement par voie transcutanée (mécaniciens).

INTRODUCTION

Notre travail portera, précisément, sur cette catégorie de sujets, directement, exposés aux carburants (supercarburant, essence sans plomb).

Cette population offre l'opportunité d'une évaluation de l'exposition aux principaux polluants émanant de l'essence, comme le benzène, le toluène et le plomb ; et ce, au niveau des différents postes (pompistes, mécaniciens, agent de réparation du matériel spécifique aux carburants).

Objectif principal de l'étude :

Evaluation de l'exposition professionnelle au benzène, au toluène et au plomb chez des travailleurs exposés au carburant. La bio-métriologie portera sur le dosage de la plombémie, de la plomburie, du benzène et du toluène urinaire.

Objectifs secondaires :

- Analyse des métabolites urinaires du benzène : acide S-phénylmercapturique (S-PMA) et du toluène : S-benzylmercapturique (S-BMA).
- Bilan hémobiologique : numération sanguine, taux d'hémoglobine
- Mise au point et validation des techniques de dosage des paramètres étudiés.
 - Benzène et toluène urinaires par chromatographie gazeuse, associée à la détection par ionisation de flamme (GC-FID).
 - S-PMA et S-BMA urinaires par Chromatographie Liquide associée à la spectrométrie double masse (LC-MS/MS).
 - Plomb sanguin et urinaire par spectrophotométrie d'absorption atomique-électrothermique (SAA-ET).
- Etude des facteurs influençant l'exposition : notamment, le poste de travail, le volume de carburant, à la distribution, les facteurs individuels (tabagisme...).

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I. Carburant et additifs

I.1. Historique des carburants :

Le terme de « carburant » vient du latin *carbo*, qui signifie « charbon ». Le tout premier carburant date de 1804. Il alimentait les locomotives. Il s'agissait tout simplement d'eau chaude. Mais assez vite, l'eau est remplacée par le charbon, qui est à son tour remplacé par les produits pétroliers. (Douaud et Girard, 1992).

Couramment utilisés, en milieu professionnel et dans la vie quotidienne, les carburants constituent une source d'énergie mécanique qui joue un rôle important dans l'économie. Ils sont, en majorité, obtenus à partir de la transformation du pétrole et ils sont utilisés dans plusieurs domaines. (INRS, 2019).

Dans la deuxième moitié du XVIIIème siècle, la première révolution industrielle, qui concernait, essentiellement, le Royaume-Uni, a vu l'avènement de la machine à vapeur, mise au point par James Watt, en 1769. Cette révolution s'étendit, plus tardivement, au milieu du XIXème siècle, à d'autres pays (Guibet, 1997).

Vers 1880, intervint la deuxième révolution industrielle, qui reposait sur de nouvelles sources d'énergie, à savoir le pétrole et l'électricité. La première extraction de pétrole remonte au 27 août 1859, par l'Américain Edwin L. Drake, à Titusville, en Pennsylvanie. C'est, également, à Titusville que la première raffinerie des États-Unis vit le jour. Le pétrole était, certes, connu depuis l'Antiquité, mais c'est la découverte de Drake qui marqua le début de son exploitation industrielle. Très vite, le pétrole supplanta les sources d'énergie de l'époque.

C'est, aussi, l'époque du développement de l'automobile, de la chimie et des machines-outils ; en 1862, est mis au point le moteur à explosion, avec l'utilisation de la gazoline (gazole de l'époque). Dans les années 1890, c'est au tour du moteur diesel créé par Rudolf Diesel (Elichegaray, 2009).

Entre 1850 et 1940, l'Europe puis d'autres pays, comme les États-Unis et le Japon, connurent une formidable croissance grâce à l'industrialisation de leur économie. (Djibré et Gaillard, 2006).

En 1930, le français Eugène Houdry mit au point le procédé du craquage catalytique permettant la transformation des distillats lourds (gazole) en essence (Giraud, 1987) ; ce qui permit l'apparition des premières voitures à essence. C'est à partir de cette époque que ce carburant alimente la majorité des moteurs des véhicules dans le domaine du transport (Figure 01)

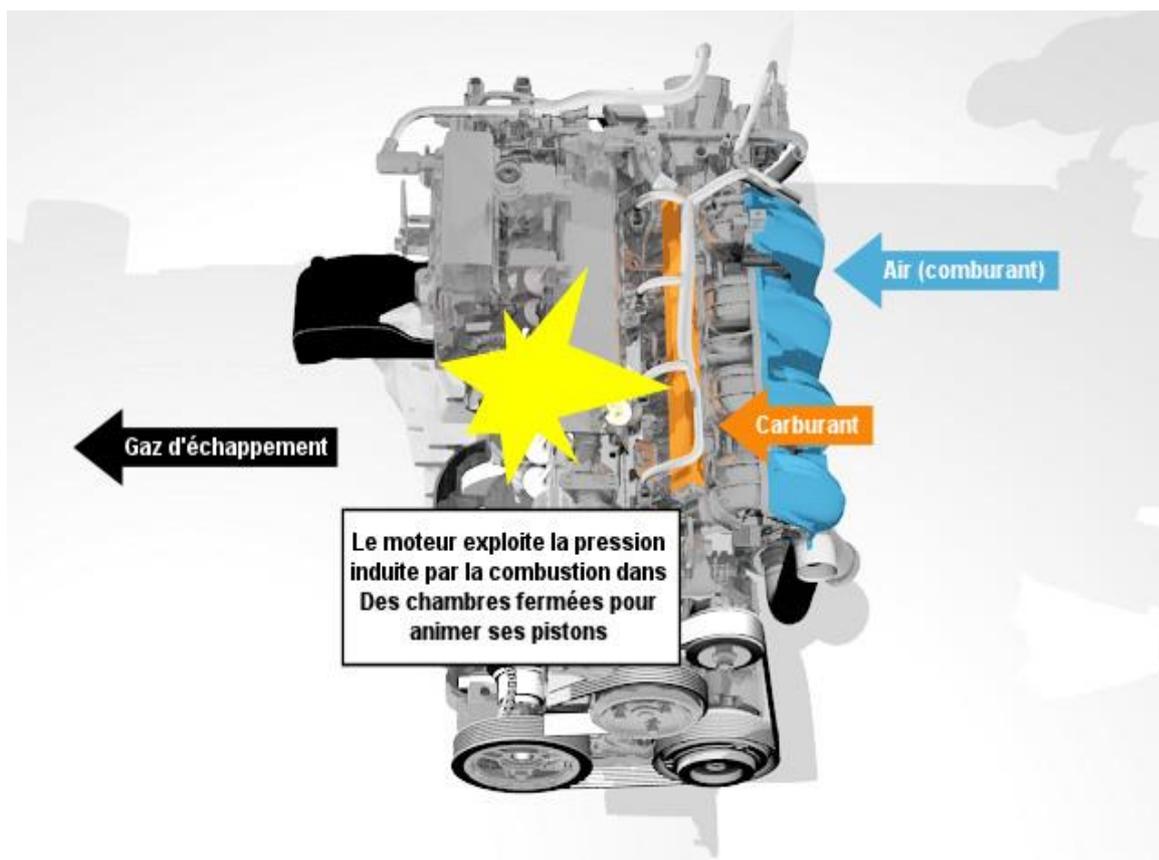


Figure 01 : Schéma simplifié du moteur à explosion

Suite à l'essor de cette industrialisation et, dès le 19^{ème} siècle, la pollution, issue de l'usage de ces carburants, a pris de l'ampleur, en conséquence de l'accumulation de très grandes quantités d'éléments toxiques. Les smogs (de l'anglais *smoke*, fumée et *fog*, brouillard), qui polluent les villes britanniques de cette époque, sont emblématiques de ce phénomène.

I.2. Additifs à l'essence

Parmi les polluants rejetés, on retrouve ceux issus des additifs à fort pouvoir « antidétonant ». Ces substances « antidétonantes » sont ajoutées à l'essence, pour éviter que le mélange air-carburant n'explose trop tôt ; cette caractéristique est symbolisée par « l'indice d'octane ». Ce dernier mesure la résistance à l'auto-allumage d'un carburant (sans intervention de la bougie). Plus l'indice d'octane est élevé, plus l'auto-allumage du carburant est retardé.

A l'exemple, un carburant, ayant un indice d'octane de 95, se comporte, en matière d'auto-allumage, comme un mélange, à 95% d'iso-octane et 5% de n-heptane. L'iso-octane, résistant à l'auto-

inflammation, présente, par convention un indice de 100 ; le n-heptane, facilement inflammable, présentant un indice de 0 (Figure 02).

C'est pour cela que des additifs ont été ajoutés à l'essence ordinaire qui ne dispose pas d'un indice d'octane assez élevé. On parle alors de supercarburant. (Grossetête, 1996).

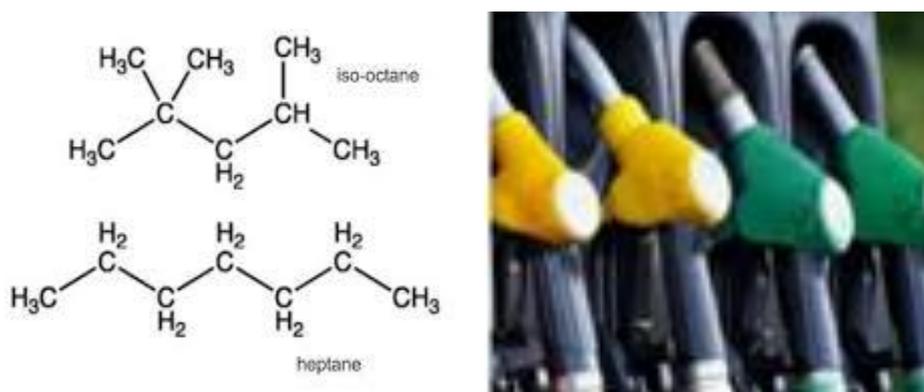


Figure 02 : Formules de l'iso-octane et du n-heptane

I.2.1. Dérivés du plomb

Ces additifs ont vu le jour, en 1919, aux États-Unis grâce aux études réalisées par Thomas Midgley Junior, suite à un problème de cliquetis, un bruit métallique du moteur, généré par un mauvais contrôle de la combustion. Après de très nombreux essais, Il découvrit que le plomb-tétraéthyle (PTE) pouvait corriger ce problème.

Ainsi, l'indice d'octane de l'essence augmente avec l'incorporation d'un « antidétonant » comme le plomb-tétraéthyle dont différentes préparations sont décrites.

À partir de 1960, le plomb-tétraméthyle est, également, utilisé, souvent, en mélange avec le plomb-tétraéthyle. (Guibet, 1997). En sus de leur pouvoir « antidétonant », ces premiers additifs, alkyles de plomb, permettent de lubrifier les soupapes des moteurs. Le gros inconvénient, lié à l'usage de ces additifs, est celui de produire, après combustion dans le moteur, notamment, des oxydes de plomb qui sont rejetés dans l'atmosphère.

Les États-Unis sont les premiers à avoir interdit le plomb dans l'essence, en 1975. On observera qu'initialement, l'interdiction n'est pas, directement, liée aux pollutions atmosphériques par le plomb. Les préoccupations liées à la pollution due à l'essence, remontent aux années 70, avec les oxydes d'azote (NOx) résultant de la combustion, dans les moteurs, de l'oxygène et de l'azote de l'air. La neutralisation de ces polluants passait par le pot catalytique, posé à la sortie des gaz d'échappement et qui permettait de décomposer les NOx. (Gérard, 2001). Ce système de dépollution avait été mis au point par General Motors, en 1974.

Le pot catalytique tire son nom de la réaction de catalyse qu'il génère. Les moteurs sont censés brûler l'essence, mais cette combustion n'est pas optimale, libérant des produits imbrulés toxiques (monoxyde de carbone, CO ; oxydes d'azote NOx ...). Le pot catalytique transforme ces imbrulés toxiques, présents dans les gaz d'échappement en vapeur d'eau, en azote (N₂) et en dioxyde de carbone (CO₂).

Globalement, ce système a divisé par trois les émissions de monoxyde de carbone, d'oxydes d'azote et d'hydrocarbures issues des véhicules. Après quelques années d'utilisation du pot catalytique, des analyses ont montré que le plomb « empoisonnait » ce système catalytique, il encrassait ses alvéoles et finissait par enrayer son action, le rendant inopérant. C'est, seulement, initialement, pour cette raison que l'essence au plomb fut interdite, aux Etats-Unis.

La pose du pot catalytique n'a pu être, progressivement, généralisée que lors du remplacement du supercarburant par de l'essence sans plomb. En Europe, le pot catalytique a été imposé, par la directive de 1991, pour tous les véhicules à essence neufs, à partir du 1^{er} janvier 1993 (1997 pour les véhicules diesel) (Gérard, 2001).

Auparavant, l'Europe passait, à partir du milieu des années 80, pour le premier responsable des émissions de plomb dans l'atmosphère. S'ensuivit une réduction progressive des taux de plomb dans l'essence, grâce aux progrès des carburants et des moteurs. En 1978, la teneur maximale de plomb autorisée était de 0.40 g/l d'essence (CCE, 1978) ; elle passait à 0.15 g/l, en 1985 (CCE, 1985).

La réduction est, ensuite, passée par des mesures d'interdiction, décidées, d'abord, de façon unilatérale, par certains pays d'Europe (pays du Nord, Allemagne) puis, de façon collective, par une directive européenne (CCE, 1998) qui interdit l'essence au plomb (Gérard, 2001).

L'Algérie est, encore, l'un des rares pays à commercialiser et à utiliser l'essence au plomb. Pourtant, la distribution et la commercialisation de l'essence sans plomb a débuté en 1999, par la conversion d'une première tranche de 48 stations-service, dans le but de suivre la démarche des autres pays,

notamment, européens. Cela peut être expliqué par la nature du parc automobile qui comptait, en 2018, 1 611 315 véhicules, (soit 38,38% du parc national), fabriqués avant décembre 1988 et, donc, non adaptés à l'essence sans plomb (ONS, 2018).

I.2.2. Benzène, toluène et autre

D'autres composés « antidétonants » ont pris le relais du plomb, comme le **benzène**, qui, en termes d'effets sur la santé, n'est guère mieux que le plomb, avec son caractère cancérigène. Sa toxicité a imposé de limiter son adjonction, à 5 %, dans l'essence (CCE/19985) puis à 1%, depuis les années 2000 (CCE/1998).

Ces limitations ont été rendues possibles, notamment, grâce aux progrès de raffinage, permettant d'augmenter l'indice d'octane (Piloret, 2007).

Il est à noter, qu'en Algérie, la concentration limite du benzène dans l'essence, est, toujours de 5%.

Le toluène est utilisé, en mélange avec le benzène et les xylènes, comme additif de carburants en vue d'en améliorer l'indice d'octane ; l'essence en contient de 5 à 7 %, en volume (INERIS, 2016).

Dans les années 90, aux États-Unis, on ajoutait à l'essence sans plomb, un autre agent antidétonant, le MTBE (Méthyl Tertio Butyl Ether). Ses effets sur la santé sont moins connus, L'ajout du MTBE sera, finalement, interdit, quelques années plus tard, en réponse aux problématiques d'environnement et de santé (Gérard, 2001).

I.3. Différents types d'essence

L'essence est un carburant d'origine fossile, issue de la distillation du pétrole. C'est un mélange très volatil, d'hydrocarbures naturels légers (entre 4 et 10 atomes de carbone) et d'autres substances chimiques organiques dérivées du pétrole brut (Guibet, 2011).

L'essence renferme, ordinairement, plus de 150 substances chimiques, dont la teneur exacte dépend de facteurs comme l'emplacement géographique, la saison, la qualité de l'essence, l'indice d'octane, la source de pétrole brut et le producteur (Santé Canada, 2017).

L'essence se présente sous une couleur jaune très pale voire transparente. Elle est, par ailleurs, fortement odorante, facilement inflammable. Elle est utilisée comme carburant dans les moteurs thermiques ou moteur à explosion à allumage commandé. (Colombano, 2014).

Les essences se répartissent en classes bien distinctes, selon le type de moteur qu'elles alimentent. Elles présentent, généralement, des propriétés physiques semblables, mais diffèrent par leurs indices d'octane. On distingue trois types principaux d'essences carburant : l'essence ordinaire, le super carburant et l'essence sans plomb. (Guibet, 2011). L'essence normale et le supercarburant ne sont plus commercialisés, en Europe suite à la directive 98/70.

I.3.1. Essence sans plomb :

L'essence sans plomb est, principalement, un mélange d'hydrocarbures et de composés oxygénés. Le plomb n'est pas, totalement, éliminé de la composition mais sa teneur est fixée à un maximum, en Europe, de 0.005 g /l (CCE/1998) et, en Algérie, de 0.013g/l.

L'additif le plus employé est le benzène, ajouté en vue d'améliorer l'indice d'octane, à raison de 5%. L'indice d'octane varie entre 85 et 95, selon la teneur en additif (Tableau 01).

Tableau 01 : Composition de l'essence sans plomb. Produit NAFTAL.

		FICHE TECHNIQUE PRODUIT / PRODUCT DATA SHEET		ERQ LB 58 01	
Branche Carburants					
PRODUIT / PRODUCT : ESSENCE SANS PLOMB					
Caractéristiques / Characteristics	Unité / Unit	Limites/ Limit		Typiques / Typical	Méthode d'essai /Test method
		Min	Max		
Nombre d'octane Recherche(ROn)/ Rich Mixture Octane Number		95.0			NA 2653
Nombre d'octane Moteur (MON)/ Lean Mixture Motor Method Octane number		85.0			
Teneur en plomb /Lead content	g/l		0.013		NA 11044
Teneur en benzène/Benzene content	%v/v		5.0		NA 11045
Masse volumique à 15°C/Density at 15°C	kg/m ³	725	780		NA 417
Teneur en soufre/Sulphur content	%Pds		0.01		NA 11046
Stabilité à l'oxydation /Oxydation stability	mn	360			NA 8139
Teneur en gommes actuelles/Existent gum	mg/100ml		5		NA 2654
Corrosion lame de cuivre(3h à 50°C) / Corrosion Copper Strip		Classe I			NA 566
Aspect /Appearance		Clair et limpide/Clear and bright			Inspection visuelle/Visual inspection
Distillation 70°C 100°C 180°C 210°C PF/End point Résidu	%v/v °C %v/v	15 40 85 90	47 70 215 2		NA 1445
Tension de vapeur Reid/ Reid Vapour Pressure 1/11 au 31/03 1/04 au 31/10	kPa		80 65		NA 422

Based on NA 11042 specifications .

I.3.2. Essence normale :

Elle est, essentiellement, composée d'un mélange d'hydrocarbures de structures variées (oléfiniques, naphthéniques, aromatiques), auquel est ajouté, entre autres, un dope antidétonant à base de plomb ; sa teneur est fixée à un maximum de 0.04 g/L, en Algérie. L'indice d'octane est situé entre 89 et 92 ; il est de 89, en Algérie (Tableau 02).

Tableau 02 : Composition de l'essence normale. Produit NAFTAL.

 Branches Carburants	FICHE TECHNIQUE PRODUIT / PRODUCT DATA SHEET	ERQ LB 58 01
---	--	---------------------

PRODUIT / PRODUCT : ESSENCE NORMALE (L'essence normale est colorée)					
Caractéristiques / Characteristics	Unité / Unit	Limites/ Limit		Typiques /Typical	Méthode d'essai / Test method
		Min	Max		
Densité à 15°C/Relative density at 15°C		0.710	0.765		NA 417
Distillation					
10%	°C		70		NA 1445
50%			140		
95%			195		
PF/End point			205		
Résidu	%vol		2		
Tension de vapeur Reid/ Reid Vapour Pressure	Bar				NA 422
1/11 au 31/03			0.800		
1/04 au 31/10			0.650		
Doctor test		Négatif			NA 8115
Teneur en gommes actuelles/Existent Gum	mg/100 ml		10		NA 2654
Nombre d'octane Recherche(ROD)/ Rich Mixture Octane Number		89			NA 2653
Teneur en plomb /Lead content	g/l		0.40		NA 2803
Teneur en soufre /Sulphur Content	%Pds		0.01		NA 11046
Corrosion lame de cuivre / Corrosion Copper Strip			1b		NA 566

Based on NA 8108 specifications .

I.3.3. Supercarburant :

Il est de même nature que l'essence ordinaire, mais obtenu par un procédé de raffinage spécial afin d'améliorer l'indice d'octane qui est de 97 à 99, d'où son nom de « supercarburant ». Sa teneur en benzène est plus élevée que celle de l'essence ordinaire. (Piloret, 2007). En Algérie, le supercarburant présente un indice d'octane de 96 (Tableau 03).

Tableau 03 : Composition du supercarburant. Produit NAFTAL.

 Branche Carburants	FICHE TECHNIQUE PRODUIT / PRODUCT DATA SHEET	ERQ LB 58 01
--	--	---------------------

PRODUIT / PRODUCT : ESSENCE SUPER (L'ESSENCE SUPER EST INCOLORE)					
Caractéristiques / Characteristics	Unité / Unit	Limites / Limit		Typiques / Typical	Méthode d'essai / Test method
		Min	Max		
Densité à 15°C/Relative density at 15°C		0.730	0.770		NA 417
Distillation 10% 50% 95% PF/End point Résidu	°C %vol		70 140 195 205 2		NA 1445
Tension de vapeur Reid/ Reid Vapour Pressure 1/11 au 31/03 1/04 au 31/10	Bar		0.800 0.650		NA 422
Doctor test		Négatif			NA 8115
Teneur en gommes actuelles/Existent Gum	mg/100ml		10		NA 2654
Nombre d'octane Recherche(RON)/ Rich Mixture Octane Number		96			NA 2653
Teneur en plomb /Lead content	g/l		0.40		NA 2803
Teneur en soufre /Sulphur Content	%Pds		0.01		NA 11046
Corrosion lame de cuivre / Corrosion Copper Strip			1b		NA 566

Based on NA 8108 specifications .

CHAPITRE II. Données toxicologiques du benzène, du toluène et du plomb

II.1. Benzène

II.1.1. Propriétés physico-chimiques

II.1.1.1. Propriétés physiques (INRS, 2019)

- Liquide incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat, à des concentrations de l'ordre de 5 ppm.
- Il renferme moins de 0,1 % d'impuretés : toluène (0,015%), composés non aromatiques (0,04%) ; méthyl cyclohexane + toluène (0,02 %).
- Pratiquement insoluble dans l'eau (0,180 g pour 100 g, à 25 °C).
Miscible dans la plupart des solvants organiques.
- Excellent solvant d'un grand nombre de substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines).

Le tableau 04, résume les principales propriétés physiques du benzène.

Tableau 04 : Propriétés physiques du benzène (INRS, 2019)

NOM SUBSTANCE	DÉTAILS	
Benzène	Formule	C ₆ H ₆
	N° CAS	71-43-2
	Etat Physique	Liquide
	Odeur - Limite olfactive	4,68
	Masse molaire	78,11
	Point de fusion	5,5 °C
	Point d'ébullition	80,1 °C
	Densité	0,879
	Densité gaz / vapeur	2,7
	Pression de vapeur	12,6 kPa à 25 °C 15,5 kPa à 30 °C 36,5 kPa à 50 °C
	Indice d'évaporation	3 (oxyde de diéthyle = 1)
	Point d'éclair	-11 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	555 °C (538°C à 580°C selon les sources)

II.1.1.2. Propriétés chimiques

- **Formule développée** (Figure 03)

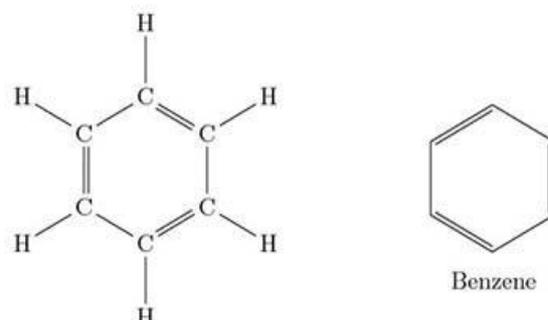


Figure 03 : structure chimique du benzène.

- Stable à température ambiante.
- Réagit avec de nombreux composés et constitue une matière première importante en synthèse organique.
- Peut réagir, vivement, avec les oxydants puissants et les acides forts ; l'acide nitrique et les mélanges sulfonitriques conduisent à la formation de nitrobenzènes explosifs ; l'acide sulfurique concentré donne de l'acide benzène sulfonique, peu inflammable mais très corrosif ; ces réactions sont exothermiques (INRS, 2019).

II.1.2. Sources d'exposition (Arnold *et al.*, 2011)

Les deux principales sources d'exposition industrielle au benzène, sont les activités associées à la production et à la synthèse du benzène ainsi que l'utilisation du benzène dans la synthèse ou la préparation d'autres produits : phénol, styrène, aniline, nitrobenzène, cyclohexane, produits de base pour la fabrication des matières plastiques, colorants, textiles, colles, détergents...) (INRS, 2019).

D'autres professions comme les travailleurs de l'aviation, les travailleurs des stations-service, les conducteurs de véhicules, les policiers de la voie publique, les travailleurs des citernes de stockage du carburant peuvent être exposés, compte tenu de la présence du benzène dans les produits pétroliers utilisés (Capleton et Levy, 2005 ; Carrieri *et al.*, 2006 ; Manini *et al.*, 2006 ; Kirrane *et al.*, 2007).

L'exposition au benzène, présent dans les solvants utilisés a, également, été démontrée chez les travailleurs de la production de chaussures (Kim *et al.*, 2006).

Dans les milieux non professionnels, l'inhalation de benzène est la principale voie d'exposition avec une contribution mineure des sources dermique et orale. Les concentrations de benzène atmosphérique dépendent de l'importance de la pollution (rurale ou urbaine) (Wallace, 1996).

Les sources naturelles du benzène atmosphérique ont trait aux volcans et aux feux de forêt.

Les sources anthropiques englobent les émissions de combustibles, les gaz d'échappement des véhicules à moteur et l'évaporation de l'essence et des solvants, en particulier dans les garages, les sites industriels ou les produits domestiques. (Bruinen de Bruin, 2008).

II.1.3. Toxicocinétique (Arnold *et al.*, 2011)

II.1.3.1. Absorption

La plupart des données d'absorption du benzène sont axées sur l'inhalation comme voie d'exposition. Le benzène est détecté dans le sang des fumeurs, des pompistes, des mécaniciens et des personnes exerçant une activité produisant ou utilisant du benzène, démontrant que l'inhalation est une voie d'exposition importante (CNESST, 2003).

Au bout d'une heure, l'absorption du benzène diminue avec l'augmentation de sa concentration dans le sang, réduisant, ainsi, le gradient de concentration entre le benzène dans l'air et le sang. L'absorption du benzène, chez l'homme, par inhalation, est, d'environ, 50% ; elle peut varier entre 20% et 60% (USEPA, 2002).

L'absorption du benzène par voie orale est de 100% (Low *et al.*, 1989). Le benzène peut être absorbé par la peau (Modjtahedi *et al.*, 2008). Il a été estimé, sur la base d'études *in vitro* sur la peau humaine, que le contact d'une surface de 100 cm de peau glabre avec de l'essence contenant 5% de benzène, mènerait à une absorption équivalente à une concentration de 10 ppm (Lauwerys, 2007).

II.1.3.2. Distribution

Une fois absorbé, le benzène se distribue, dans tout le corps, sur un certain nombre de tissus et, préférentiellement, dans les tissus riches en lipides. (Dowty *et al.*, 1976). Des niveaux importants sont observés dans les tissus adipeux, le cerveau, le sang, les reins, le foie, les glandes mammaires ainsi que dans la moelle osseuse, après inhalation ou ingestion chez l'homme (Ghantous, 1986). Le benzène peut, également, traverser le placenta, chez l'homme et l'animal et des concentrations comparables sont observées dans le sang maternel et le sang du cordon ombilical (Low *et al.*, 1989).

II.1.3.3.Métabolisme (Figure04)

Le métabolisme du benzène a fait l'objet d'études approfondies chez l'humain et les animaux de laboratoire. (Snyder, 2004). Le foie est le site principal du métabolisme du benzène. La première étape consiste en une oxydation du benzène en époxybenzène et en oxépine de benzène (formation en équilibre). Cette étape est catalysée par le CYP450 2E1, et par le CYP450 2B4 ; ce dernier est moins efficace que le CYP2E1 (Lindstrom, 1997).

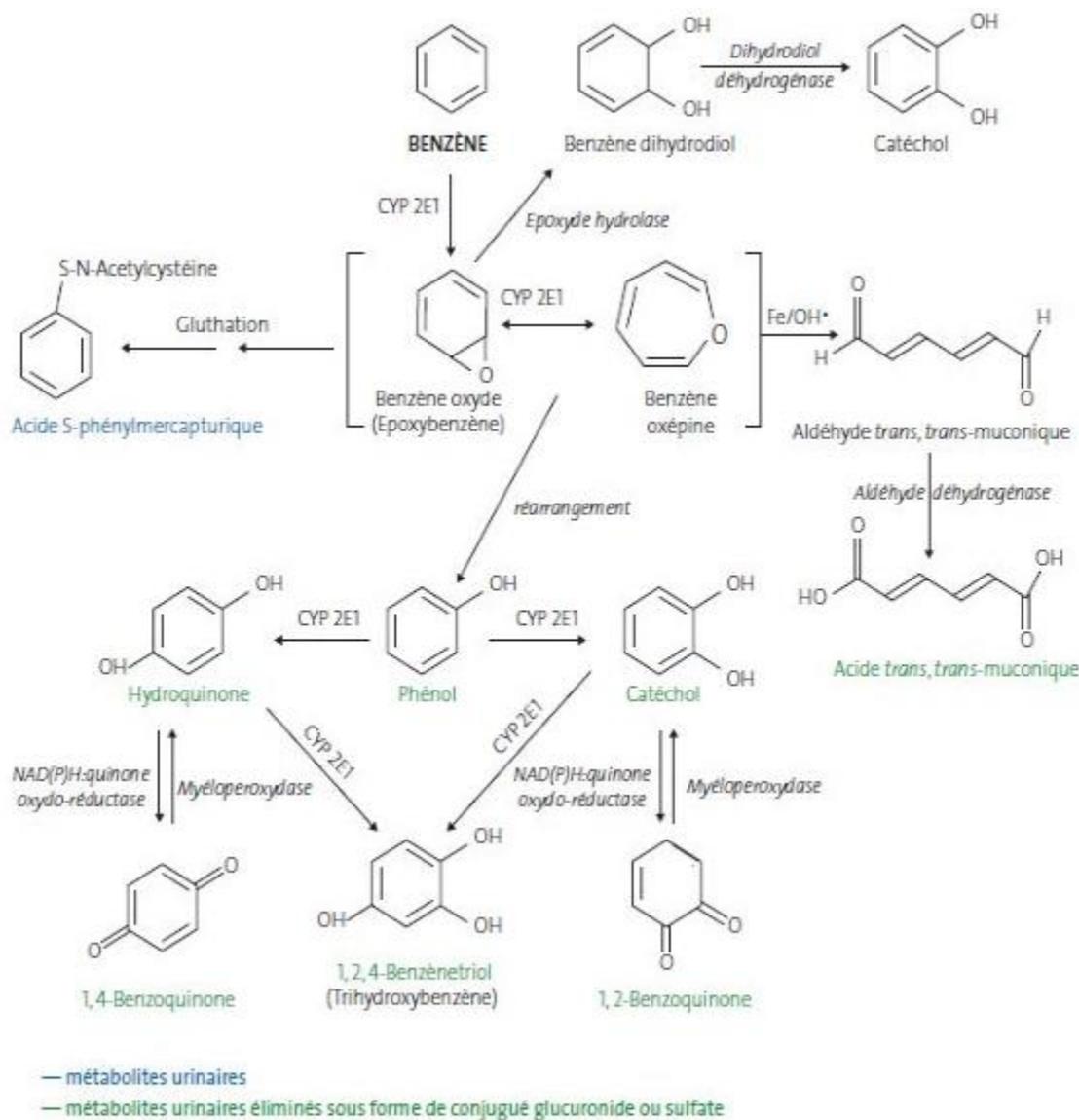


Figure 04 : Biotransformation hépatique du benzène (INRS, 2019)

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 (Lauwerys, 2007). Le phénol est ensuite oxydé, en présence du CYP450 2E1, en catéchol et en hydroquinone

qui sont, respectivement, oxydés en 1,2 et 1,4- benzoquinone via la myéloperoxydase (MPO). La formation de benzoquinones, dans la moelle osseuse via la myéloperoxydase, peut être une clé de la cancérogénicité du benzène (Figure 05) (McHale, 2011).

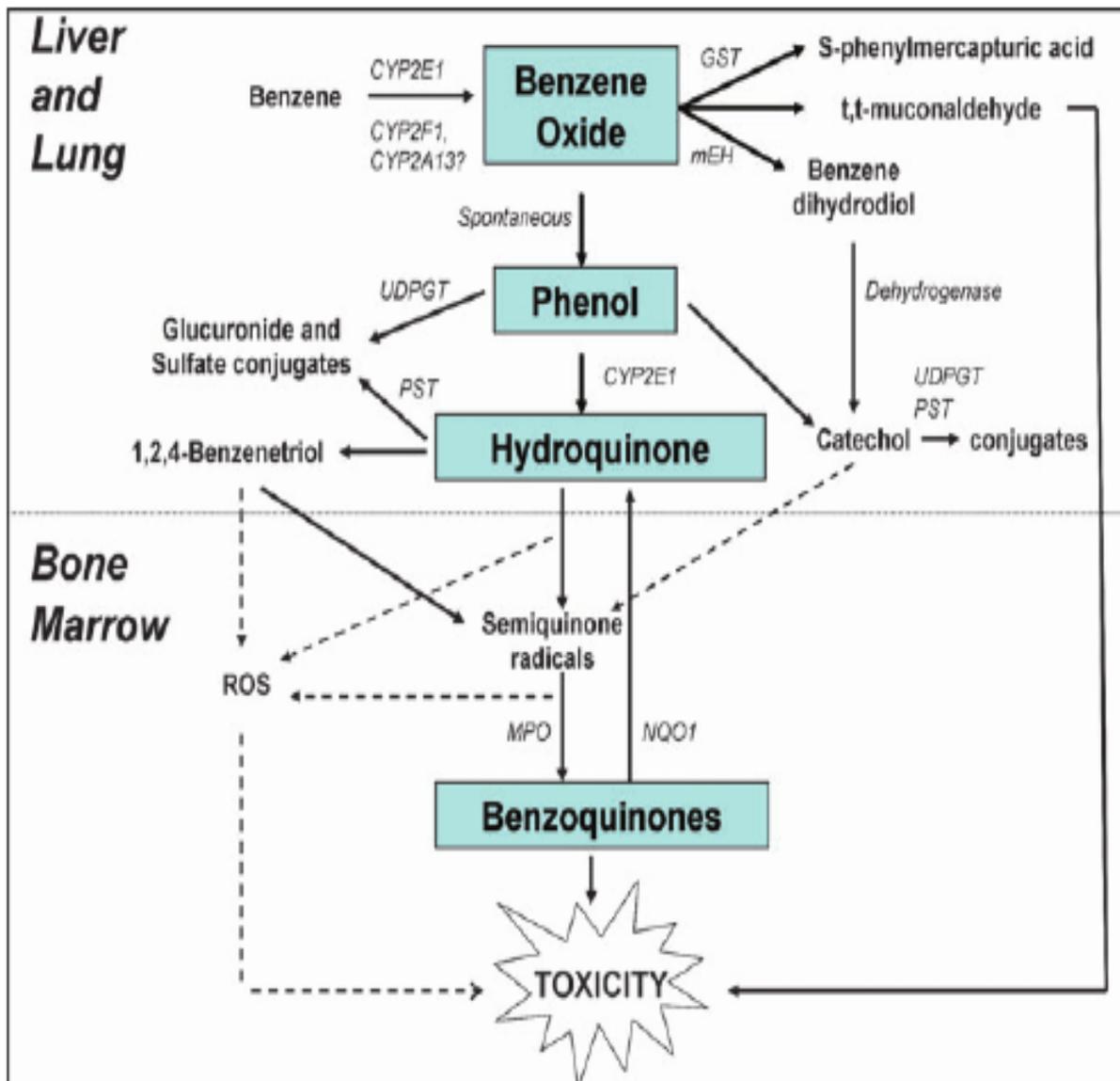


Figure 05 : Schéma métabolique simplifié du benzène dans le foie et la moelle osseuse (McHale, 2011).

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).

Chaque métabolite phénolique du benzène (phénol, catéchol, hydroquinone et 1,2,4- benzènetriol) peut se glucurono-conjuguer ou se sulfo-conjuguer. Le phénol et l'hydroquinone, ainsi conjugués, sont les

métabolites majeurs qui se retrouvent dans les urines après une exposition au benzène (Sabourin *et al.*, 1990).

D'autres voies métaboliques de l'époxybenzène incluent : la formation, par réaction avec le glutathion de l'acide S-phénylmercapturique (S-PMA), la formation de l'acide trans, trans-muconique (t,t MA) via le réactif intermédiaire qu'est le trans, trans-muconaldéhyde (Nebert *et al.*, 2002).

II.1.3.4. Elimination

Après inhalation, ingestion ou application cutanée, le benzène se retrouve, principalement, tel quel, dans l'air expiré et, sous forme métabolisée, dans les urines.

Lors d'une exposition chronique, l'élimination pulmonaire varie entre 10 et 50 % de la quantité absorbée, elle se poursuit, au moins, 24 heures après l'arrêt de l'exposition. (INRS, 2019)

La quantité urinaire de benzène non métabolisé, représente moins de 1 % du benzène administré (Bonnard *et al.*, 2011).

Plusieurs métabolites du benzène sont excrétés dans l'urine : phénol (environ 30 à 80 %), hydroquinone (10 %), catéchol (1,6 %) et trihydroxybenzène. (INRS, 2019).

L'acide trans trans muconique (t,t-MA) urinaire correspond à 2 - 4 % des métabolites ; il est, rapidement, éliminé (demi-vie de 5-6 heures environ, élimination totale en 48 heures) avec un pic d'élimination, 4 à 6 heures après le début de l'exposition (INRS, 2019).

Le S-PMA est une métabolite mineur (0,01 - 0,9%) ; sa demi-vie est de 9-13 heures, environ, avec une élimination urinaire rapide et totale en 48 heures (Boogaard *et al.*, 1996).

L'élimination urinaire des métabolites se poursuit, en moyenne, pendant 24 à 36 heures.

Une faible quantité de métabolites glucuroconjugués peut, également, être retrouvée dans les fèces, après passage dans la bile.

Lorsque la concentration de benzène dans l'air ou la dose orale administrée augmente, les voies métaboliques deviennent saturées et de plus grandes quantités de benzène sont expirées (McMahon *et al.*, 1991).

II.1.4. Mécanisme d'action toxique :

Des effets nocifs aigus et chroniques sur la santé résultent de l'exposition au benzène. La plupart des preuves proviennent de l'exposition à l'inhalation (HEI, 2007).

Les effets aigus critiques sont ceux, souvent, associés à l'exposition à de nombreux solvants organiques et comprennent la narcose, la toxicité non spécifique du système nerveux central, la dépression respiratoire et la mort (Khan, 2007). Le mode d'action des effets aigus du benzène n'est pas, complètement, compris.

L'effet de l'exposition chronique au benzène est la toxicité du système hématopoïétique et immunitaire (Lan *et al.*, 2004). Le benzène peut causer une diminution des trois principaux types de cellules circulantes : plaquettes (thrombocytopénie), globules rouges (anémie) et globules blancs (leucopénie) ainsi qu'une augmentation du volume corpusculaire moyen (Qu *et al.*, 2002).

L'exposition continue peut mener aux dommages de la moelle avec pancytopénie ou anémie aplasique. Alternativement, le syndrome myélodysplasique (SMD), qui se caractérise par une maturation anormale et le développement de cellules précurseurs hématopoïétiques dans la moelle osseuse, peut intervenir ; c'est, souvent, un précurseur de la leucémie, en particulier la leucémie aiguë myéloïde, LAM (Rossi *et al.*, 2000). La LAM se caractérise par une prolifération incontrôlée de cellules myéloïdes immatures.

Le mode d'action clé des événements ont été décrits comme (Figure 06) :

- (1) la formation métabolique de l'oxyde de benzène,
- (2) l'interaction de ce métabolite avec les cellules critiques de la moelle osseuse,
- (3) les cellules de la moelle osseuse initiées,
- (4) la prolifération clonale des cellules initiées et
- (5) le développement de la leucémie (Meek et Klaunig, 2010).

Ainsi, la toxicité du benzène implique son métabolisme (Atkinson, 2009). Les effets qui peuvent se produire à partir des métabolites ont trait à :

- La liaison covalente aux macromolécules critiques (protéines et ADN),
- La génération d'espèces oxydantes entraînant un stress oxydant,
- Une altération de la tubuline, des protéines histones, de la topoisomérase II et de l'ADN lui-même

- Interférence avec la formation de fuseaux et la fonction de tubuline qui séparent les chromosomes, pendant la mitose
- Anomalies chromosomiques, en particulier du chromosome 5 et 7 touchés dans la LAM (Leucémie Aigüe Myéloïde), et d'autres leucémies (Snyder, 2007 ; Regev *et al.*, 2012).

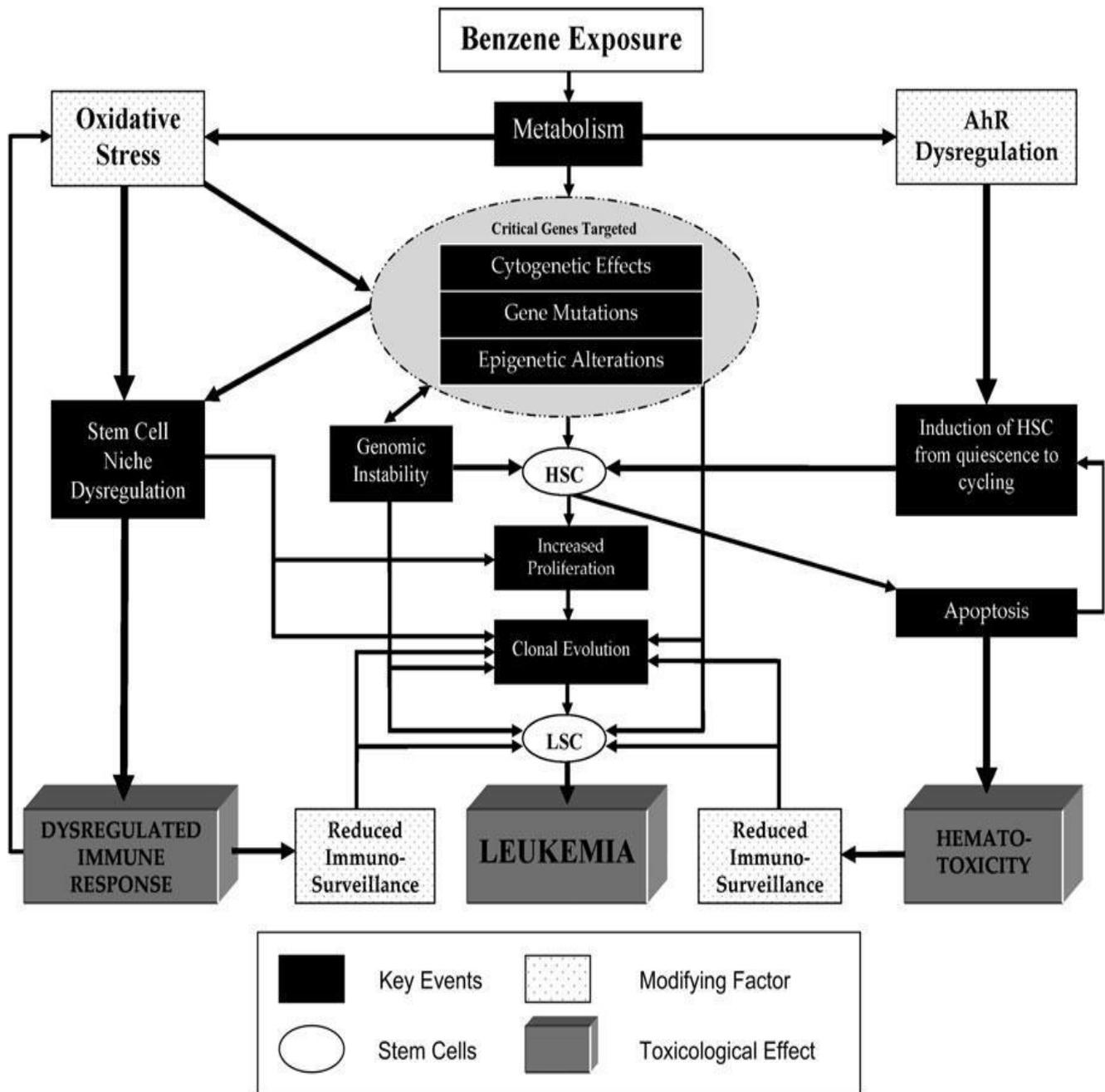


Figure 06 : Leucémo-génèse induite par le benzène : événements clés potentiels, facteurs de modification et effets toxiques. (McHale, 2011).

LSC : cellules souches leucémiques

HSC : cellules souches humaines

II.1.5. Symptomatologie de l'intoxication

II.1.5.1. Toxicité aiguë

A. Circonstances et signes

Le benzène partage la toxicité aiguë de tous les solvants hydrocarbonés. Les intoxications aiguës au benzène sont rares et, surtout, accidentelles ; elles peuvent se produire par suite de manipulation ou emplois industriels défectueux (Viala, 1998).

Lors de l'intoxication par inhalation, les symptômes neurologiques apparaissent pour des concentrations variables selon les individus : simple ébriété, somnolence, convulsions, coma pouvant être mortel par collapsus cardiaque (IARC, 1987).

L'ingestion provoque des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements), des troubles neurologiques (troubles de conscience, ivresse puis somnolence pouvant aller jusqu'au coma et convulsions, à très hautes doses).

Une pneumopathie d'inhalation, due à l'inondation des voies respiratoires par le produit et aggravée par les vomissements éventuels, peut intervenir (Garnier, 2000).

En application cutanée, le benzène est irritant. La projection oculaire de solutions de benzène entraîne une sensation modérée de brûlure et des lésions peu importantes et transitoires des cellules épithéliales (INRS, 2019).

B. Prise en charge (INRS, 2019)

- En cas d'ingestion : Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation.
Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, pas tenter de provoquer des vomissements.

- En cas d'inhalation :
Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et

commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment, à grande eau, pendant, au moins, 15 minutes).

- En cas de contact cutané : Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau, immédiatement et abondamment, à grande eau, pendant, au moins 15 minutes.

II.1.5.2. Toxicité chronique

A. Toxicité non hématologique

L'inhalation de benzène provoque des troubles neuropsychiques communs à ceux observés avec les autres solvants et regroupés sous le terme « syndrome psychoorganique » : irritabilité, diminution des capacités d'attention et de mémorisation, syndrome dépressif et troubles du sommeil. Des troubles digestifs, tels que nausées, vomissements, épigastralgies, peuvent être observés.

Par contact cutané, le benzène entraîne des irritations locales. Le benzène n'est pas responsable dans la genèse des cancers autres que ceux du système hématopoïétique et lymphopoïétique. (Bonnard *et al.*, 2011).

B. Toxicité hématologique

B.1. Toxicité hématologique non maligne

Il s'agit d'une thrombopénie, le signe le plus précoce et le plus fréquent de l'intoxication, d'une leucopénie ou, parfois, d'une hyperleucocytose. Une anémie ou une polyglobulie peut être, également, notée (ATSDR, 2007). La difficulté d'interprétation des anomalies modérées (liée à la variabilité intra-individuelle, interindividuelle et raciale des paramètres de la numération sanguine et à la difficulté d'en définir la normalité), justifie, néanmoins, une certaine prudence (Bonnard *et al.*, 2011).

B.2. Hémopathies malignes et lymphopathies

Le CIRC considère qu'il existe des indices suffisants pour considérer le benzène comme un cancérigène humain certain du groupe 1 (IARC, 1987).

Le type de cancer correspond, principalement, à la leucémie myéloïde aiguë, mais d'autres types, comme le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple, peuvent, également, se développer. L'exposition professionnelle au benzène a, également, été liée au développement du syndrome myélodysplasique (Schnatter *et al.*, 2012).

B.3. Effets génotoxiques

Le benzène est déclaré génotoxique (Rothman *et al.*, 1995). Des aberrations chromosomiques sont décelées dans les lymphocytes et les cellules de la moelle osseuse (Aksoy *et al.*, 1972). Aucune relation ne peut être, actuellement, établie entre les types de lésions chromosomiques observés *in vitro* et les effets sur la santé, ni même entre l'existence de lésions chromosomiques et la survenue ultérieure d'un état pathologique.(Bonnard *et al.*, 2011).

B.4. Effets sur la reproduction

Dans une étude sur des femmes exposées au benzène, des modifications des taux de FSH et de métabolites oestrogéniques suggèrent une possible action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Chen *et al.*, 2001). Une fréquence accrue des avortements est observée chez les femmes exposées au benzène (Xu *et al.*, 1998).

II.2. Toluène

II.2.1. Propriétés physico-chimiques (INRS, 2012)

II.2.1.1. Propriétés physiques

- Liquide incolore, mobile, d'odeur aromatique.
- Pratiquement insoluble dans l'eau (0,535 g/l à 25 °C)
- Miscible à de nombreux solvants organiques (acétone, oxyde de diéthyle, chloroforme, éthanol...)
- Soluble dans l'acide acétique glacial.
- Excellent solvant pour un grand nombre de substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines).

Le tableau 05, résume les propriétés physiques du toluène.

Tableau 05 : Propriétés physiques du toluène (INRS, 2012)

NOM SUBSTANCE	DÉTAILS	
Toluène	Formule	C ₇ H ₈
	N° CAS	108-88-3
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	92,14
	Point de fusion	- 95 °C
	Point d'ébullition	110,6 °C
	Densité	0,867
	Densité gaz / vapeur	3,14
	Pression de vapeur	3 kPa à 20 °C 3,8 kPa à 25 °C
	Point d'éclair	4 °C (en coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	535 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,2% limite supérieure : 7,1%
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	2,65

II.2.1.2. Propriétés chimiques

- **Formule développée (Figure 07)**

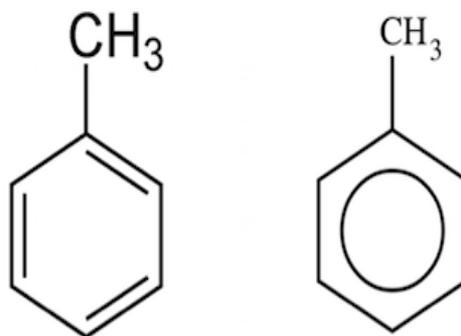


Figure 07 : Structure chimique de toluène.

- Produit stable dans les conditions normales d'utilisation.
- Réagit avec de nombreux composés organiques. Les réactions peuvent être violentes (avec l'acide nitrique concentré, le dichlorure de soufre, le trifluorure de brome, les mélanges nitro-sulfuriques).
- Peut former des mélanges explosifs avec le tétranitrométhane.
- Peut réagir, vivement, avec les oxydants forts (risque d'incendie et d'explosion).
- Dégrade certaines matières plastiques : caoutchouc naturel, caoutchouc nitrile, polychloroprène, polyéthylène, Polychlorure de vinyle.

II.2.2. Sources d'exposition

L'essence automobile, qui contient de 5 à 7 % de toluène, est à l'origine d'environ 65 % du toluène anthropique présent dans l'air. Le reste provient, essentiellement, de l'industrie pétrolière et de procédés industriels utilisant le toluène (INERIS, 2016).

Le toluène est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication de nombreux produits : benzène et xylènes, phénol, nitrotoluène, diisocyanate de toluène, chlorure de benzyle, benzaldéhyde, acide p-toluène sulfonique, vinyltoluène. Il est, également utilisé comme solvant pour peintures, vernis, encres d'imprimerie, colles, cires, comme solvant d'extraction dans l'industrie cosmétique et l'industrie pharmaceutique (INRS, 2012).

Presque tout le toluène rejeté dans l'environnement, se retrouve dans l'air du fait de sa pression de vapeur. Les volcans et les feux de forêt constituent, par ailleurs, des sources naturelles d'émission. (INERIS, 2016).

II.2.3. Toxicocinétique

II.2.3.1. Absorption

L'absorption, par inhalation, est rapide ; le toluène apparaît dans le sang après 10 à 15 minutes d'exposition (Carlsson, 1982). La concentration sanguine maximale est atteinte 2 heures après le début de l'exposition. L'absorption, au niveau d'environ 50 % de la concentration, est, fortement, influencée par le taux de ventilation pulmonaire (Löf *et al.*, 1993).

Le toluène est absorbé, complètement, par le tractus gastro-intestinal, à une vitesse inférieure à celle de l'absorption pulmonaire, le pic sanguin est atteint après 2 heures (INRS, 2012). Le toluène est, lentement, absorbé par voie cutanée, avec des variations individuelles importantes. (kezic *et al.*, 2001).

II.2.3.2. Distribution

Le toluène se distribue dans les tissus riches en lipides et fortement vascularisés comme le cerveau, en particulier, le tronc cérébral, qui contrôle les fonctions réflexes, telles que les fonctions cardiaques, respiratoires et vasomotrices ; il se retrouve, également, dans le foie, le tissu adipeux et les reins. (Ameno *et al.*, 1992).

La concentration du toluène, dans le cerveau, semble plus importante que celle du sang ; le tissu adipeux joue le rôle de réservoir (Ameno *et al.*, 1992).

Le toluène passe, aisément, la barrière placentaire du rat, sa concentration dans le fœtus, est d'environ 75 % de celle du sang maternel. Il est sécrété dans le lait maternel humain et animal (INRS, 2012).

II.2.3.3. Métabolisme (Figure 08) :

Le métabolisme du toluène se déroule, principalement, au niveau hépatique. 60 à 80% du toluène absorbé est métabolisé, par hydroxylation, en alcool benzylique par des mono-oxygénases à cytochrome P450 (en particulier les CYP2E1) puis en aldéhyde benzylique par l'alcool déshydrogénase (ADH) et, enfin, en acide benzoïque par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) (figure).

Une partie de l'alcool benzylique est conjuguée au glutathion (réaction catalysée par la glutathion-S-transférase) pour former le S-benzyl glutathion. L'action des γ -glutamyltranspeptidase, aminopeptidase M et N-acétyltransférase, entraîne l'élimination d'un glutamate et d'une glycine et l'adjonction d'une fonction acétylée, pour former l'acide S-benzylmercapturique (Angerer *et al.*, 1998).

Une partie de l'acide benzoïque est, ensuite, conjuguée à la glycine pour former l'acide hippurique (métabolite majeur) et à l'acide glucuronique pour former le benzylglucuronide (métabolite mineur). La formation de l'acide hippurique est catalysée par l'acyl coenzyme A (CoA) synthétase et l'acyl CoA amino acide N-acyl transférase. La conjugaison à l'acide glucuronique est catalysée par l'UDP-glucuronyl transférase (Nakajima et Wang, 1994).

Moins de 1% du toluène est hydroxylé par les mono-oxygénases à CYP1A2, pour former les ortho, para et méta-crésols qui peuvent eux-mêmes être sulfo- ou glucurono-conjugués (ANSES, 2011). L'acide S-toluylmercapturique serait formé à partir d'un époxyde, par action du glutathion (Angerer *et al.*, 1998).

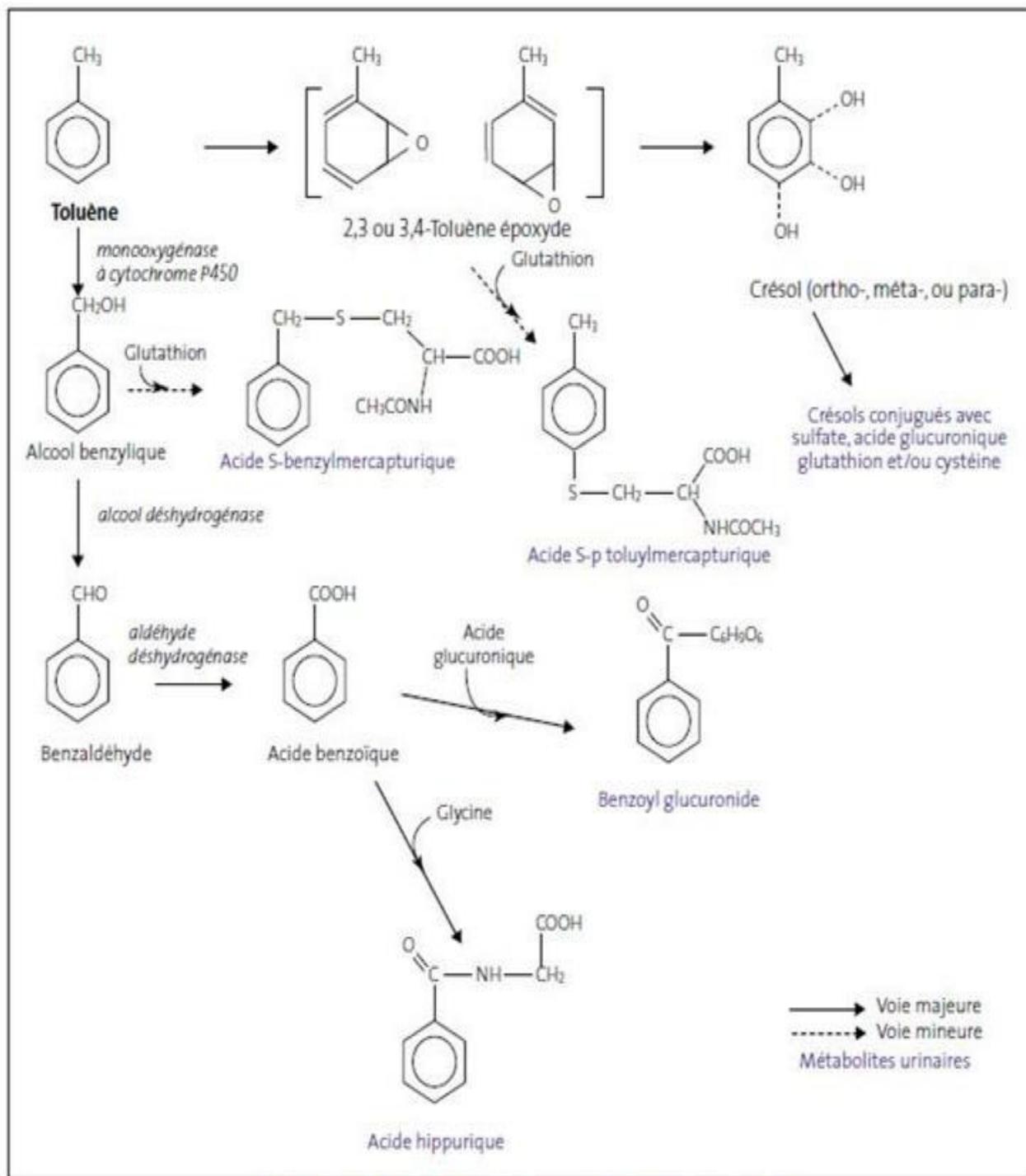


Fig. 1. Métabolisme du toluène chez l'homme et l'animal (d'après [3, 4])

Figure 08 : Métabolisme de toluène chez l'homme et l'animal (INRS, 2012).

II.2.3.4. Elimination :

Le toluène absorbé est éliminé, à 80%, par voie urinaire sous forme de métabolites. L'excrétion urinaire de l'o-crésol est biphasique avec des temps de demi-vie ($t_{1/2}$) de l'ordre de 3 et 22 h. Ce métabolite représente moins de 1% de la quantité de toluène absorbé (ANSES, 2011).

60% à 90% du toluène inhalé sont excrétés sous forme d'acide hippurique dans les urines, avec une demi-vie d'élimination de 5 à 6 h (Inoue *et al.*, 2008).

Une proportion de 0.06% du toluène inhalé, est éliminée dans les urines, sous forme inchangée (Janasik *et al.*, 2008), La concentration maximale de toluène urinaire est obtenue 4 à 6 heures après le début de l'exposition (Fustinoni *et al.*, 2009).

7 à 20% du toluène absorbé sont éliminés dans l'air exhalé, sous forme inchangée ; la demi-vie du toluène dans l'air exhalé est de 27 minutes, selon Lof *et al.* (1993).

II.2.4. Mécanisme d'action toxique

Plusieurs hypothèses tendent à expliquer le mécanisme d'action du toluène (INERIS, 2016).

Le toluène, grâce à sa lipophilie, provoque des changements structurels dans le cerveau, liés à des modifications de la composition des phospholipides cellulaires, soit par accélération de la dégradation des phospholipides ou par inhibition de leur synthèse (ATSDR, 2000). Au niveau moléculaire, le toluène pourrait se substituer au cholestérol membranaire ce qui modifierait la fluidité membranaire et altérerait les communications entre les cellules et les mouvements ioniques normaux (Engelke *et al.*, 1996).

Le toluène altérerait l'activité de certaines enzymes membranaires et/ou des récepteurs spécifiques (Balster, 1998). Le toluène augmente la fonction de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABAA) (Mihic *et al.*, 1994), atténuant le récepteur N-méthyl-D aspartate stimulé par le flux calcique (Cruz *et al.*, 1998), activant les systèmes dopaminergiques (Von Euler, 1994) et inhibant les canaux calciques sensibles au voltage (Tillar *et al.*, 2002).

Le toluène inhibe le signal de transduction par stimulation des récepteurs humains de sous type M2 de l'acide muscarinique (Tsuga *et al.*, 2002). Des altérations moléculaires pourraient, également, être liées à l'oxydation par les radicaux libres (Burmistrov *et al.*, 2001).

Certains métabolites tels que les o-crésols pourraient agir, directement, du fait de propriétés neuroactives (EU, 2003). Le mécanisme d'action du toluène à l'origine des effets reprotoxiques n'est pas connu (AFSSET, 2010).

II.2.5. Symptomatologie de l'intoxication

II.2.5.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du toluène est commune à celle des hydrocarbures pétroliers, elle est accidentelle et, relativement, faible, quelle que soit la voie d'exposition (ANSES, 2014).

Par voie respiratoire, le toluène exerce son effet, essentiellement, sur le système nerveux central ; il entraîne des altérations des fonctions psychomotrices qui dépendent de la concentration et de la durée d'exposition : céphalées, vertiges, endormissement, faiblesse musculaire, confusion mentale, troubles de la coordination, troubles de la conscience et coma (Kang *et al.*, 2005). En cas d'inhalation massive, il faut retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires (INRS, 2012).

L'ingestion de toluène entraîne des effets systémiques similaires à ceux observés par inhalation avec des troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements suivis de diarrhées et une pneumopathie d'inhalation. Sont, également, évoqués une dépression du système nerveux central, avec un syndrome ébrieux puis des troubles de la conscience, des convulsions et un coma. En cas d'ingestion, ne pas provoquer de vomissements et ne pas faire ingérer de lait ou de matières grasses ; on pourra faire absorber du charbon activé si le sujet est conscient (INRS, 2012).

Lors d'une exposition aiguë, par contact cutané, on observe une irritation et un érythème cutanés (ATSDR, 2015). En cas de contact cutané, il faut retirer les vêtements souillés et laver la peau à grande eau, pendant quinze minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une consultation médicale s'imposera (INRS, 2012).

II .2.5.2. Toxicité chronique

La voie respiratoire est la voie usuelle d'intoxication professionnelle. De façon générale, la toxicité à terme est modérée. Le toluène n'entraîne, en général, pas d'effet spécifique qui le distingue des autres solvants.

A. Effet du toluène sur le système nerveux central

Chez les sujets, professionnellement, exposés le syndrome psycho-organique est l'effet toxique chronique majeur du toluène, les stades les plus avancés sont irréversibles. Le syndrome associe des troubles de la mémoire, de la concentration, de la personnalité, une insomnie, une diminution des performances intellectuelles et de raisonnement (Neubert *et al.*, 2001). On relève, également la perte de perception des couleurs et une diminution de potentiel visuel (Paramei *et al.*, 2004).

L'exposition combinée au toluène et au bruit, liés aux activités professionnelles, pourrait agir en synergie dans la perte d'audition des hautes fréquences (Schaper *et al.*, 2008).

B. Effets sur la reproduction

Le toluène est classé reprotoxique de catégorie 3 par l'union européenne, en raison d'effets nocifs pendant la grossesse, il entraînerait un risque de fausse couche tardive en cas d'exposition précoce au cours de la grossesse (ANSES, 2014).

En cas d'exposition maternelle chronique, il peut provoquer un retard de croissance intra-utérine avec présence de malformations (oreilles, cœur, face, reins et membres) plus ou moins marquées. Des troubles neurocomportementaux (déficit de l'attention, hyperactivité, acquisition retardée de la parole) sont, également, observés (Roberts, 2007).

C. Effets cancérigènes

Il existe peu de données relatives aux effets cancérigènes du toluène, aussi bien chez l'homme que chez l'animal ; les rares données disponibles ne révèlent aucun développement de tumeurs néoplasiques ou de survenue de tumeurs (INERIS, 2016).

D. Caractère génotoxique

Les nombreux essais réalisés sur *Salmonella typhimurium* se sont révélés négatifs même ceux utilisant les techniques de pré-incubation (EU, 2003). Les études de mutation génique, d'échanges de chromatides sœurs, de micronoyaux et réparation d'ADN se sont, toutes, révélées négatives, in vitro et in vivo, pour des concentrations non cytotoxiques. Le toluène n'est, donc, ni mutagène ni génotoxique pour les modèles animaux testés (EU, 2003).

E. Effets hépatiques

L'atteinte hépatique n'est pas clairement établie ; une étude rapporte une élévation de l'activité des transaminases et des γ -GT, plus fréquente parmi des groupes de sujets travaillant dans l'industrie du caoutchouc et dans l'imprimerie. Cependant, la responsabilité unique du toluène est discutable en raison de l'exposition concomitante à divers produits chimiques (INRS, 2012).

II.3. Plomb

II.3.1. Propriétés physico-chimiques

II.3.1.1. Propriétés physiques (Tableau 06)

Tableau 06 : Propriétés physiques du plomb (INRS, 2020)

NOM SUBSTANCE	DÉTAILS	
Plomb	Formule	Pb
	N° CAS	7439-92-1
	Etat Physique	Solide
	Aspect	Gris-bleuâtre très mou, malléable
	Solubilité	Insoluble dans l'eau. Soluble dans l'acide nitrique dilué et l'acide sulfurique concentré et bouillant.
	Masse molaire	207,2
	Point de fusion	326 à 327,5 °C
	Point d'ébullition	1740 à 1749 °C (à la pres. atm.)
	Densité	11,35 à 20 °C
	Pression de vapeur	0,133 kPa à 980 °C 53,3 kPa à 1600 °C

II.3.1.1. Propriétés chimiques

- Le plomb n'est pas inerte, chimiquement, mais présente une remarquable résistance à la corrosion (formation, à la surface du métal, d'un film protecteur d'oxydes de plomb).
- À température ambiante, le plomb résiste bien à l'action des acides (sulfurique, chromique, fluorhydrique), mais il est attaqué par l'acide nitrique dilué et par l'acide phosphorique à 60-85 %. Il est, également, attaqué par l'acide sulfurique concentré et bouillant. Les solutions aqueuses de soude et de potasse attaquent le plomb. (INRS, 2020)

II.3.2. Sources d'exposition

Le plomb est un métal, largement, répandu dans l'environnement en raison des nombreuses activités anthropogéniques. L'exposition de la population générale au plomb revient à plusieurs sources qui regroupent l'air ambiant, les aliments, l'eau potable, le sol et les poussières (INSPQ, 1998 ; ATSDR, 2007).

L'ingestion d'eau potable et de nourriture contaminées par le plomb est, de loin, la principale voie d'exposition chez un adulte. Chez les enfants, en plus de ces sources, la vieille peinture au plomb, à l'intérieur des résidences, représente une source importante d'exposition soit par ingestion d'écaillés de peinture, par inhalation ou encore par ingestion de poussières contaminées, lors de la dégradation des revêtements de peinture (ATSDR, 2007).

Le plomb peut, également, être transmis de la mère au fœtus pendant la grossesse par la voie placentaire. L'exposition provient, alors, soit de l'ingestion de plomb par la mère ou encore, de la fraction libre du plomb sanguin, liée au phénomène de résorption osseuse pendant la gestation (Rhainds et Levallois, 1993 ; Rhainds *et al.*, 1999 ; ATSDR, 2007).

Il existe d'autres sources d'exposition au plomb en milieu résidentiel, autant pour les adultes que pour les enfants ; il peut s'agir de la fabrication artisanale de divers objets comme la poterie avec glaçure à base de plomb, les munitions, les vitraux, le contact avec des matériaux de plastique contenant du plomb (jouets, stores, vêtements, pellicules de plastique, etc.), le sablage et le décapage de surfaces à base de peinture au plomb et l'exposition à la fumée du tabac (INSPQ, 1998 ; ATSDR, 2007).

En milieu de travail, les sources de plomb sont variées et incluent, notamment, l'extraction et le traitement du minerai de plomb, la fabrication et la récupération d'accumulateurs, certaines opérations de soudage, le sablage et le décapage de matériaux à base de plomb, la réparation de radiateurs d'automobile et l'industrie de l'impression (ATSDR, 2007).

Le plomb tétra éthyle et le plomb tétra méthyle sont les dérivés organiques du plomb les plus importants. Ces deux composés ont été longtemps utilisés comme additifs antidétonants dans les carburants automobiles. Depuis leur interdiction, au sein de l'Union Européenne, en 2000, l'exposition professionnelle aux dérivés organiques du plomb s'est vue, considérablement, réduite (Anoma *et al.*, 2017).

II.3.3. Toxicocinétique

II.3.3.1. Absorption

L'absorption du plomb dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé (INRS, 2020).

Les voies de pénétration du plomb sont pulmonaires, digestive et, secondairement, cutanée.

Après inhalation, les particules de diamètre supérieur à 2,5 µm, se déposent, principalement, dans les voies respiratoires supérieures, dans la trachée et les bronches, tandis que les particules les plus petites (diamètre inférieur à 1 µm) se déposent au niveau des alvéoles pulmonaires. (Jumeni, 2015). La rétention des particules de diamètre inférieur à 0,5 µm (environ 90 % des particules de plomb de l'air ambiant) est inversement proportionnelle à leur taille (INRS, 2020).

Après ingestion, près de 15% du plomb inorganique sont absorbés ; cette proportion est plus élevée chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes ayant des carences en calcium, en zinc ou en fer (Karri *et al.*, 2008).

Chez l'adulte, l'absorption digestive du plomb est faible (5 à 10 %). Elle est beaucoup plus importante chez le jeune enfant (40 à 55 %). Elle s'effectue par transport actif, la diffusion passive représente moins de 20 % du flux total. Elle est augmentée par le jeûne, les régimes riches en graisses et, surtout, par la carence martiale (fer), la vitamine D, les régimes pauvres en calcium, en magnésium, ou en zinc. Elle est d'autant plus importante que les particules ingérées sont de plus petite taille et que le composé impliqué est plus hydrosoluble (Viala, 2005).

Seuls les composés organiques du plomb, liposolubles, pénètrent par voie cutanée, (Botta *et al.*, 1976). Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané pour le plomb tétra méthyle et tétra éthyle. Ces derniers sont absorbés par toutes les voies et éliminés, rapidement, par voie urinaire (INRS 2020).

II.3.3.2. Distribution

Après absorption pulmonaire ou digestive, le plomb passe dans le sang où il se répartit entre forme fixée aux hématies (95%) non diffusible et une forme plasmatique qui sera stockée dans les tissus ou éliminée dans les urines (Ong et Lee, 1980). Environ 90% du plomb sanguin se trouverait dans les érythrocytes (Butt *et al.*, 1964).

D'autres auteurs estiment cette proportion à 98% (Schutz *et al.*, 1996). Le plomb plasmatique ne représenterait, donc, que de 2% à 10% du plomb présent dans la circulation sanguine. Le temps de demi-vie du plomb sanguin varie de 28 à 36 jours, chez les adultes (Jumeni, 2015).

Le plomb inorganique se fixe dans les différents tissus et, en particulier au niveau de l'os où, entrant en compétition avec les ions calcium (Ca^{2+}), il est, majoritairement (80 à 90% du plomb total), stocké (Wedeen, 1988).

Indépendamment de l'activité professionnelle, les quantités de plomb accumulées sont, en moyenne, plus élevées chez l'homme que chez la femme (Kurtio *et al.*, 2005). La demi-vie du plomb osseux est très différente selon qu'il est présent dans l'os trabéculaire (2,4 ans) ou l'os cortical (en moyenne, 9,5 ans) et selon l'os (Miller *et al.*, 2001).

Le plomb s'accumule, également, dans les dents, les ongles et les cheveux. L'utilisation des dents de lait comme marqueurs rétrospectifs de l'exposition cumulée au plomb a, progressivement, été abandonnée dans les enquêtes épidémiologiques. Les derniers travaux semblent montrer que le plomb présent dans la dentine, est davantage lié aux expositions précédant la chute de la dent de lait ; seul le taux sanguin, à 57 mois, peut être corrélé au taux de plomb dans la dentine (Phillipon, 2000).

Les tissus mous ne renferment, donc, qu'une faible proportion de la charge corporelle en plomb ($\approx 10\%$). Par exemple, le foie renferme environ 2 – 3 % de la charge corporelle en plomb (Hamilton *et al.*, 1973). Le plomb hépatique serait éliminé par la bile (Rabinowitz *et al.*, 1976), mais il est suggéré qu'une grande partie du plomb, ainsi éliminé, retournerait dans la circulation sanguine, étant donné la très faible quantité de plomb excrété dans les fèces (Leggett, 1993).

Le plomb passe, facilement, la barrière placentaire, par simple diffusion ; l'exposition prénatale constitue un risque important d'imprégnation fœtale. Plusieurs études ont, en effet, montré qu'à la naissance, les plombémies maternelle et fœtale sont, fortement, corrélées (Seregin *et al.*, 2004).

De même, les teneurs dans le lait maternel sont supérieures à celles du plasma de la mère, probablement, en raison d'une mobilisation du plomb dans les os, liée aux besoins augmentés en calcium (Lestaevel, 2005). En effet, dans des situations particulières (grossesse, allaitement, ménopause) les modifications du métabolisme osseux peuvent entraîner une augmentation ponctuelle du relargage endogène de plomb.

Certaines pathologies (hyperthyroïdie, ostéoporose, fracture) pourraient entraîner une mobilisation intense du plomb osseux et favoriser l'apparition de diverses manifestations neurophysiologiques ou le développement de perturbations de la fonction rénale (Thymen *et al.*, 2000).

II.3.3.3. Elimination

La principale voie d'excrétion du plomb est urinaire, au moins 75% du plomb absorbé sont éliminés par cette voie (Orloff *et al.*, 2004). Le plomb non absorbé par le tractus gastro-intestinal est éliminé par les fèces. Il peut également s'éliminer par la salive, la sueur, les cheveux et les ongles.

Négligeable dans des conditions normales, l'exposition à la chaleur peut entraîner, chez l'homme, une excrétion sudorale supérieure à l'élimination urinaire (Piechalak *et al.*, 2008). Certains travaux ont confirmé l'élimination d'une quantité appréciable de plomb par les cheveux (Watt *et al.*, 1995).

II.3.4. Mécanisme d'action toxique. (Flora, 2012 ; Wani, 2015)

On ne connaît au plomb, aucun rôle physiologique dans le corps tandis que ses effets nocifs sont multiples (Rubin et Strayer, 2008). Le plomb est, probablement, le métal lourd le plus étudié. On rapporte divers mécanismes cellulaires, intracellulaires et moléculaires, liés aux manifestations toxicologiques du plomb dans l'organisme.

II.3.4.1. Stress oxydant

Le stress oxydant représente un déséquilibre entre la production de radicaux libres ou espèces radicalaires et la capacité du système biologique à détoxifier, facilement, les intermédiaires réactifs ou à réparer les dommages qui en résultent. Il a été signalé comme un mécanisme majeur de toxicité induite par le plomb (Figure 09)

Sous l'influence du plomb, le stress oxydant débute en raison de deux voies différentes opérant simultanément ; vient, d'abord, la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS), comme les hydroperoxydes ($\text{HO}_2\bullet$), l'oxygène singulet ($\text{O}_2^{\bullet-}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), à laquelle succède l'épuisement des réserves antioxydantes (Flore *et al.*, 2002).

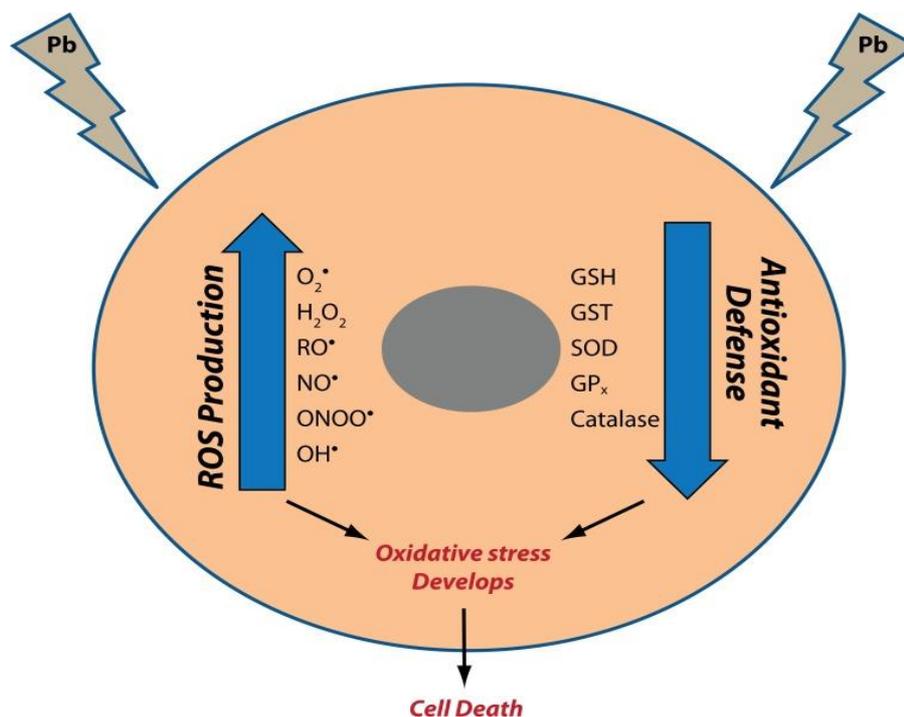


Figure 09 : Mécanisme du développement du stress oxydatif dans une cellule exposée au plomb (Flora, 2012)

Les défenses antioxydantes du corps entrent en jeu pour neutraliser les ROS générés. L'antioxydant le plus important des cellules est le glutathion (GSH). C'est un tripeptide (acide glutamique, cystéine et glycine) portant des groupes sulfhydryles (cystéine) ; il se trouve dans les tissus des mammifères en concentrations millimolaires. C'est un antioxydant important contre les radicaux libres (Mates, 2000).

Dans des conditions normales, 90% de la teneur totale en glutathion, existent sous forme réduite (GSH) et environ 10% sous forme oxydée (GSSG). Dans les conditions de stress oxydant, la concentration de GSSG est beaucoup plus élevée que celle du GSH (Figure 10)

Le plomb inactive le glutathion en se liant à ses groupes sulfhydryles. Il en résulte une synthèse du GSH, à partir de la cystéine, via le cycle γ -glutamyl, qui n'est, généralement, pas efficace pour reconstituer l'approvisionnement en GSH (Hultberg *et al.*, 2004).

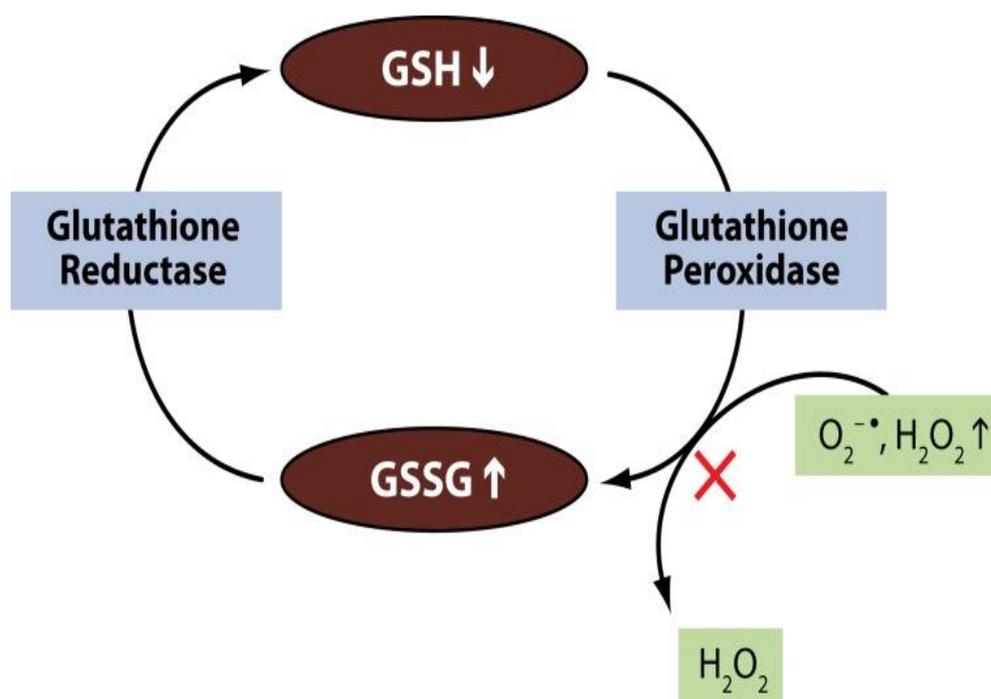


Figure 10 : Effet du plomb sur le métabolisme du glutathion (Flora, 2012)

De même, le plomb inactive des enzymes comme la δ -amino lévulinique acide déshydratase (ALAD), la glutathion réductase (GR), la glutathion peroxydase (GP X) et la glutathion-S-transférase, ce qui abaisse, encore, les niveaux de glutathion (Ahamed et Siddiqui, 2007).

D'autres enzymes antioxydantes notables sont rendues inactives par le plomb comme la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT). La diminution de la concentration en SOD réduit l'élimination du radical superoxyde, tandis que la réduction de la CAT altère le piégeage du radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$). En plus de cibler les groupes sulfhydryles, le plomb peut, également, remplacer les ions zinc servant de cofacteurs importants pour ces enzymes antioxydantes, ce qui les inactive (Flore *et al.*, 2007).

La peroxydation lipidique est un autre biomarqueur du stress oxydant et l'une des conséquences les plus étudiées des ROS sur les membranes lipidiques. Le radical libre généré capture les électrons des lipides présents à l'intérieur des membranes cellulaires et endommage la cellule.

Outre la peroxydation des lipides, le plomb provoque, également, l'oxydation de l'hémoglobine, avec comme effet direct, l'hémolyse des globules rouges. L'inhibition de l'ALAD entraîne une augmentation de la concentration du substrat ALA dans le sang et l'urine. Ces niveaux élevés d'ALA génèrent du peroxyde d'hydrogène et des radicaux superoxydes et interagissent, également, avec

l'oxyhémoglobine, entraînant la génération de radicaux hydroxyles (Patrick, 2006). La progression de tous ces mécanismes rend la cellule extrêmement vulnérable au stress oxydant et peut entraîner sa mort.

II.3.4.2. Mécanisme ionique de la toxicité du plomb

Le mécanisme d'action ionique du plomb provient, principalement, de sa capacité à remplacer d'autres cations bivalents comme Cu^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} et des cations monovalents comme Na^+ (bien que les cations bivalents soient plus facilement substitués), affectant divers processus biologiques fondamentaux du corps (Lidsky et Schneider, 2003).

Des effets significatifs ont été trouvés sur divers processus cellulaires fondamentaux comme la signalisation intra et intercellulaire, l'adhésion cellulaire, le repliement et la maturation des protéines, l'apoptose, le transport ionique, la régulation enzymatique, la libération de neurotransmetteurs (Garza *et al.*, 2006).

Le mécanisme ionique contribue, principalement, aux déficits neurologiques, car le plomb, après avoir remplacé les ions calcium, devient compétent pour franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) à un rythme appréciable. Après l'avoir traversé, le plomb s'accumule dans les astrocytes (contenant des protéines de liaison au plomb).

Les effets toxiques du plomb sont plus prononcés dans le système nerveux en développement comprenant des astrocytes immatures qui manquent de protéines de liaison au plomb. Le plomb endommage, facilement, les astrocytes immatures et empêche la formation de la gaine de myéline, deux facteurs impliqués dans le développement de la BHE. (Bressler *et al.*, 1999).

A l'intérieur des cellules, où le calcium ionisé joue un rôle majeur de messenger, le plomb va se substituer au calcium sur des sites spécifiques, au niveau des protéines, dont la calmoduline et la protéine kinase C, altérant, potentiellement, des mécanismes de signalisation intracellulaire (Belgaied, 2003).

Le plomb interfère, également, avec la captation et le stockage du calcium au niveau des mitochondries, organites intervenant dans l'homéostasie calcique et essentiels au métabolisme énergétique de la cellule (Schnaas *et al.*, 2004).

Le plomb affecte la concentration en ions sodium, qui est responsable de nombreuses activités biologiques vitales comme la génération de potentiels d'action dans les tissus excitateurs aux fins de communication de cellule à cellule, l'absorption de neurotransmetteurs (acétylcholine, dopamine et GABA) et la régulation de l'absorption et de la rétention du calcium par les synaptosomes. Cette interaction entre le plomb et le sodium nuit, gravement, au fonctionnement normal des processus dépendants du sodium (Bressler *et al.*, 1999).

II.3.4.3. Effet sur le système hématopoïétique

Le plomb affecte, directement, le système hématopoïétique en restreignant la synthèse de l'hémoglobine par inhibition de diverses enzymes clés impliquées dans la voie de synthèse de l'hème. Il réduit, également, la durée de vie des érythrocytes en circulation en augmentant la fragilité des membranes cellulaires. Les conséquences combinées de ces deux processus entraînent une anémie (Guidotti *et al.*, 2008).

L'anémie causée par l'intoxication au plomb, peut-être de deux types : anémie hémolytique, associée à une exposition aiguë élevée au plomb, et anémie franche, qui n'est causée que lorsque le taux de plomb dans le sang est, significativement, élevé pendant des périodes prolongées (Vij, 2009).

Le plomb affecte, de manière significative et dose dépendante, la voie de synthèse de l'hème en régulant à la baisse trois enzymes clés impliquées dans la synthèse de l'hème : acide δ -aminolévulinique déshydratase (ALAD), une enzyme cytosolique qui catalyse la formation de porphobilinogène à partir de l'acide δ -aminolévulinique (ALA), l'acide aminolévulinique synthétase (ALAS), une enzyme mitochondriale qui catalyse la formation d'acide aminolévulinique (ALA), et enfin, l'enzyme mitochondriale ferrochélatase qui catalyse l'insertion du fer dans la protoporphyrine pour former l'hème (Piomelli, 2002).

Les étapes initiales et finales de la synthèse de l'hème ont lieu dans les mitochondries, tandis que les étapes intermédiaires ont lieu dans le cytoplasme (Figure 11).

L'inhibition de l'ALAD entraîne l'accumulation d'acide aminolévulinique. L'inhibition est détectable, même à des niveaux de plomb sanguin, inférieurs à 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Bien que l'inhibition de l'ALAD soit notée à des niveaux de plomb sanguin de 10 à 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$, la biosynthèse de l'hème ne diminue pas et ce, jusqu'à ce que l'activité de l'ALAD soit inhibée de 80 à 90%, ce qui se produit à une concentration de plomb sanguin, beaucoup plus élevée, d'environ 55 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Ahamed *et al.*, 2005).

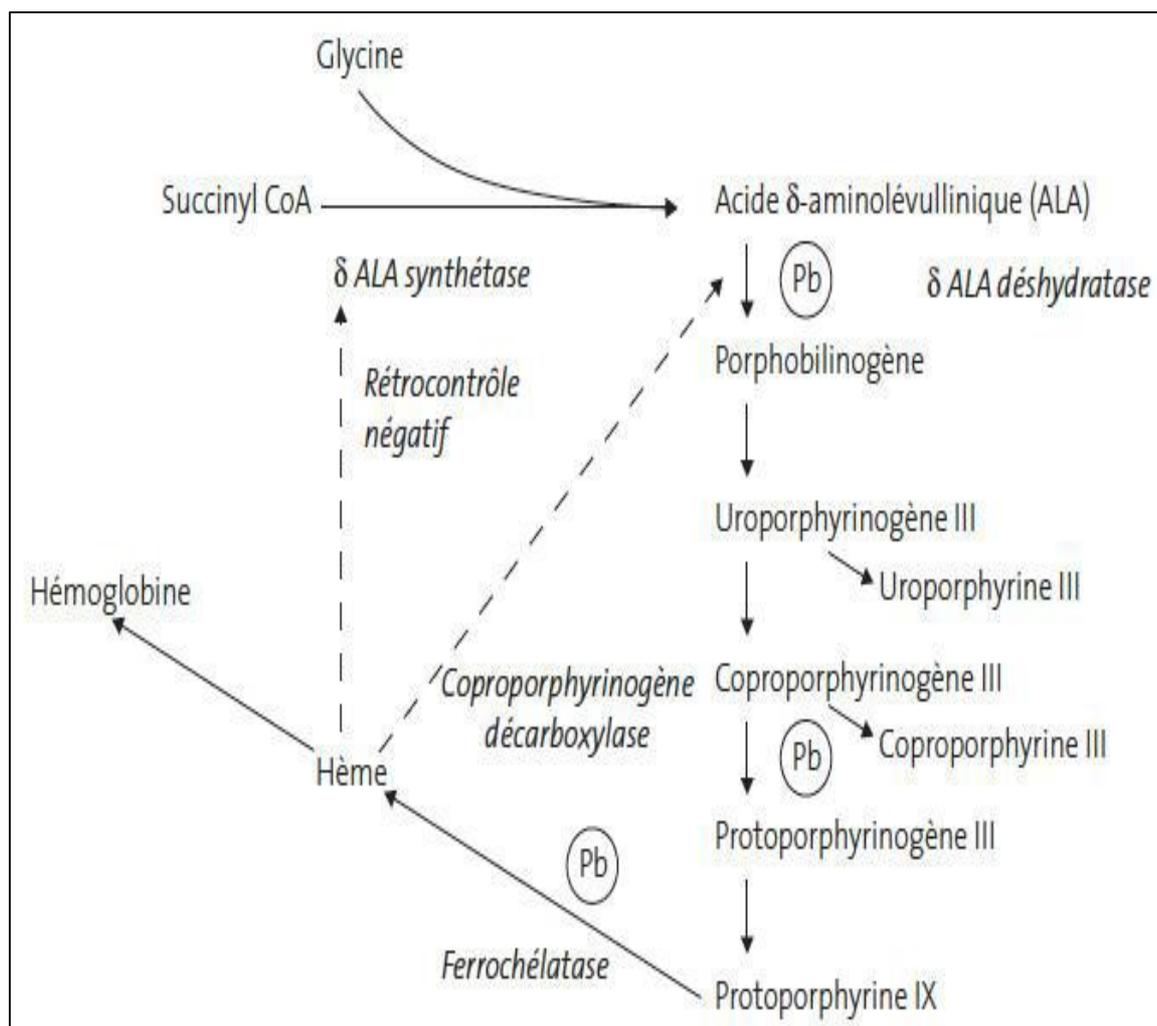


Figure 11 : Effet du plomb sur la synthèse de l'hème (Birrard et Falcy, 2006)

L'inhibition de la ferrochélatase entraîne une excrétion accrue de coproporphyrine dans l'urine et une accumulation de protoporphyrine dans les érythrocytes (EP). De plus, l'inhibition de cette enzyme entraîne la substitution du fer par le zinc dans le cycle de porphyrine formant la protoporphyrine de zinc (ZPP). La concentration de ZPP augmente ainsi, ce qui peut être utilisé comme indicateur pour surveiller le niveau d'exposition au plomb (Jangid *et al.*, 2012).

Ainsi, l'inhibition conjuguée de ces trois enzymes clés inhibe la production de l'hème. Le mécanisme responsable du raccourcissement du cycle de vie des érythrocytes n'est pas bien compris. L'un des premiers effets hématologiques observés du plomb, est l'apparition d'hématies à granulations basophiles ; ce qui constitue un biomarqueur potentiel mais non spécifique de l'intoxication au plomb. Ces agrégats sont des produits de dégradation de l'acide ribonucléique (Patrick, 2006).

II.3.4.4. Effet sur le système nerveux

Comparé à d'autres systèmes d'organes, le système nerveux semble être la cible la plus sensible et la plus importante de la toxicité induite par le plomb (Cory-Slechta, 1996). Le système nerveux central et le système nerveux périphérique sont affectés par l'exposition au plomb. Les effets sur le système nerveux périphérique sont plus prononcés chez l'adulte, tandis que le système nerveux central est plus marqué chez l'enfant (Brent, 2006).

Dans le cerveau en développement d'un enfant, la formation de synapses dans le cortex cérébral, est, fortement, affectée par le plomb. Le plomb interfère, également, avec le fonctionnement des neurotransmetteurs et l'organisation des canaux ioniques (Casarett *et al.*, 2007).

Le plomb interfère, généralement, avec le glutamate, un neurotransmetteur important pour de nombreuses fonctions, comme l'apprentissage. Il fonctionne en bloquant les récepteurs NMDA. (Kosnett, 2005). Le plomb s'est, également, révélé impliqué dans l'apoptose des cellules cérébrales, dans des études animales (Needlemann, 2004).

Le plomb entraîne la perte de la gaine de myéline des neurones, la réduction du nombre de neurones ; il interfère avec la neurotransmission et diminue la croissance neuronale (Pearson et Schonfeld, 2003).

Le plomb est capable de traverser les cellules endothéliales au niveau de la barrière hémato-encéphalique car il peut se substituer aux ions calcium et être absorbé par les pompes calcium-ATPase, interférant ainsi avec la formation de synapses. Le cerveau des adultes, exposés à des niveaux élevés de plomb, pendant leur enfance, montre une diminution du volume, en particulier dans le cortex préfrontal (Cleveland *et al.*, 2008).

Les enfants, présentant des concentrations de plomb sanguin, supérieures à 10 µg / dL encourrent plus de risque quant aux troubles du développement (Brunton *et al.*, 2007). L'effet du plomb sur les capacités cognitives des enfants se produit à des niveaux très faibles (Xu *et al.*, 2009). Il n'y a, apparemment, pas de seuil inférieur à la relation dose-réponse, en dessous duquel l'exposition au plomb est considérée comme sûre (Meyer *et al.*, 2003). Des niveaux de plomb sanguins inférieurs à 5 µg / dL se sont révélés être associés à une baisse des résultats scolaires (Bellinger, 2008).

A une exposition accrue au plomb, chez les enfants, une augmentation des troubles neuropsychiatriques comme le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention et le comportement antisocial, ont été signalés (Sanders *et al.*, 2009).

II.3.4.5. Effets rénaux

Le dysfonctionnement rénal se produit, principalement, à des niveaux élevés d'exposition au plomb (supérieur à 60 µg / dL), mais des dommages à des niveaux inférieurs ont, également, été signalés (Grant, 2008). L'anomalie fonctionnelle rénale peut être de deux types : néphropathie aiguë et néphropathie chronique.

La néphropathie aiguë est caractérisée, fonctionnellement, par un mécanisme de transport tubulaire altéré et, morphologiquement, par l'apparition de dégénérescence dans l'épithélium tubulaire ainsi que la présence de corps d'inclusion nucléaire contenant des complexes de protéines de plomb. Il n'apparaît pas de protéines dans l'urine mais il existe une excrétion anormale de glucose, de phosphates et d'acides aminés, une combinaison appelée syndrome de Fanconi (Rastogi *et al.*, 2008).

La néphropathie chronique, en revanche, est beaucoup plus sévère et peut entraîner des changements fonctionnels et morphologiques irréversibles. Elle se caractérise par des modifications glomérulaires et tubulo-interstitielles, entraînant une dégradation rénale, une hypertension et une hyperuricémie. (Hernandez *et al.*, 2003). Une faible exposition au plomb environnemental peut accélérer l'insuffisance rénale chez les patients non diabétiques atteints d'insuffisance rénale chronique (Yu *et al.*, 2003).

II.3.4.6. Effets cardiovasculaires

L'intoxication chronique et aiguë au plomb cause des dommages cardiaques et vasculaires avec des conséquences, potentiellement, mortelles, notamment, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires (Navas-Acien *et al.*, 2007). Une faible exposition au plomb peut contribuer à l'hypertension chez les animaux et les humains (ATSDR, 2005).

Les autres troubles majeurs comprennent les maladies coronariennes ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies vasculaires périphériques. Des preuves d'une relation causale de l'exposition au plomb et de l'hypertension ont été signalées (Navas-Acien *et al.*, 2007).

II.3.4.7. Effets sur le système reproducteur

Le système reproducteur mâle et femelle est affecté par le plomb. Chez les hommes, le nombre de spermatozoïdes est réduit lorsque les niveaux de plomb sanguin dépassent 40 µg / dL ; des activités comme la motilité et la morphologie générale du sperme sont, également, affectées (Navas-Acien *et al.*, 2007).

Les femmes, en revanche, sont plus sensibles à l'infertilité ; elles sont sujettes aux fausses couches, à la rupture prématurée de la membrane, à la pré-éclampsie, à l'hypertension gravidique et à l'accouchement prématuré (Flore *et al.*, 2011 ; Kennedy *et al.*, 2012). Durant la période de gestation, il y a passage placentaire du plomb et une influence directe sur les stades de développement du fœtus a été signalée (Saleh *et al.*, 2009). Les niveaux de plomb dans le sang chez la mère et le nourrisson sont, généralement, similaires, sachant que le plomb est éliminé dans le lait maternel (Dart *et al.*, 2004).

Les os stockent la plus forte teneur en plomb et les changements métaboliques liés à la grossesse, mobilisent ce plomb, aggravant les risques de toxicité. Il reste qu'une augmentation de l'apport en calcium, pendant la grossesse, peut aider à atténuer ce phénomène (Grant, 2009).

II.3.4.8. Autres effets

Le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé, en 1987, le plomb et ses composés inorganiques dans le groupe 2B des substances, possiblement, cancérogènes pour l'espèce humaine, avant de les reclasser, en 2006, dans le groupe 2A des substances, probablement, cancérogènes (IARC, 2006).

Plusieurs études ont rapporté une forte hépatotoxicité du plomb avec des changements dans le métabolisme du cholestérol, une prolifération des cellules hépatiques et de la synthèse de l'ADN indiquant une hyperplasie hépatique (Thylambal, 2004). Cette hépatotoxicité est induite par une forte accumulation de quantités élevées, au niveau hépatique, impliquant un stress oxydant important. D'autres études ont impliqué le plomb dans la mort cellulaire des hépatocytes par protéolyse (Pagliara, 2003).

II.3.5. Symptomatologie (Pellou, 2018)**II.3.5.1. Intoxication aiguë**

Elle est exceptionnelle et se manifeste par des troubles digestifs (oesophagite, gastrite et diarrhée), une anémie hémolytique, des troubles rénaux et une encéphalopathie avec hypertension intracrânienne, convulsions puis coma.

II.3.5.2. Intoxication chronique

Les effets s'observent lorsque les limites d'élimination naturelle sont dépassées. Ils associent divers troubles cliniques et biologiques peu spécifiques. On peut observer des signes cliniques spécifiques mais très inconstants que sont le liseré gingival de Burton (liseré bleu foncé au niveau des gencives) et les taches de Gübler formant des dépôts grisâtres à l'intérieur des joues (Tableau 07).

Tableau 07 : Effets toxiques de l'exposition prolongée au plomb en fonction de la plombémie
(Garnier, 2005)

Effets	Plombémie ($\mu\text{g/l}$)
Risque de décès, chez l'adulte	
Risque d'encéphalopathie sévère chez l'adulte	2000
Syndrome de Toni-Debré-Fanconi	1500
Risque d'intoxication mortelle, chez l'enfant	
Risque de neuropathie périphérique cliniquement évidente, chez l'adulte	
Risque élevé d'encéphalopathie sévère, chez l'enfant	
Colique saturnine	1000
Anémie	
Risque d'encéphalopathie sévère chez l'enfant	
Troubles mentaux organiques avérés, chez l'adulte	700
Élévation de l'ALA urinaire	
Douleurs abdominales et ralentissement du transit digestif	
Risque de néphropathie glomérulaire et tubulo-interstitielle (après exposition prolongée)	500
Risque d'encéphalopathie subaiguë, chez l'enfant	
Premiers signes d'atteinte tubulaire rénale	
Diminution du taux d'hémoglobine	
Anomalies du spermogramme	400
Diminution des vitesses de conduction nerveuse	
Élévation de la PPZ	
Inhibition de la synthèse de la vitamine D	200
	100
Troubles cognitifs, chez l'enfant	
Diminution de l'acuité auditive, chez l'enfant	
Inhibition de l'ALAD	
Inhibition du développement staturopondéral	

ALA : acide delta-aminolévulinique ; ALAD : acide delta-aminolévulinique déshydratase ; PPZ : protoporphyrine-zinc.

A. Atteinte hématologique

Au niveau biologique, on voit apparaître une anémie, généralement, modérée, à tendance hypochrome (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH : 28 à 33 g/dl) et microcytaire (volume globulaire moyen, VGM : 70 à 90). Elle est, discrètement, hémolytique avec un nombre normal ou augmenté de réticulocytes. Sur le frottis sanguin, on trouve des hématies ponctuées concernant 0,1 à 7% des globules rouges (Garnier, 2005).

B. Forme digestive

La forme typique est la colique saturnine qui se manifeste par des douleurs abdominales spasmodiques intenses associées à une constipation et, parfois, à des vomissements sans fièvre, sans contracture abdominale, sans arrêt des matières et des gaz, sans chute tensionnelle. Actuellement, il est rare d'observer ce syndrome ; les symptômes sont, souvent, frustes, avec de vagues douleurs abdominales et une constipation (Gidlow, 2015).

C. Forme neurologique

L'encéphalopathie saturnine est la forme la plus grave. Elle se manifeste par un syndrome psycho-organique associant des céphalées, une asthénie, des troubles du sommeil, une baisse des performances sensori-motrices et intellectuelles, des troubles de l'humeur et du comportement, une diminution de la libido. Les tests psychométriques et les potentiels évoqués (visuels, somesthésies et moteurs) permettent d'objectiver et d'évaluer l'atteinte neurologique centrale.

Il peut, également, exister une atteinte du système nerveux périphérique. La forme typique de la neuropathie saturnine est la paralysie anté-brachiale pseudo-radiale. L'atteinte est, purement, motrice. Elle concerne, initialement, les extenseurs du 3ème et 4ème doigt de la main dominante puis les extenseurs des autres doigts et du poignet, puis l'autre main et les muscles péroniers.

Ce tableau clinique est rare ; ce sont, plus fréquemment des formes, asymptomatiques avec fatigabilité, myalgies, paresthésies des extrémités des membres. On note, fréquemment, un ralentissement des vitesses de conduction sensibles et motrices des membres (Kaminsky *et al.*, 1993 ; Garnier, 2005 ; Gidlow, 2015).

Le traitement de l'intoxication saturnine associe une identification et, quand elle est possible, une éradication des sources de plomb, des mesures hygiéno-diététiques et lorsque c'est nécessaire, une chélation (Garnier, 2015)

CHAPITRE III. Surveillance de l'exposition au plomb et aux solvants

La surveillance biologique, ou biomonitoring, est une démarche visant à évaluer et à prévenir les risques pour la santé d'individus exposés, professionnellement ou non, à des substances toxiques présentes dans l'environnement. Elle implique le dosage, dans les liquides biologiques, des paramètres dont la majorité sont des biomarqueurs de la dose interne du toxique. Il s'agit, donc, d'indicateurs biologiques d'exposition, généralement, dosés dans le sang et l'urine, mais, également, dans d'autres milieux biologiques (Pirkle *et al.*, 1995).

Les résultats des dosages sont interprétés par rapport à des valeurs de référence adaptées, soit aux populations, professionnellement, exposées, soit à la population générale. Cette interprétation n'est pas, toujours aisée, de même que le choix du biomarqueur d'exposition.

Des méthodes d'analyse adaptées et validées sont essentielles pour développer des données reproductibles dans plusieurs laboratoires et permettre l'évaluation de grandes populations, dans différentes régions. L'évaluation de l'exposition impose, également, de disposer d'un biomarqueur d'exposition approprié, pertinent et valide (Albertini *et al.*, 2006 ; OMS, 2001).

La pertinence du biomarqueur implique qu'il fournira des données biologiques fiables permettant de prendre une décision, scientifiquement, éclairée en rapport avec l'évaluation du risque d'exposition à un produit chimique. La validité du biomarqueur indique que les procédures analytiques de détection et de quantification du biomarqueur font autorité et que les caractéristiques du biomarqueur sont bien établies (signification, sensibilité, spécificité) (OMS, 2001).

III.1. Choix des biomarqueurs de l'exposition professionnelle au benzène.

Un certain nombre d'études de biosurveillance du benzène, ont été menées au cours de nombreuses années ; elles ont utilisé différents biomarqueurs d'exposition : identification et quantification du benzène dans le sang, dans l'urine ou dans l'air expiré ; identification et quantification des métabolites urinaires (S-PMA, tt-MA, phénol, catéchol et hydroquinone) du benzène (Johnson *et al.*, 2007). Les adduits du benzène à l'ADN, à l'hémoglobine et à l'albumine, ont été, également, évalués (Weisel, 2010).

Une attention particulière est apportée au facteur de confusion que représente le tabagisme, en raison de la présence de benzène chez les fumeurs. En effet, les concentrations de benzène peuvent être 10 à 20 fois plus élevées chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (Gordon *et al.*, 2002).

III.1.1. Benzène sanguin, urinaire et dans l'air expiré :

Le biomonitoring du benzène, concerne, principalement, trois matrices : le sang, l'urine et l'air expiré. Des indications sont attachées à chacune de ces matrices et des techniques analytiques, bien établies et validées (Johnson *et al.*, 2007)

La détermination du benzène sanguin est un biomarqueur fiable de l'exposition. Le benzène urinaire est, également, utilisé, il est spécifique et sensible de l'exposition au benzène ; mais cette mesure pourrait être entravée par une éventuelle contamination.

Dans l'air expiré, le benzène n'apparaît pas comme un biomarqueur fiable pour évaluer l'exposition (INRS, 2019). En effet, de nombreux facteurs empêchent une application fiable de ce biomarqueur, à grande échelle : échantillonnage de l'air expiré, considérations liées au transport et au stockage, contamination et pertes, adsorption ; à cela, s'ajoute l'absence de méthodes normalisées de prélèvement et de dosage (Hays *et al.*, 2012).

III.1.1.1. Benzène sanguin. Valeurs biologiques de référence (Tableau 08)**Tableau 08** : Valeurs biologiques de référence. Benzène sanguin (INRS, 2019).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation (VBI)
Population générale adulte.	Valeur non déterminée
Population exposée en milieu de travail	VBI française : valeur non déterminée
	VBI européenne : 28 µg/l (dernière modification 2006).
	VBI américaine : valeur non déterminée
	VBI allemande : valeur non déterminée
	VBI finlandaise : valeur non déterminée
	Moment de prélèvement dans la semaine : Indifférent
	Moment de prélèvement dans la journée : fin de poste

III.1.1.2. Benzène urinaire. Valeurs biologiques de référence (Tableau 09)**Tableau 09** : Valeurs biologiques de référence. Benzène urinaire (INRS, 2019).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation (VBI)
Population générale adulte.	0,3 µg/l (non-fumeurs) (DFG, 2016)
Population exposée en milieu de travail	VBI française : valeur non déterminée
	VBI européenne : valeur non déterminée
	VBI américaine : valeur non déterminée
	VBI allemandes : 0.5 µg/l - 2.75 µg/l (Si exposition entre 0.03 ppm et 0.3 ppm). 7.5 µg/l (si exposition à 1 ppm) (dernière modification 2016).
	VBI finlandaise : valeur non déterminée
	Moment de prélèvement dans la semaine : Indifférent
	Moment de prélèvement dans la journée : fin de poste

III.1.2. Acide S –phénylmercapturique (S-PMA) :

La demi-vie moyenne du S-PMA varie de 9 à 13 h ; une deuxième phase d'élimination lente présente une demi-vie estimée à, environ, 45 h (Boogaard *et al.*, 1996).

Selon les données existantes, il n'existe pas de sources endogènes ou exogènes connues de S-PMA (Arnold *et al.*, 2011). Bien que le S-PMA ne soit qu'un métabolite urinaire mineur (0,01 à 0,9 % de la dose) de benzène, chez l'homme, sa concentration urinaire est un paramètre fiable pour déterminer les expositions internes au benzène provenant de sources récentes (Melikian *et al.*, 2002). Le tableau 10 présente les valeurs biologiques de référence, données pour le S-PMA urinaire.

Tableau 10 : Valeurs biologiques de référence. Acide S –phénylmercapturique urinaire (INRS, 2019).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation (VBI)
Population générale adulte.	0,5 µg/g de créatinine (non-fumeurs) (DFG, 2018)
Population exposée en milieu de travail	VBI française : valeur non déterminée.
	VBI européenne : 46 µg/g de créatinine, en fin de poste (dernière modification 2006).
	VBI américaine : 25 µg/g de créatinine, en fin de poste (dernière modification 2000).
	VBI allemandes : 1.5 µg/g à 12 µg/g de créatinine (Si exposition : entre 0.03 ppm et 0.3 ppm), 45 µg/g de créatinine (si exposition à 1ppm). (dernière modification 1999).
	VBI finlandaise : valeur non déterminée
	Moment de prélèvement dans la semaine : Indifférent
	Moment de prélèvement dans la journée : fin de poste

III.1.3. Acide trans-trans muconique (ttMA)

C'est le produit oxydé du trans, trans-muconialdéhyde, qui résulte de l'ouverture oxydative de l'anneau benzène. Le tt-MA urinaire correspond au métabolisme de 15 % du benzène (Modjtahedi *et al.*, 2008). La demi-vie de tt-MA est estimée à 5,1 2,3 heures (Boogaard *et al.*, 1995).

Les habitudes tabagiques influencent, considérablement, les niveaux de ttMA (Fustinoni *et al.*, 2005b). Le ttMA est un métabolite de l'acide sorbique qui peut être présent dans diverses denrées alimentaires, à des concentrations allant jusqu'à 800 mg/kg (Yu *et al.*, 1996b).

Bien que des méthodes analytiques spécifiques et sensibles, le manque de spécificité de ce biomarqueur le rend inadapté à l'évaluation de l'exposition au benzène environnemental (Pezzagno *et al.*, 1999). Le tableau 11 présente les valeurs biologiques de référence, données pour le ttMA urinaire.

Tableau 11 : Valeurs biologiques de référence. Acide trans-trans muconique urinaire (INRS, 2019).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation (VBI)
Population générale adulte.	150 µg/g de créatinine (non-fumeurs) (DFG, 2016)
Population exposée en milieu de travail	VBI française : valeur non déterminée
	VBI européenne : valeur non déterminée
	VBI américaine : 500 µg/g de créatinine, en fin de poste. (dernière modification 2000).
	VBI allemandes : 300 et 750 µg/g de créatinine, en fin de poste. (Exposition à 0.3 ppm et 1ppm, respectivement). (dernière modification 1999).
	VBI finlandaise : 14 µmol/L (soit 2 mg/l), en fin de poste (dernière modification 2007).
	Moment de prélèvement dans la semaine : Indifférent
	Moment de prélèvement dans la journée : fin de poste

III.1.4. Phénol, catéchol et hydroquinone :

Chez l'homme, le phénol est le métabolite primaire du benzène excrété dans l'urine et représentant 30 à 80 % du total des métabolites urinaires (INRS, 2019). Le catéchol et l'hydroquinone représentent, respectivement, 10% et 1,6 % des métabolites urinaires (INRS, 2010), ils sont formés par hydroxylation enzymatique du phénol intermédiaire. Le catéchol est, également, généré à partir du dihydrodiol de benzène (Snyder et Hedli, 1996).

Les humains ingèrent ou produisent (par la conversion de protéines telles que la tyrosine ou d'autres phénols simples dans l'intestin) environ, 0,2 mg/kg de poids corporel de phénol par jour. (McDonald *et al.*, 2001).

Le catéchol et l'hydroquinone sont présents dans de nombreuses denrées alimentaires et sont, également, formés dans le métabolisme humain des acides aminés (Lee *et al.*, 1993).

De ce fait, les sujets, professionnellement, exposés à des niveaux bas de benzène, ne peuvent pas être distingués des sujets non exposés, par les concentrations urinaires de catéchol et d'hydroquinone (Kim *et al.*, 2006). En raison de ce manque de spécificité, le phénol, l'hydroquinone et le catéchol ne sont pas des biomarqueurs appropriés pour l'évaluation de l'exposition au benzène (Ong *et al.*, 1995).

Selon l'INRS (2017), la valeur biologique d'interprétation du phénol urinaire, chez la population générale adulte, est inférieure à 20 mg/g de créatinine. En milieu professionnel, les valeurs ne sont pas déterminées.

III.1.5. Adduits d'ADN et Adduits protéiques du benzène :

Les substances électrophiles peuvent réagir avec des groupes nucléophiles dans des macromolécules telles que l'ADN. Les adduits avec l'ADN démontrent le potentiel mutagène d'un composé chimique. Cependant, la plupart des adduits à l'ADN sont, rapidement, réparés et éliminés du corps humain (Singh *et al.*, 2006). Les métabolites de benzène qui se lient à l'ADN, sont l'oxyde de benzène (Lindstrom *et al.*, 1997), les benzoquinones, hydroquinones (Gaskell *et al.*, 2005) et le muconaldehyde (Bleasdale *et al.*, 1996).

Plusieurs dosages pour la détermination des adduits d'ADN, de l'oxyde de benzène avec la cystéine de l'hémoglobine et de l'albumine ainsi qu'avec la valine N-terminale de l'hémoglobine, ont été développés (Hanway *et al.*, 2000). Les adduits à l'ADN, à l'hémoglobine et à l'albumine ne peuvent

pas être utilisés comme biomarqueurs en raison du manque de méthodes analytiques sensibles et spécifiques pour les mesurer (Arnold *et al.*, 2013).

III.2. Choix des biomarqueurs de l'exposition professionnelle au toluène

L'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) disponibles pour le toluène a conduit à retenir trois biomarqueurs d'exposition jugés pertinents pour la surveillance biologique des expositions professionnelles : le toluène sanguin, le toluène urinaire et l'ortho-crésol urinaire (ANSES, 2011).

III.2.1. Toluène sanguin, urinaire et dans l'air expiré

III.2.1.1. Toluène sanguin

Le dosage de toluène sanguin est un indicateur fiable pour une exposition récente. C'est un paramètre spécifique et très sensible pour une faible exposition de l'ordre 3 ppm. Les taux sanguins de toluène diminuent, très rapidement, dès la fin de l'exposition ; les prélèvements en fin de poste ne sont pas conseillés (Laewrys *et al.*, 2007). Le prélèvement réalisé, en début de poste et en fin de semaine, reflète l'exposition de la veille et de la semaine entière. (INRS, 2019).

Le tableau 12 présente les valeurs biologiques de référence, données pour le toluène sanguin.

Tableau 12 : Valeurs biologiques de référence. Toluène sanguin (INRS, 2012).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation (VBI)
Population générale adulte.	1 µg/l (ANSES, 2011)
Population exposée en milieu de travail	VBI française : 20 µg/l, en début de poste et fin de semaine (2011 ANSES).
	VBI européennes: valeur non déterminée.
	VBI américaine : 0,02 mg/l avant le dernier poste de la semaine (ACGIH, 2010).
	VBI allemande : 600 µg/l, immédiatement, en fin d'exposition (DFG, 2009).
	VBI finlandaise : 46 µg/l avant le poste, le dernier jour de la semaine (FIOH, 2009).
	Moment de prélèvement dans la semaine : Fin de semaine.
	Moment de prélèvement dans la journée : début de poste.

III.2.1.2. Toluène urinaire

C'est le biomarqueur le plus sensible et le plus spécifique de tous les paramètres urinaires (Lauwrys *et al.*, 2007). Mesuré, en fin de poste, il est très intéressant pour la surveillance biologique de la journée de travail ; sa corrélation avec les concentrations atmosphériques est bonne, même à une faible exposition, inférieure à 5 ppm. (INRS, 2012).

Le prélèvement urinaire est préféré pour son caractère non invasif et aussi parce que le toluène urinaire est détectable, plus longtemps, après l'arrêt d'exposition. (Bismuth, 2000). Le tableau 13 rapporte les valeurs biologiques de référence, données pour le toluène urinaire.

Tableau 13 : Valeurs biologiques de référence Toluène urinaire (INRS, 2012).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation (VBI)
Population générale adulte.	0,4 µg/l (ANSES, 2011).
Population exposée en milieu de travail	VBI française : 30 µg/l
	VBI européenne : valeur non déterminée
	VBI américaine : 0,03 mg/l.
	VBI allemande de la DFG : 75 µg/l.
	VBI finlandaise : valeur non déterminée
	Moment de prélèvement dans la semaine : Indifférent
	Moment de prélèvement dans la journée : fin de poste

III.2.1.3. Toluène dans l'air expiré :

Le toluène dans l'air expiré peut, éventuellement, être utilisé comme test de confirmation de l'exposition car il est spécifique. Toutefois, ce dosage pose le problème de la reproductibilité des méthodes de prélèvement (Lovreglio et *al.*, 2009).

III.2.2. Acide S-benzylmercapturique urinaire (S-BMA):

Il n'existe que peu de données sur la cinétique d'élimination du S-BMA. Ce paramètre est bien corrélé à des expositions supérieures à 4 ppm ; il est peu spécifique, il peut provenir de la biotransformation des composés benzyliques comme l'acétate de benzyle ou l'alcool benzylique contenus dans les cosmétiques (INRS, 2019). Le tableau 14 présente les valeurs biologiques de référence, données pour le S-BMA urinaire.

Tableau 14 : Valeurs biologiques de référence. Acide S-benzylmercapturique urinaire (INRS, 2012).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation (VBI)
Population générale adulte.	Inférieure à 22 µg/g de créatinine. (Lovreglio, 2010).
Population exposée en milieu de travail	VBI française : valeur non déterminée
	VBI européenne : valeur non déterminée
	VBI américaine : valeur non déterminée
	VBI allemande : valeur non déterminée
	VBI finlandaise : valeur non déterminée
	Moment de prélèvement dans la semaine : Indifférent
	Moment de prélèvement dans la journée : fin de poste

III.2.3. Ortho-crésol urinaire :

L'Ortho-crésol urinaire est un indicateur dont la sensibilité est, tout à fait, moyenne, permettant d'apprécier des expositions supérieures à 10 ppm de toluène ; le toluène est présent, de façon non négligeable, dans la fumée de cigarette ; les valeurs de référence diffèrent selon que l'individu, professionnellement exposé, est fumeur ou non. Ce dosage permet, toutefois, de confirmer l'exposition, en cas de doute (Fustinoni *et al.*, 2009). Le tableau présente les valeurs biologiques de référence, données pour l'ortho-crésol urinaire.

Le tableau 15 rapporte les valeurs biologiques de référence, établies pour l'ortho-crésol urinaire.

Tableau15 : Valeurs biologiques de référence. O-crésol urinaire (INRS, 2012).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation (VBI)
Population générale adulte.	50 µg/g de créatinine (ANSES, 2011).
Population exposée en milieu de travail	VBI française : 300 µg/g. de créatinine (ANSES, 2011).
	VBI européenne : valeur non déterminée
	VBI américaine : (avec hydrolyse) = 0,3 mg/g de créatinine
	VBI allemande : (après hydrolyse) = 1,5 mg/l (DFG 2010).
	VBI finlandaise : valeur non déterminée
	Moment de prélèvement dans la semaine : Fin de semaine
	Moment de prélèvement dans la journée : fin de poste

III.2.4. Acide hippurique urinaire :

Le dosage de l'acide hippurique urinaire est de moins en moins utilisé car il manque de sensibilité, il ne permet d'apprécier que de fortes expositions supérieures à 50 ppm de toluène ; il manque de spécificité, de nombreux médicaments et aliments, renferment des benzoates qui sont métabolisés en acide hippurique (Lauwrys *et al.*, 2007).

Pour de faibles expositions et à l'échelle d'un individu, cet indicateur n'est pas fiable en raison des variations individuelles du métabolisme et de sa faible spécificité (INRS, 2019). Le tableau 16 présente les valeurs biologiques de référence, données pour l'acide hippurique urinaire.

Tableau 16 : Valeurs biologiques de référence. Acide hippurique urinaire (INRS, 2012).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation(VBI)
Population générale adulte.	Acide hippurique urinaire < 1,5 g/g de créatinine (Lauwerys , 2001).
Population exposée en milieu de travail	VBI française : valeur non déterminée
	VBI européenne : valeur non déterminée
	VBI américaine : valeur non déterminée
	VBI allemande de la DFG : valeur non déterminée
	VBI finlandaise : valeur non déterminée
	Moment de prélèvement dans la semaine : Indifférent
	Moment de prélèvement dans la journée : fin de poste

III.3. Choix des biomarqueurs de l'exposition professionnelle au plomb

Il est difficile de diagnostiquer une intoxication au plomb lorsque les antécédents d'exposition ne sont pas clairs, car les sujets intoxiqués peuvent être asymptomatiques et la symptomatologie, lorsqu'elle est présente, est relativement aspécifique. Les examens de laboratoire sont le seul moyen fiable dont on dispose pour poser un diagnostic d'exposition au plomb, ils jouent, donc, un rôle essentiel dans l'identification et la prise en charge de l'intoxication ainsi que dans l'évaluation de l'exposition professionnelle et environnementale (OMS, 2013).

III.3.1. Indicateurs de l'exposition, de la dose interne ou du pool biologiquement actif

III.3.1.1. Dosage du plomb total sanguin (plombémie)

C'est le meilleur indicateur de l'exposition récente (semaines précédentes) au plomb et à ses composés, lorsque celle-ci est stable. La plombémie est une donnée ponctuelle ; elle ne mesure pas la charge en plomb de l'organisme, puisque la plombémie ne représente que 1 % de la charge corporelle.

A distance de tout contact avec le plomb, elle sous-estime le pool de plomb ; dans les jours qui suivent une contamination massive, elle le surévalue.

Elle s'élève dès le début de l'exposition (J1) ; elle varie en fonction des pics d'exposition pour atteindre un état d'équilibre trois mois après le début de l'exposition quand cette dernière est stable.

Le prélèvement se fait, en général, sur sang veineux, sur anticoagulant (héparine ou EDTA), quel que soit le moment de la journée, étant donné la longue demi-vie du plomb sanguin. Les échantillons de sang, conservés à +4°C, sont stables, jusqu'à 10 semaines (INRS, 2020).

Le dosage du plomb sanguin n'est pas un bon indicateur pour l'évaluation de l'exposition aux dérivés organiques du plomb (INRS, 2020). Le tableau 17 expose les valeurs biologiques de référence, données pour la plombémie.

Tableau 17 : Valeurs biologiques de référence. Plombémie (INRS, 2020).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation (VBI)
Population générale adulte.	Exposition au plomb et à ses composés, sauf arséniate de plomb, chromate de plomb et composés alkylés : Plomb sanguin = 85 µg/l chez l'homme, 60 µg/l chez la femme. (ANSES, 2019).
Population exposée en milieu de travail	VBI française : 180 µg/l. (ANSES, 2019).
	VBI européenne : 300 µg/l.
	VBI américaine : 200 µg/l (ACGIH, 2017)
	VBI finlandaise : 290 µg/l (FIOH, 2008).
	Moment de prélèvement dans la semaine : Indifférent
	Moment de prélèvement dans la journée : Avant le début de poste

III.3.1.2. Dosage du plomb total urinaire (plomburie spontanée)

C'est un médiocre indicateur de l'exposition au plomb et de sa dose interne. Les prélèvements d'urine comportent, en outre, un risque majeur de contamination externe.

Par contre c'est le paramètre le mieux corrélé à l'exposition au plomb tétra méthyle et tétra éthyle. Au-delà de 200 µg/L de plomb urinaire, des signes d'intoxication apparaissent (INRS, 2020). Le tableau 18 expose les valeurs biologiques de référence, données pour la plomburie spontanée.

Tableau 18 : Valeurs biologiques de référence. Plomburie spontanée (INRS, 2020).

Population exposée	Valeur biologique d'interprétation (VBI)
Population générale adulte.	< 2.8 µg/l (Hoët, 2013).
	< 1.4 µg/l (NHANES, 2019).
	< 3.76 µg/l (Nisse, 2017).
Population exposée en milieu de travail	VBI française : Valeur non déterminée.
	VBI européenne : Valeur non déterminée.
	VBI américaine : Valeur non déterminée.
	Pour une exposition au plomb tétraéthyle et tétraméthyle : plomb total = 50 µg/l.
	Pour une exposition au plomb tétraéthyle : plomb diéthyl urinaire = 25 µg/l (DFG, 2008).
	Pour une exposition au plomb organique (plomb tétraéthyle et tétraméthyle) : plomb total = 50 µg/l (FIOH, 2011).
	Moment de prélèvement dans la semaine : Fin de semaine
Moment de prélèvement dans la journée : Fin de poste	

III.3.1.3. Plomburie provoquée par l'EDTA calcicodisodique

C'est un bon indicateur de la dose interne de plomb, elle en reflète le pool biologiquement actif, elle permet d'identifier les individus qui peuvent bénéficier d'un traitement chélateur. L'épreuve de plomburie provoquée n'est, toutefois, pas sans danger, parce qu'elle entraîne une rapide redistribution du plomb qui pourrait aggraver ou faire apparaître des complications neurologiques et rénales de l'intoxication, si un traitement chélateur ne faisait pas, immédiatement, suite au test (Garnier, 2015).

C'est un examen complémentaire, effectué dans des centres médicaux spécialisés et aux indications limitées (Baud *et al.*, 2005).

III.3.1.4. Plomb osseux

La charge corporelle totale de plomb peut être appréciée, *in vivo*, dans l'os spongieux (calcanéum, par exemple) par fluorescence X ; c'est un excellent indicateur de la dose interne. Mesuré dans l'os compact (zone médiane du tibia, par exemple), les taux de plomb reflètent le pool biologiquement actif. L'opération de mesure entraîne une irradiation inférieure à celle d'un examen radiographique classique. Cependant, cette technique appartient, encore, au domaine de la recherche (INRS, 2020).

III.3.2. Indicateurs d'effets précoces (INRS, 2020)

L'activité de certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse de l'hème est modifiée lors d'une exposition au plomb. Il est possible d'exercer une surveillance en mesurant l'activité de l'acide delta-amino-lévulinique déshydratase (ALAD) ou en dosant les produits intermédiaires de la synthèse de l'hème que sont l'ALA et la protoporphyrine.

III.3.2.1. Acide delta-amino- lévulinique déshydratase (ALAD) érythrocytaire

Dans la biosynthèse de l'hème, l'enzyme ALA-D catalyse la condensation de deux molécules d'ALA, aboutissant à la production de porphobilinogène. Elle est très sensible au plomb qui l'inhibe, conduisant à l'accumulation d'ALA dans les cellules, puis dans le plasma et dans les urines.

L'inhibition de l'ALA-D intervient à partir d'une plombémie de 100 µg/l. Le blocage de l'enzyme est complet lorsque la plombémie est, au moins égale, à 900 µg/l. La corrélation avec la plombémie n'est acceptable qu'en dessous de 400 à 600 µg/l. D'autres métaux que le plomb inhibent cette enzyme et la conservation des prélèvements est difficile. Tous ces inconvénients expliquent que cet indicateur ne soit plus, aujourd'hui, recommandé (INRS, 2020).

III.3.2.2. Acide delta-amino- lévulinique (ALA)

Le dosage de l'ALA se fait, essentiellement dans les urines, mais peut se faire dans le sang. L'ALA urinaire (ALA-u) est le témoin des effets sur l'organisme du plomb après une exposition récente. C'est un bon test, en milieu professionnel, en cas de forte et brève exposition.

En cas d'exposition intense, l'ALA-u s'élève, précocement, dès la deuxième semaine et il est bien corrélé à la plombémie quand celle-ci atteint 600 µg/l. Sa sensibilité est médiocre : l'ALA-u commence à augmenter lorsque la plombémie atteint 350 µg/l et se normalise rapidement (dans les 15 jours), à l'arrêt de l'exposition (INRS, 2020).

En pratique, il ne représente plus, en milieu professionnel, un indicateur utile à la surveillance des travailleurs exposés au plomb, compte tenu des valeurs limites réglementaires des plombémies inférieures à 180 µg/L (ANSES, 2019).

Dans le cas d'urines hyper-diluées ou hyper-concentrées, on peut corriger les taux d'ALA-u en fonction de la créatinine. Chez la population générale, les valeurs de l'ALA-u sont inférieures à 4 mg/g de créatinine (Pillière, 2004).

III.3.2.3. Protoporphyrines érythrocytaires

La protoporphyrine érythrocytaire (PPE) ou sa fraction liée au zinc (PPZ) est un indicateur de l'exposition des mois précédents (95 % des protoporphyrines sont liées au zinc).

La PPZ est l'indicateur à utiliser de préférence à la PPE, car il est plus facile et moins coûteux à mesurer (INRS, 2020). Le taux de PPZ ne doit pas excéder 20 µg/g d'hémoglobine. En fait, des effets biologiques anormaux peuvent s'observer au-dessus de 6 à 7 µg/g d'hémoglobine.

Chez la population non exposée, les taux sont, généralement, inférieurs à 3 µg/g d'hémoglobine (Baud *et al.*, 2005).

En cas d'exposition stable et prolongée, la PPZ est un bon indicateur du pool de plomb biologiquement actif. Le taux de PPZ s'élève, plus tardivement, que l'ALA urinaire, 2 à 3 semaines après le début de l'exposition, dès que la plombémie atteint 200 µg/L ; elle n'augmente plus au-delà d'une plombémie de 900 µg/l. Les concentrations diminuent lentement, en 2 à 4 mois, après l'arrêt de l'exposition, voire une année (INRS, 2020).

Le principal inconvénient pratique de cet indicateur est l'interférence de la carence martiale qui accroît les taux de PPZ (Masson- Samoyault, 2017).

La PPZ est augmentée au cours des anémies ferriprives et des anémies hémolytiques, mais cette élévation est, souvent, moindre que lors de l'exposition au plomb (Baud *et al.*, 2005).

III.4. Benzène, toluène et plomb atmosphérique

Malgré ses nombreux avantages, le biomonitoring présente quelques limites qui le rendent complémentaire à une autre démarche de prévention de la santé, la surveillance de l'air ambiant, compte tenu de limites d'exposition (Mistretta *et al.*, 2013).

Le tableau 19 rapporte les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP), données pour le benzène, le toluène et le plomb atmosphériques.

Tableau 19 : Valeurs limites d'exposition professionnelle. Benzène, toluène et plomb atmosphériques (INRS, 2012) (INRS, 2019) (INRS, 2020).

Substance	Pays	VLEP (ppm)	VLEP (mg/m ³)
Benzène	France (VLEP réglementaire contraignante - 2006).	1	3.25
	Union européenne (VLEP contraignante - 1997).	1	3.25
	États-Unis (ACGIH).	0.5	1.6
Toluène	France (VLEP réglementaire contraignante - 2012)	20	76.8
	Union européenne	50	192
	États-Unis (ACGIH, 2007).	20	75
Plomb	France (VLEP réglementaire contraignante - 1983).	-	0,1
	États-Unis (ACGIH, 2001).	-	0,05

CHAPITRE IV. Techniques analytiques

Après prélèvement, la détection et le dosage des deux solvants et du plomb sont opérés sur des matrices biologiques (sang, urine...), dans le cadre du biomonitoring et sur des échantillons d'air, dans le cas de la surveillance atmosphérique.

IV.I. Analyse atmosphérique

IV.1.1. Prélèvements atmosphériques

Les principales méthodes d'échantillonnage d'air reposent, généralement, sur l'utilisation d'un capteur solide, un adsorbant, dans le cas des solvants et un filtre, dans le cas du plomb (piégeage des particules atmosphériques)

On distingue deux modes de piégeage des composés de l'air à échantillonner :

- Prélèvement actif sur support solide (cartouche d'adsorbant ou filtre), par pompage de l'air.
- Prélèvement passif sur support solide, par simple diffusion.

IV.1.1.1. Capteurs ou supports

A. Benzène et toluène

Il est recommandé d'utiliser le noir de carbone graphite, à surface spécifique moyenne, de l'ordre de 100 m²/g : Carbotrap, Carbopack B, Carbopack X, Carbograph 4 (Anderson *et al.*, 2007). Ces adsorbants présentent l'avantage d'être peu hydrophiles, ce qui permet de prélever des volumes d'air importants, même en présence de fortes humidités relatives, sans piéger de quantités notables d'eau. (Gratta *et al.*, 2004).

B. Plomb

Il est recommandé d'utiliser deux types de filtres qui ont fait l'objet d'études préalables (LCSQA, 2000) ; les filtres en Téflon PTFE, de 47 mm de diamètre, de porosité : 0,2 µm, présentent des teneurs en éléments métalliques très faibles, ils sont utilisés pour des prélèvements journaliers. Peuvent, être, également, utilisés des filtres en ester ou en nitrate de cellulose (diamètre : 47 à 50 mm, porosité : 0,45 µm) (Alleman, 2007).

IV.1.1.2. Mode d'échantillonnage

A. Echantillonnage actif

Ce type de prélèvement est réalisé par pompage de l'air à échantillonner à travers des cassettes (contenant un ou plusieurs adsorbants) ou un filtre (Durif *et al.*, 2010). (Figure 12)

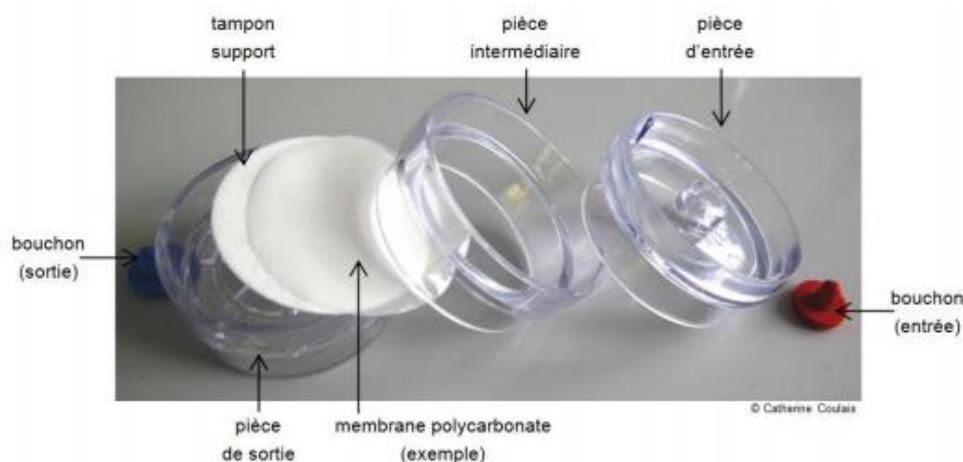


Figure 12 : Vue éclatée des différentes parties à assembler pour préparer une cassette fermée (INRS, 2015).

Ce type d'échantillonnage permet des prélèvements sur des périodes beaucoup plus courtes que les capteurs passifs (exposition aiguë ou pic d'émission). En fonction des concentrations attendues, la durée de l'échantillonnage actif peut atteindre un jour (Del-Gratta *et al.*, 2004).

Le débit de pompage doit être choisi en fonction, non seulement de la durée du prélèvement pour respecter les volumes de prélèvement recommandés, mais, également, en tenant compte de la présence d'autres polluants pouvant être piégés sur le support (Frank *et al.*, 2007). (Figure 13)

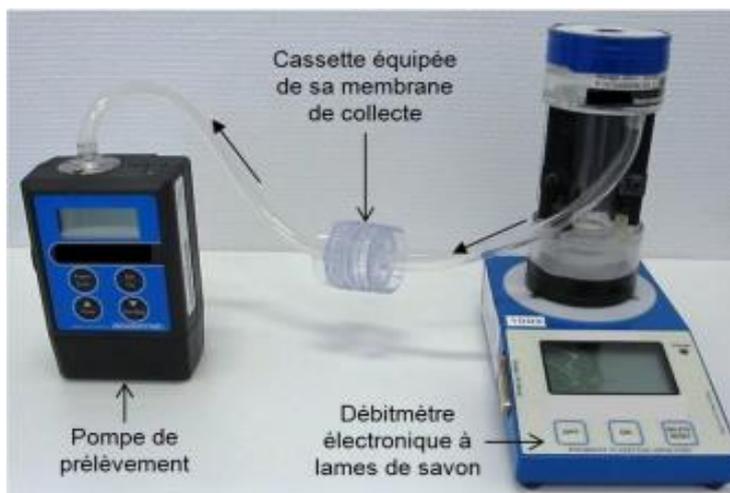


Figure 13 : Montage pour la vérification du débit de prélèvement d'une cassette fermée (INRS, 2015)

L'avantage majeur de cette méthode est que le volume prélevé est mesuré et connu ; il ne dépend pas, contrairement au prélèvement par tube passif, des conditions environnementales. En revanche, il nécessite l'emploi de pompes (Woolfenden, 2010).

Les dispositifs de prélèvement sont soit individuels (Figure 14), soit destinés à prélever de l'air ambiant, à des postes fixes.



Figure 14 : Dispositif de prélèvement actif individuel (INRS, 2015)

B. Prélèvement passif

L'échantillonnage passif est basé sur le principe physique de la diffusion des molécules en phase gazeuse dans l'air et leur piégeage sur un adsorbant ou un filtre. L'air pollué traverse, ainsi, le capteur sans l'aide d'une pompe (Shoeib *et al.*, 2002).

L'échantillonnage passif peut être utilisé pour déterminer les concentrations moyennes d'exposition des opérateurs, mais ne convient pas au suivi de variations instantanées ou de courte durée (Del-Gratta *et al.*, 2004 ; Martin, 2003).

En revanche, cet échantillonnage présente l'avantage d'être peu coûteux (pour un nombre limité d'analyses), relativement rapide et ne nécessite aucune source d'énergie pour sa mise en fonctionnement. Un des points critiques demeure la détermination des débits d'échantillonnage qui permettent de relier la masse mesurée à la concentration.

Leur utilisation nécessite, donc, une étape préliminaire de calibration afin de déterminer les valeurs de débit d'échantillonnage, pour chaque composé, en fonction de l'adsorbant choisi (Walgraeve *et al.*, 2011). Il existe, principalement, deux types de tubes de prélèvement : tubes axiaux et tubes radiaux.

B1. Tubes axiaux (Figures 15, 16).

Ils sont munis d'une tête de diffusion qui a pour effet de couper l'effet de vent

La durée de prélèvement dépend de la concentration, elle est de 7 à 15 jours, pour les concentrations, couramment, relevées dans l'air ambiant (Frank *et al.*, 2007 ; Del-Gratta *et al.*, 2004).



Figure 15 : Tube de prélèvement passif axial (INRS, 2015)

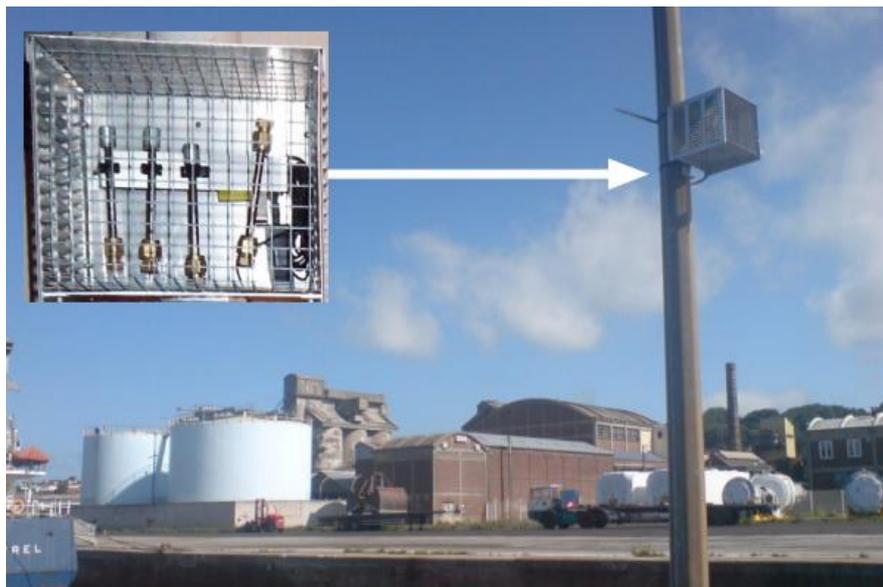


Figure 16 : Tubes axiaux passifs mis en place dans des abris de protection en situation (à droite), et zoom (à gauche) (INERIS, 2016)

B.2. Tubes radiaux (Figure 17)

La durée de prélèvement est intermédiaire entre celle des tubes actifs et celle des tubes passifs axiaux puisqu'elle va de 24 h à 7 jours (Beauchamp et Malherbe, 2014). Ces tubes sont, principalement, du type « Radiello R » (Fondazione *et al.*, 2008).



Figure 17 : Tube passif radial type « Radiello R» (INRS, 2015).

Contrairement aux tubes axiaux, les tubes radiaux sont bien adaptés pour des prélèvements de courte durée car leur vitesse de prélèvement est plus élevée (Del-Gratta *et al.*, 2004).

IV.1.2. Traitement de l'échantillon

IV.1.2.1. Benzène et toluène

Quelle que soit la méthode de prélèvement retenue, les échantillons sont désorbés dans du disulfure de carbone puis analysés par chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (FID) (Bertoni, 2001) ou à un spectromètre de masse (MS) (Yassaa *et al.*, 2006).

IV.1.2.2. Plomb

La phase particulaire, recueillie sur le filtre, est minéralisée, en présence d'acides, à chaud. Le minéralisat est, ensuite, soumis à l'analyse par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) ou par torche à plasma, couplée à la spectrométrie d'émission ou à la spectrométrie de masse (ICP/MS : Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry). Des techniques élémentaires, comme la fluorescence X, peuvent déterminer, directement, le plomb dans le prélèvement particulaire (SAA) ou encore l'. (INRS, 2018).

IV.2. Analyse des biomarqueurs

IV.2.1. Dosage du benzène et du toluène sanguins et urinaires

Les techniques analytiques, mises en œuvre, peuvent détecter de très faibles concentrations, de l'ordre du nano-gramme par litre (ng/l). La technique de l'espace de tête dynamique (purge and trap = purge et piège) est, généralement, la technique de choix, préférée aux techniques en mode statique (Skender *et al.*, 2002).

À des fins d'enrichissement, l'analyte peut être emprisonné sur des phases solides comme le charbon qui, dans la plupart des cas, est refroidie, par la suite, la désorption à lieu à une température plus élevée, et l'analyte est transféré dans une colonne capillaire où s'opère la séparation chromatographique. L'ionisation de flamme (Gallego-Díezou *et al.*, 2016), la spectrométrie de masse (MS) (Liangyuan *et al.*, 2019) sont utilisées pour la détection et la quantification du benzène et du toluène.

D'autres techniques d'extraction, comme la micro-extraction en phase solide, ont été utilisées pour la détermination du benzène, du toluène et d'autres hydrocarbures aromatiques volatils dans le sang (Alegretti *et al.*, 2004 ; Angerer *et al.*, 2007).

La sensibilité de ces techniques analytiques permet une différenciation entre les taux sanguins de benzène des habitants ruraux et urbains (Brugnone *et al.*, 1992) ainsi qu'entre les fumeurs et les non-

fumeurs (Navasumrit *et al.*, 2005). Les concentrations moyennes de benzène sanguin, relevées chez les sujets non-fumeurs de la population générale, varient de 50 à 200 ng/L ; chez les fumeurs, elles sont de 100 à 500 ng/L (Navasumrit *et al.*, 2005, 2008).

Le benzène urinaire est tout aussi utile pour différencier l'exposition au benzène, entre les résidents urbains et ruraux et entre fumeurs et non-fumeurs. Les concentrations moyennes de benzène urinaires, chez les non-fumeurs de la population générale, varient de 0,10 à 0,25 mg/L, quand elles varient, chez les fumeurs, de 0,20 à 0,80 mg/L (Perbellini *et al.*, 2003 ; Fustinoni *et al.*, 2005 ; Kim *et al.*, 2006).

IV.2.2. Acide S-phénylmercapturique (S-PMA) et acide S-benzylmercapturique (S-BMA) urinaires

Le S-PMA peut être considéré comme un biomarqueur fiable de l'exposition récente ; il fait, généralement, partie du dispositif de surveillance de l'exposition professionnelle au benzène (Arnold *et al.*, 2012).

IV.2.2.1. Prélèvement et conservation des urines

Pour l'échantillonnage des spécimens, les contenants en plastique ne posent aucun problème. Dans les urines, acidifiées à pH 2 et conservées à +4°C, pendant, au moins, un mois, les concentrations de S-PMA restent stables (Sittert *et al.*, 1993). A très basse température (congélateurs), la conservation pourrait se prolonger, plusieurs mois, sans perte.

IV.2.2.2. Extraction et détermination analytique

Plusieurs méthodes de détermination du S-PMA urinaire existent.

L'extraction du S-PMA urinaire peut être réalisée par extraction liquide-liquide (LLE) avec l'acétate d'éthyle ou par extraction en phase solide (SPE). Après dérivation (méthylation, butylation ou silylation), le S-PMA peut être détecté et quantifié par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse GC-MS avec une limite de détection (LOD) de l'ordre de 1 à 5 µg/l (Waidyanatha *et al.*, 2004).

Une méthode très sensible (LOD 60 ng/L), utilisant la détection par capture d'électrons après dérivation avec le pentafluorobenzylbromide a, également, été rapportée (Einig *et al.*, 1996).

Une approche standardisée, par GC-MS, a été publiée par la Fondation allemande de la recherche (Deutsche Forschungs Gemeinschaft - DFG, 1995). Le S-PMA est méthylié, après extraction à l'acétate d'éthyle et déterminé par GC-MS, avec une limite de quantification (LOQ) de 1 µg/l.

Plusieurs méthodes de chromatographie liquide haute performance (HPLC) ont été développées avec différents modes de détection : absorption ultraviolette (UV) (Inoue *et al.*, 2000 ; Jongeneelen *et al.*, 1987), barrettes de diodes (Tharnpoophasiam *et al.*, 2004), fluorescence (Einig et Dehnen, 1995), simple spectrométrie de masse, MS (Maestri *et al.*, 2005) ou en tandem, MS/MS (Barbieri *et al.*, 2004 ; Paci *et al.*, 2007).

Certaines méthodes sont conçues pour déterminer, simultanément, le S-PMA et d'autres métabolites de benzène ; les limites de quantification sont, souvent, inférieures à 1 µg/l (Paci *et al.*, 2007). La détermination du S-benzyl mercapturique urinaire est réalisée, par des techniques analogues. De nombreuses méthodes de dosage simultané de l'acide S-phényl mercapturique et de l'acide S-benzyl mercapturique, par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse existent (Barbieri, 2007 ; Pluym, 2015).

Le S-PMA peut, également, être mesuré par des techniques immunologiques de type compétitif (immunosorbent réactif lié à une enzyme), avec une limite de détection de 0,2 µg/l (Fustinoni *et al.*, 2005). Le S-PMA fait partie du système allemand d'évaluation de la qualité externe pour les analyses de matériaux biologiques pour la surveillance du benzène professionnel (Angerer *et al.*, 2007).

IV.2.3. Dosage du plomb sanguin (IOMC, 2003)

De nombreuses techniques de détermination de la plombémie et de la plomburie existent (Parsons *et al.*, 2001 ; Flanagan *et al.*, 2007) et notamment :

- Spectrométrie d'absorption atomique (AAS ou SAA)
- Voltampérométrie à redissolution anodique

Il existe des appareils de laboratoire mais, également, un dispositif portable, facile à utiliser, la plombémie sur le lieu d'intervention.

- Spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP MS).

Ces méthodes diffèrent, sensiblement, par leurs performances analytiques (limite de détection, exactitude), leurs coûts (achat, entretien du matériel, infrastructure nécessaire, réactifs et fournitures diverses) et leurs exigences techniques (préparation des échantillons, étalonnage, qualification du personnel).

Des données récurrentes laissent à penser qu'il n'y a peut-être pas de seuil au-dessous duquel la plombémie n'aurait aucun effet indésirable sur la santé (CDC, 2005). A cet égard, les mesures de santé publique, prises dans un certain nombre de pays, ont contribué à réduire la plombémie moyenne de la population. On peut donner l'exemple des États-Unis où la moyenne géométrique de la plombémie, dans la population générale, est passée de 15-17 $\mu\text{g/dl}$, au milieu des années 1970 (Mahaffey *et al.*, 1982), à une valeur inférieure à 2 $\mu\text{g/dl}$ (CDC, 2010).

Ces données ont imposé la mise au point de techniques analytiques performantes permettant la détection de faibles niveaux de plomb. Dans les situations où certains sous-groupes de population, présentent une forte plombémie, des techniques, plus anciennes, moins sensibles, peuvent, encore, servir. Le tableau 20 rapporte différentes méthodes de détection et de dosage du plomb.

Tableau 20 : Aperçu des méthodes de dosage du plomb dans le sang (IOMC, 2003)

Méthode	Points forts	Inconvénients
Spectrométrie d'absorption atomique à atomisation par flamme (FAAS)	<ul style="list-style-type: none"> • Ne nécessite que des connaissances de base en chimie analytique • Analyse rapide • Volume réduit de l'échantillon en utilisant une coupelle de Delves (50-100 µl) • Coûts d'achat et de fonctionnement faibles • Relativement peu d'interférences • Interface robuste 	<ul style="list-style-type: none"> • Limite de détection relativement élevée (~10 µg/dl) • Temps pour la digestion/ préconcentration de l'échantillon si l'on n'utilise pas une coupelle de Delves • Échantillon de volume important nécessaire pour les méthodes par nébulisation • Un spectromètre en fonctionnement ne peut pas être laissé sans surveillance
Spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS)	<ul style="list-style-type: none"> • Limite de détection (<1-2 µg/dl) • Échantillon de volume réduit • Coûts d'achat et de fonctionnement modérés • Une certaine capacité d'analyse pluriéléments • Relativement peu d'interférences (mais plus qu'avec la FAAS) • Très utilisée, nombreux fournisseurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Durée plus longue de l'analyse • Exige certaines compétences en chimie analytique (plus que pour la FAAS) • Risque d'interférences spectrales plus élevé qu'avec la FAAS
Voltampérométrie à redissolution anodique (appareillage de laboratoire) (ASV)	<ul style="list-style-type: none"> • Bonne limite de détection (2-3 µg/dl) • Coûts d'achat et de fonctionnement faibles • Rapide • Échantillon de volume réduit (~100 µl) • Équipement relativement simple 	<ul style="list-style-type: none"> • Demande une certaine compétence en chimie analytique (autant que pour la GFAAS) • Nécessité de prétraiter l'échantillon • Certains facteurs peuvent gêner le dosage (par exemple la présence de cuivre) • Devient plus difficile à se procurer
Voltampérométrie à redissolution anodique (appareil portable) (ASV)	<ul style="list-style-type: none"> • Portable ; dosage possible sur le lieu de soins • Simple à utiliser ; ne nécessite pas de personnel de laboratoire qualifié • Coûts d'achat et de fonctionnement très faibles • Limite de détection assez bonne pour un dispositif portable (3,3 µg/dl) • Rapide 	<ul style="list-style-type: none"> • Exactitude inférieure à celle des autres méthodes • Ne permet des dosages que jusqu'à 65 µg/dl • Une concentration supérieure à 8 µg/dl doit être confirmée en laboratoire
Spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS)	<ul style="list-style-type: none"> • Excellente limite de détection (~0,1 µg/dl) • Rapide • Échantillon de volume réduit (50-100 µl) • Interférences spectrales relativement peu nombreuses et bien connues • Mesures isotopiques possibles • Économique si le nombre d'échantillons est très important • Capacité d'analyse pluriéléments 	<ul style="list-style-type: none"> • Coûts d'achat et de fonctionnement élevés • Exige un opérateur très qualifié

IV.2.3.1. Spectrométrie d'absorption atomique (AAS)

La spectrométrie d'absorption atomique repose sur le fait que les atomes libres d'un élément absorbent la lumière, à une longueur d'onde, caractéristique de l'élément considéré. Il existe une relation linéaire entre la quantité de lumière absorbée et la concentration de l'analyte dans l'échantillon. Pour effectuer un dosage par AAS, il faut tout d'abord que l'échantillon subisse à l'intérieur de l'instrument, un traitement qui génère, sur le trajet optique de l'appareil, un gaz constitué d'atomes dans leur état fondamental.

Pour effectuer ce processus, appelé atomisation, on utilise soit une flamme (spectrométrie d'absorption atomique à atomisation par flamme ou FAAS) soit un dispositif électrothermique, la plupart du temps un four graphite (spectrométrie d'absorption atomique en four graphite ou GFAAS).

Dans les deux cas, le principe de détection est identique mais les conditions et les performances analytiques (limites de détection, taille et préparation de l'échantillon) du dosage direct de la plombémie, sont très différentes.

A. Spectrométrie d'absorption atomique à atomisation par flamme (FAAS) (Flanagan *et al.*, 2007 ; Moffa *et al.*, 2004)

La FAAS utilise une flamme laminaire acétylène-air ou protoxyde d'azote-acétylène-air pour atomiser le plomb, à des températures de l'ordre de 2000-3000°C, en fonction du mélange gazeux. Pour la plombémie, la limite de détection de la FAAS dépend de la préparation subie par l'échantillon et de la méthode utilisée. Dans le cas des méthodes avec coupelle de Delves, par exemple, on peut utiliser des échantillons d'un volume de 50 à 100 µl, avec une limite de détection de l'ordre de 10 à 30 µg/dl. À titre de comparaison, si l'on utilise des méthodes par nébulisation, la limite de détection se situe, alors, autour de 100 µg/dl et des échantillons plus importants sont nécessaires.

Les spectromètres FAAS peuvent être munis d'un échantillonneur automatique qui permet de traiter un grand nombre de prélèvements. Sa limite de détection reste trop élevée, pour que la FAAS serve dans le dépistage de valeurs de fond de la plombémie.

Toutefois, en raison de sa relative simplicité d'utilisation, de sa rapidité, de son coût modéré et du fait qu'elle est relativement exempte d'interférences, la FAAS est utilisée, depuis des décennies,

dans des analyses de routine. Dans de nombreux pays, elle est, cependant, largement supplantée par la GFAAS.

B. Spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS)

Au lieu de la flamme, on utilise un tube en graphite, chauffé électriquement, dans lequel on vaporise et atomise l'analyte, jusqu'à 3000°C avant sa détection. On peut analyser des échantillons d'un volume de 10 à 50 µl. Comme l'échantillon est atomisé en totalité dans un faible volume, on obtient un gaz atomique de densité élevée. Il s'agit, donc, d'une méthode très sensible, parmi, les plus couramment, utilisées dans le dosage de la plombémie. (IOMC, 2003)

Selon les techniques, la limite de détection peut s'abaisser à moins de 0,1 µg/dl (ATSDR, 2007 ; WHO,2011) ; toutefois, dans les conditions habituelles d'utilisation, la limite de détection est de l'ordre de 1 à 2 µg/dl. Le risque d'interférences est, toutefois, plus élevé qu'avec la FAAS. Ce risque a pu être réduit grâce à une meilleure conception de l'appareillage et à l'utilisation de divers modificateurs de matrice. (IOMC, 2003)

Les spectromètres de GFAAS modernes sont des appareils fiables. Ils sont, généralement, dotés d'un échantillonneur automatique qui permet de traiter un grand nombre de prélèvements et d'obtenir une meilleure précision. Comme ces dispositifs utilisent un gaz inerte, ils peuvent fonctionner sans surveillance en toute sécurité.

C. Voltampérométrie à redissolution anodique (ASV ou VRA)

C.1. Appareillage de laboratoire

Pour effectuer un dosage par voltampérométrie à redissolution anodique, on introduit dans l'échantillon une électrode de référence et une électrode de graphite recouverte d'une mince pellicule de mercure.

On applique, pendant plusieurs secondes, un potentiel négatif à l'électrode de mercure, ce qui amène le plomb et les autres cations présents dans la solution, à se concentrer à la surface de cette électrode chargée négativement. On inverse alors le sens du potentiel pour l'augmenter, progressivement, pendant plusieurs minutes. Lorsque le potentiel atteint la valeur spécifique et caractéristique du plomb, l'anode est « dépouillée » de tous ces ions qui repassent en solution en produisant un courant qui peut être mesuré. Ce courant est proportionnel au nombre d'ions de plomb libérés ; pour

déterminer la plombémie de l'échantillon, on procède par comparaison au courant obtenu avec des solutions étalons.

Cette technique d'analyse nécessite la décomplexation du plomb pour obtenir la forme ionisée Pb^{+2} libre hydraté, ce qui nécessite une préparation de l'échantillon.

L'ASV sert au dosage d'un certain nombre d'éléments, mais elle est, surtout, employée dans la détermination de la plombémie ; il existe, dans le commerce, des appareils, spécialement, conçus pour cette application. La prise d'essai est de l'ordre du microlitre. On peut mesurer des plombémies allant de 1 à 100 $\mu\text{g}/\text{dl}$; toutefois, la reproductibilité est meilleure aux concentrations supérieures à 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Parsons *et al.*, 2001 ; Bannon *et al.*, 2001).

Un certain nombre de facteurs sont susceptibles de gêner le dosage du plomb par ASV. Il s'agit, notamment de :

- Présence de métaux co-réductibles pouvant donner de faux pics,
- Utilisation de réactifs qui complexent le plomb et modifient son potentiel de réduction,
- Présence d'agents de chélation ou de présence de cuivre, à concentration élevée dans l'échantillon (grossesse ou autres états physiologiques). (Parsons *et al.*, 2001).

La technique voltampérométrique à redissolution anodique nécessite un opérateur qualifié pour atteindre son efficacité maximale.

C.2. Dispositif portable de voltampérométrie à redissolution anodique

Un dispositif d'ASV portable, permettant de déterminer la plombémie, a été commercialisé, aux Etats-Unis, en 1997, il portait le nom de « LeadCare ». En 2006, une seconde version de l'appareil a été commercialisée sous le nom de « LeadCare II Blood Lead Test System » (système de détermination de la plombémie LeadCare II).

Ce dispositif est classé par la Food and Drug Administration (FDA) comme « CLIA-waived », c'est-à-dire, échappant à certaines dispositions réglementaires du fait de son faible niveau de complexité. Il ne nécessite pas de qualification en chimie analytique pour être utilisé. La FDA en a autorisé l'usage dans les dispensaires, les écoles ou les unités sanitaires mobiles. Le dispositif se prête, également, aux besoins des études épidémiologiques. Cet appareillage permet de doser le plomb, en 3 minutes, sur un échantillon de 50 μl de sang capillaire (ponction digitale) ou veineux.

La comparaison des résultats fournis par ce dispositif avec ceux d'une méthode de référence (GFAAS) a montré qu'il est assez exact et précis. Il est, toutefois, recommandé que les échantillons, affichant une plombémie égale ou supérieure à 8 µg/dl, soient ré-analysés par une autre méthode, pour confirmation (IOMC, 2003).

D. Spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS)

La spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif est une technique d'analyse pluri-élémentaire qui utilise un plasma (gaz ionisé, à très haute température, composé d'électrons et de cations) comme source d'atomisation de l'échantillon et d'ionisation ultérieure des atomes des éléments à doser (Parsons *et al.*, 2001 ; Flanagan *et al.*, 2007).

Une fois extraits du plasma, les ions passent dans un spectromètre de masse où ils sont séparés et mesurés en fonction de leur rapport masse/charge.

La limite de détection de la méthode est très basse, de l'ordre de quelques nano-grammes par unité de volume. Cela est, notamment, dû à :

- La capacité du plasma à couplage inductif, à produire, efficacement, des ions à partir des éléments présents dans l'échantillon aérosolisé,
- La grande sélectivité du quadripôle utilisé comme filtre à ions,
- La forte amplification des signaux ioniques captés par le détecteur
- Faible bruit de fond du détecteur.

Pour le dosage direct du plomb sanguin, la limite de détection de la méthode ICP-MS est, d'environ, 0,1 µg/dl. La tolérance aux matrices lourdes est moindre qu'avec la GFAAS, de sorte qu'il est nécessaire de diluer les échantillons de sang avant leur aspiration dans le plasma. Alors qu'avec les autres méthodes, on ne peut doser qu'un ou quelques éléments à la fois, l'ICP-MS permet de doser de multiples éléments dans un même échantillon dont le volume ne dépasse pas 50 à 100 µl.

En outre, l'ICP-MS permet de déterminer le rapport isotopique du plomb présent dans un échantillon, ce qui donne la possibilité de savoir si le plomb provient d'une source particulière. Le coût d'achat d'un spectromètre ICP-MS est élevé mais cet instrument est d'une grande productivité, et il peut se révéler, relativement, économique lorsque l'on doit analyser de nombreux échantillons et/ou doser un grand nombre d'éléments (IOMC, 2003).

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I. Matériel et méthodes

I.1. Structures concernées par l'étude

Cette étude a été réalisée au niveau de différentes structures. Chaque structure dispose d'une station de carburant, construite selon les normes standards. Le site de construction de la station est choisi de telle sorte qu'il soit éloigné des locaux d'hébergement du personnel et des locaux administratifs. La station est servie, par des pompistes. La livraison du carburant aux véhicules se fait, principalement, en matinée. L'approvisionnement des différentes structures, en carburant, est assuré par Naftal.

La station de carburant, située au niveau du secteur de Djelfa dispose d'une équipe de maintenance et de réparation du matériel spécifique au carburant ; l'équipe est chargée, principalement de réparer les pièces ayant causé des pannes au niveau des autres stations.

L'exposition au carburant ne se limite pas au personnel pompiste mais concerne, également, le personnel mécanicien qui utilise de l'essence pour le nettoyage des pièces mécaniques. On a constaté que ces opérations s'effectuent, généralement, sans moyens de protection, ce qui favorise l'exposition par voie transcutanée, en plus de l'exposition pulmonaire issue des vapeurs d'essence.

Chaque établissement dispose d'une équipe de mécaniciens qui s'occupe de la maintenance des véhicules, leur travail se limite aux réparations et aux interventions ordinaires sur les véhicules légers.

L'intervention sur les véhicules lourds est attribuée, en sus des véhicules légers à un établissement régional spécialisé (Blida) qui dispose d'ateliers et de postes de travail, correctement, ventilés. Il est à noter que, dans chaque atelier, existe un bain d'essence super, d'une capacité de près de 20 litres, qui sert au nettoyage des pièces mécaniques.

I.2. Population et paramètres d'étude

I.2.1. Population d'étude

L'étude porte sur 241 travailleurs et 90 témoins. Les travailleurs sont répartis selon leurs postes de travail : pompistes, mécaniciens, agents de maintenance du matériel spécifique au carburant ; il s'agit de personnes adultes et de sexe masculin.

Critères d'inclusion

- Sujets de sexe masculin
- Sujets âgés de 20 à 60 ans
- Sujets consentant au recueil des prélèvements biologiques
- Travailleurs permanents

Critères de non inclusion

- Sujets ayant un taux anormal de créatinine urinaire
- Sujets réfractaires au prélèvement de matrices biologiques
- Travailleurs intermittents

Pour chaque sujet, une fiche de renseignement a été remplie (annexe). Elle concerne l'âge, les habitudes tabagiques, les antécédents médicaux, le lieu de travail, la date de prélèvement, le poste de travail, l'ancienneté dans le poste, la description de l'activité, les conditions du travail ; elle concerne, également certaines informations spécifiques au poste tel que le volume d'essence distribué par le pompiste ou l'utilisation de l'essence pour le nettoyage des pièces, concernant les mécaniciens.

Les témoins sont des sportifs de différentes disciplines, appartenant au complexe sportif de Blida.

Préalablement à l'étude de terrain, les médecins des différentes structures concernées, ont été invités à un séminaire médical de formation ; des communications leur ont été présentées, en rapport avec les objectifs du travail, les modalités de prélèvement ainsi que le suivi médical des sujets, professionnellement, exposés au carburant ou à tout autre produit chimique.

I.2.2. Paramètres d'étude

I.2.2.1. Paramètres toxicologiques

- Dosage du benzène et du toluène urinaire
- Dosage des métabolites urinaires : acide S-phénylmercapturique (S-PMA, métabolite du benzène) et acide benzylmercapturique (S-BMA, métabolite du toluène).
- Dosage de la plombémie et de la plomburie

I.2.2.2. Paramètres biologiques

- Numération et formule sanguine
- Dosage de la créatinine urinaire

I.2.3. Prélèvements

Pour chaque sujet de l'étude, un prélèvement sanguin et un prélèvement urinaire ont été effectués, au niveau de l'infirmerie de l'établissement où il travaille.

II.2.3.1. Prélèvement urinaire : dosage du plomb, du benzène, du toluène, de l'acide S-benzyl mercapturique, de l'acide S-phényl mercapturique et de la créatinine

Un prélèvement en fin de poste, fin de semaine, a été réalisé chez l'ensemble des sujets de l'étude. Les urines sont recueillies dans des flacons en polyéthylène. La quantité recueillie, chez chaque sujet, est répartie sur quatre flacons en polyéthylène destinés, respectivement, au dosage de la créatinine urinaire, des solvants (benzène et toluène), du plomb et des métabolites.

A l'arrivée au laboratoire, un dosage de la créatinine a été réalisé, chez chaque sujet. Nous avons exclu de l'étude, trois sujets présentant des valeurs anormales, supérieures à 3 g/l, l'intervalle de référence étant de 0,3 – 3 g/l.

Les trois autres flacons d'urine ont été conservés à – 20°C, jusqu'au moment de l'analyse.

En dépit de la disponibilité des réactifs et des standards, le dosage des métabolites (acide S-benzyl mercapturique et acide S-phényl mercapturique urinaires) n'a pu être réalisé pour des raisons techniques liées au matériel d'analyse.

II.2.3.2. Prélèvement sanguin : dosage de la plombémie ; numération et formule sanguine

Les prélèvements sanguins ont été effectués, en début de poste, sur un tube de type Vacutainer, avec anticoagulant EDTA. Ce type de tube permet de minimiser les risques de contamination.

Les tubes ont été remplis au maximum pour minimiser le volume mort et bien mélangés. Les prélèvements ont été transportés au laboratoire, dans des caisses isothermes.

A l'arrivée au laboratoire, une numération et formule sanguine (FNS) a été.

I.3. Matériel

I.3.1. Paramètres toxicologiques

I.3.1.1. Dosage chromatographique du benzène et du toluène urinaire

- Chromatographe en phase gazeuse, Perkin Elmer CLARUS 680, équipé d'un détecteur à ionisation de flamme FID.
- Colonne capillaire, en silice fondue, Rtx®-5 (longueur 30 m, diamètre interne 0,25 mm, diamètre du film 0,25 µm) renfermant une phase stationnaire composée à 5% de diphényl et à 95% de diméthyl polysiloxane.
- Etuve Binder
- Sertisseuse
- Désertisseuse
- Seringue à gaz de 1ml, Exmire Micro seringue, fabriquée par Ito Corporation, Fuji, JAPAN.
- Vials de 4 ml scellés avec des septa en PTFE (Poly Tétra Fluoro Ethylène). (Figure)

L'acquisition des données a été effectuée à l'aide du logiciel Total Chrome.



Figure 18 : Vial de 04 ml



Figure 19 : Chromatographe en phase gazeuse Perkin Elmer. CLARUS 680.

I.3.1.2. Dosage des métabolites urinaires

- Chromatographe liquide ultra haute performance de marque ACQUITY™ UPLC, couplé à un spectromètre de masse quadripôle a temps de vol, de marque XEVO G2 QTOF (Waters). L'UPLC est équipé d'une source electrospray en mode négatif et d'un double système de pompage permettant une extraction online (Figure 20).
- Colonne Acquity UPLC® HSS C18 1,8 μm 2,1x150 mm (Waters) thermostatée à 50°C.
- Cartouche d'extraction OASIS® HLB 20 μm 2,1x30 mm (Waters).



Figure 20 : (A) Chromatographe liquide ultra haute performance, ACQUITYTM.

(B) Spectromètre de masse quadripôle à temps de vol, XEVO G2 QTOF.

I.3.1.3. Dosage de la plombémie et de la plomburie

- Spectrophotomètre d'absorption atomique (four à graphite) PinAAcle 900Z, Perkin Elmer, piloté par micro-ordinateur équipé d'un passeur d'échantillons, d'un correcteur de fond non spécifique, de lampe à cathode creuse de plomb (Figure 21).
- Etuve thermostatée (Binder).



Figure 21 : Spectromètre d'absorption atomique. PinAAcle 900Z, Perkin Elmer

I.3.1.5. Autre matériel

Matériel non consommable

- Distillateur a osmose inversée (ELGA).
- Homogénéisateur (Coulter)
- Micropipettes à volume réglable, Eppendorf et Spinreact.
- Centrifugeuse. (Rotofix 32A).

Consommables :

- Tube EDTA sous vide (BD Vacutainer),
- Aiguille de prélèvement G21 (BD Vacutainer),
- Tubes en verre, bouchons, embouts,
- Flacons de prélèvement urinaires de 50 ml...

I.3.2. Paramètres biologiques

Numération et formule sanguine : Automate de marque NIHON KOHDEN model **Celtac E** (Figure22).



Figure 22 : Automate de Numération sanguine, NIHON KOHDEN,
Model Celtac E

Dosage de la créatinine urinaire : Automate de biochimie, Biosystème, model A15 (Figure 23).



Figure 23 : Automate de biochimie, Biosystème, model A15.

I.4. Réactifs

I.4.1. Dosage du benzène et du toluène (Tableau 21)

Tableau 21 : Caractéristiques des étalons (benzène et toluène) et autres réactifs.

	Benzène « Standard »	Toluène « Standard »	Méthanol	Chloroforme « Etalon interne »	Aniline	Butanol	Acétonitrile	n pentane
Laboratoire	VWR Chemicals	Sigma-aldrich	VWR Chemicals	Merck	Sigma-aldrich	Merck	Merck	Sigma-aldrich
Pureté	≥99,7	99	≥99,8	99,9 GC	99	99	≥99,9	99
Densité	0,878	0,867	0,7918	1,4832	1,019	0,812	0,78	0,63

I.4.2. Dosage des métabolites urinaires

- Ammoniaque
- Tampon formate d'ammonium 5 mM à pH 3 / Acétonitrile 0,1% d'acide formique
- Etalons ; Acide S-phénylmercapturique (S-PMA) et acide S-benzylmercapturique (S-BMA)

Les étalons ont été, difficilement, acquis, en l'occurrence les deutérés, en raison de la démarche d'importation spéciale, vu leur radioactivité. Les fiches des étalons sont en annexe (Figure 24).



Figure 24 : Etalons S-PMA et S-BMA et leurs deutérés.

I.4.3. Dosage de la plombémie et de la plomburie

- Solution mère de plomb a 1g/l. (Merck).
- Acide nitrique HNO₃ 65%, supra pure. (Panreac).
- Dihydrogenophosphate d'ammonium (Merck).
- Nitrate de magnésium (Merck).

I.4.4. Paramètres biologiques

I.4.4.1. Numération de la formule sanguine

- Diluant : Isotonac- 3 MEK-640. (NIHON KODEN).
- Detergent: Cleanac-3 MEK-520. (NIHON KODEN).
- Réactif d'hémolyse : hémolynac-3N. MEK-680. (NIHON KODEN).
- Sang de contrôle : MEK- DN. (NIHON KODEN).

I.4.4.2. Dosage de la créatinine urinaire

- Réactif 1 : 5 x 50 ml. Hydroxyde de sodium 0,4 mol/l, détergent.
- Réactif 2 : 5 x 50 ml. Acide picrique 25 mmol/l.
- Calibrateur de biochimie (Biosystème code 18011).
- Contrôle de qualité (Biosystème code 18054).

I.5.Méthodes

I.5.1. Dosage du benzène et du toluène urinaire

Le dosage est opéré par une technique chromatographique en phase gazeuse et en mode Headspace, couplée à un détecteur à ionisation de flamme : HS-CPG-FID

La méthode d'extraction « Headspace » est, relativement, simple et regroupe une famille de techniques basées sur un principe commun, l'établissement d'un équilibre entre une phase solide ou liquide et une phase gazeuse (Zhu et Chai, 2005). Dans toutes ces techniques, l'échantillon, solide ou liquide, est introduit dans un flacon en verre (vial) qui est, ensuite, scellé. Les analytes volatils sont libérés de la matrice complexe pour passer en phase gazeuse (c'est cette phase que l'on appelle « Headspace » ou « Espace de tête»). Ce passage est facilité par chauffage. Après atteinte de l'équilibre entre les deux phases, un aliquote de la phase gazeuse est prélevé, à l'aide d'une seringue à gaz (à travers le septum qui scelle le Vial) et injecté dans le système chromatographique (Figure 25).

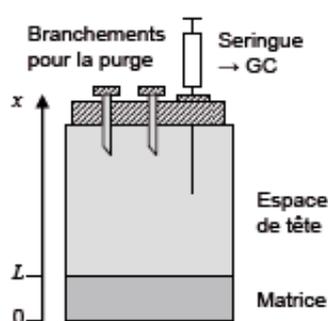


Figure 25 2 : Schéma du système espace de tête ou headspace. (Papet *et al.*, 2010)

L'étape cruciale se situe au niveau de l'équilibre qui s'établit avec la phase gazeuse ; lors du prélèvement de l'échantillon il faut être certain que l'équilibre soit atteint.

Deux grands types de « Headspace » ont été développés. D'une part la méthode statique où, une fois l'équilibre atteint, un aliquote de la phase gazeuse est prélevé et transféré à la GC. D'autre part la méthode dynamique (aussi appelée « Purge and Trap ») où l'équilibre n'est jamais atteint étant donné que la phase gazeuse « Headspace » est, continuellement, renouvelée pour être piégée sur une matière adsorbante (Grob et Barry, 2004).

I.5.2. Dosage des métabolites urinaires

Le dosage de l'acide S-phénylmercapturique et de l'acide S-benzylmercapturique urinaires, est réalisé par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, après extraction sur cartouche d'extraction OASIS® HLB. Il s'agit d'un chromatographe liquide Ultra Haute Performance couplé à un spectromètre de masse quadripôle / temps de vol équipé d'une source electrospray en mode négatif (UPLC – ESI- - QTOF). (Gomes *et al.*, 2016).

La chromatographie est une technique séparative basée sur l'utilisation de deux phases non miscibles : une phase mobile et une phase stationnaire. La spectrométrie de masse est une technique d'analyse basée sur la transformation des molécules en ions qui sont, alors, séparés en fonction de leur masse sur charge (m/z). L'analyseur de type temps de vol (également appelé TOF pour Time Of Flight) est classé parmi les analyseurs dits de haute résolution c'est-à-dire qu'il permet d'obtenir les valeurs de masse exactes de différents composés.

Le principe de l'analyseur à temps de vol (TOF) est assez simple : des ions de même énergie cinétique, formés ou accélérés de manière pulsée, traversent une région sans champ durant un laps de temps proportionnel à la racine carrée de leur rapport m/z . Par conséquent, après accélération, et libération dans un tube où ne règne aucun champ électrique ou magnétique, des ions de masses différentes sont collectés à des temps différents sur le détecteur. Les ions légers sont détectés les premiers, les ions plus lourds parviennent au détecteur après un plus long délai. Pour réaliser une séparation des ions selon leur temps de vol, il faut créer au départ un paquet d'ions de faible largeur spatiale et temporelle. Cela peut être réalisé soit en créant les ions de façon continue et en pulsant leur injection vers le tube de vol, soit en utilisant des techniques d'ionisation pulsée.

Les principales qualités d'un analyseur sont la résolution, la précision sur la mesure d'une masse et la gamme de masse détectable. (Bouchoux et Sablier, 2005).

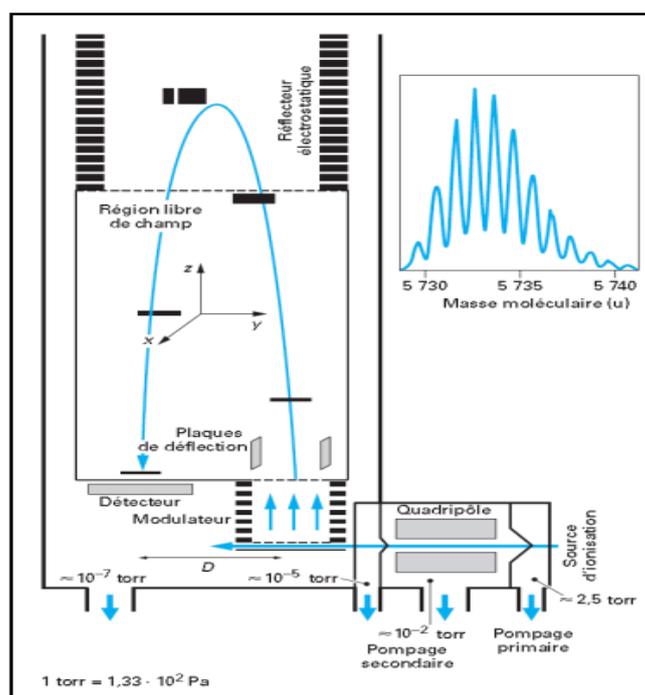


Figure 26 : Principe de fonctionnement d'un analyseur à temps de vol. (Bouchoux et Sablier, 2005).

I.5.3. Dosage de la plombémie et de la plomburie

I.5.3.1. Traitement de l'échantillon

La plupart des méthodes, permettant l'analyse des éléments traces dans des matrices biologiques, utilisent la SAA ou l'ICP, nécessitent des étapes de digestion/dissolution, assurant la décomposition de l'échantillon et sa transformation en une phase liquide homogène, avant l'analyse (Goullé *et al.*, 2008).

Il s'agit d'une minéralisation humide (acide nitrique) : après avoir prélevé 0.2 ml de l'échantillon (urine ou sang total) dans un tube en verre, 0.4 ml d'acide nitrique ont été ajoutés ; par la suite, les tubes sont, hermétiquement, fermés et placés dans l'étuve à 60°C, pendant 10 heures. Le minéralisât obtenu est complété à 5 ml avec de l'eau distillée,

L'utilisation de modificateurs chimiques reste très classique dans l'analyse en SAA-ET. Ils permettent de minimiser l'influence des interférences dues à la matrice. Ils permettent d'augmenter la température de pyrolyse et ainsi de réduire les effets de matrice. En plus, cette procédure stabilise l'analyse dans le four et améliore la séparation des signaux de l'analyte et du bruit de fond. Le

dihydrogène phosphate est utilisé comme modificateur chimique pour le plomb car introduit dans la solution, il permet d'éviter les pertes des analytes avant l'atomisation. (Labat, 2010).

I.5.3.2. Analyse par spectrométrie d'absorption atomique en four graphite ou électrothermique (SAA-ET)

La spectrométrie d'absorption atomique repose sur le fait que les atomes libres d'un élément absorbent la lumière à une longueur d'onde qui est caractéristique de l'élément considéré. Il existe une relation linéaire entre la quantité de lumière absorbée et la concentration de l'analyte dans l'échantillon. Pour effectuer un dosage par SAA-ET, il faut tout d'abord que l'échantillon subisse à l'intérieur de l'instrument un traitement qui génère, sur le trajet optique de l'appareil, un gaz constitué d'atomes dans leur état fondamental. Pour effectuer ce processus, appelé atomisation, on utilise un dispositif électrothermique, la plupart du temps un four graphite (spectrométrie d'absorption atomique en four graphite ou GFAAS). (IOMC, 2013).

CHAPITRE II. Optimisation et validation du dosage des solvants

Nous rapporterons, en fin de chapitre, l'analyse des métabolites des deux solvants, l'acide S-phénylmercapturique et l'acide S-benzylmercapturique.

II.1. Optimisation analytique

II.1.1. Conditions chromatographiques

Nous nous sommes référés à la technique de Skender et al (2002) dont les conditions chromatographiques sont portées au tableau 22.

Tableau 22 : Conditions opératoires de la technique de Skender *et al* (2002).

Temps de chauffage	60 min
Volume d'injection	01 ml
Temps d'injection	04 s
Temps d'analyse	09 min
Température de la colonne (Gradient thermique)	50°C pendant 2.5 minutes, puis 10°C par minute jusqu'à 180°C.
Température d'injection	120°C
Température du détecteur FID	180°C
Gaz vecteur	Azote N ₂
Range	1
Injecteur	Splitless
Débit	1ml/mn

Nos essais de la technique ont donné un temps de rétention de 3,80 mn pour le benzène et de 4,82 mn. L'analyse a été programmée à 09 mn ; cependant, en raison du gradient thermique, le temps, devant s'écouler avant l'analyse suivante, était de plus de 25 minutes, temps nécessaire au refroidissement de la colonne.

Nous avons, alors, résolu de travailler en mode isotherme (colonne à 50°C) et d'abaisser la température de détection à 150°C, tout en conservant le reste des conditions chromatographiques. Nous avons gardé les mêmes conditions citées dans la technique mis à part le gradient thermique.

Les temps de rétention pour le benzène et le toluène étaient, respectivement, de 3,32 mn et de 5,25 mn ; le temps nécessaire pour entamer l'analyse suivante ne dépassait pas les 10 minutes (Figure 27).

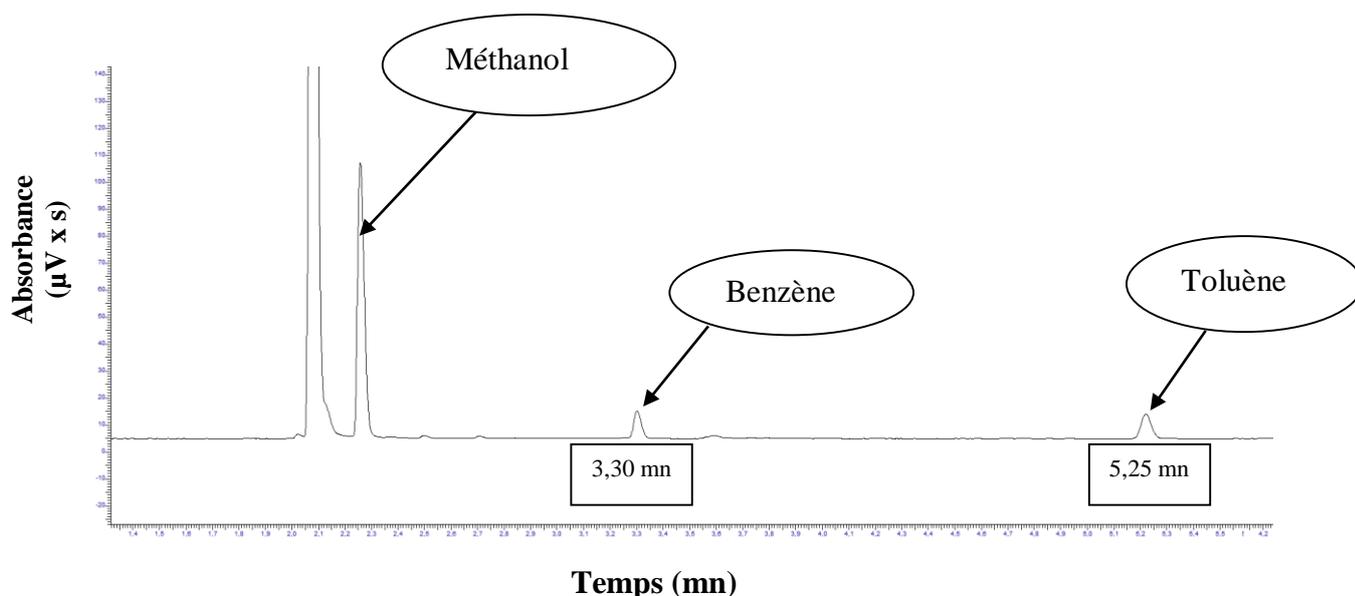


Figure 27 : Dosage chromatographique GC-FID. Chromatogrammes du benzène et du toluène.

II.1.2. Choix de l'étalon interne.

Plusieurs substances ont été testées pour faire office d'étalon interne.

L'aniline a donné un temps de rétention de 6,45 mn, à priori, satisfaisant, mais aux concentrations, relativement, élevées (jusqu'à 5 microlitres/ml) et après chauffage, à 60° durant 1 heure, les résultats étaient décevants.

Le test du butanol a donné un temps de rétention de 3,64 mn, proche de celui du benzène ; quant au temps de rétention de l'acétonitrile, il était de 2,02 mn, proche de celui du méthanol (2,10 mn). Ces deux solvants ont été écartés de même que le n pentane qui affichait un temps de rétention de 2,18 mn ou le cyclohexane qui présentait un temps de rétention de 3,27 mn, très proche de celui du benzène.

Le choix s'est, finalement, porté sur le chloroforme, en raison de son temps de rétention de 2,88 mn, éloigné de ceux des substances à doser et du méthanol, d'autant plus qu'il y'a pas d'interférence en matière de source d'exposition (Figure 28).

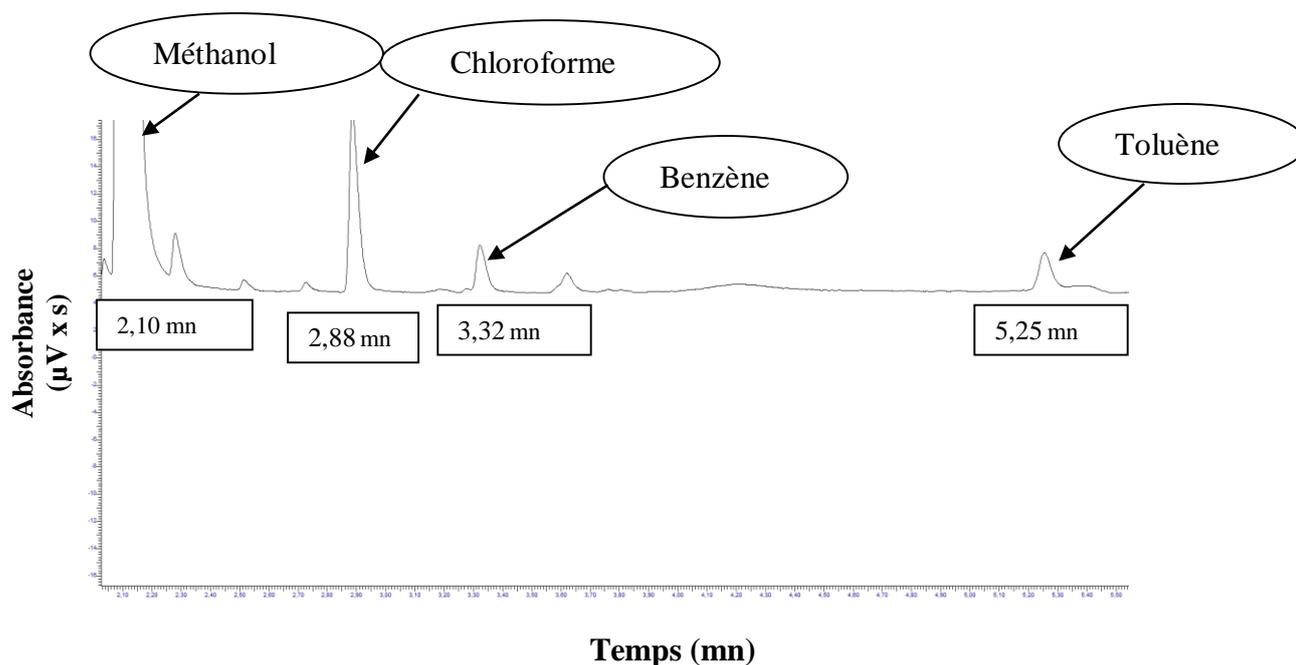


Figure 28 : Dosage chromatographique CG-FID. Chromatogrammes du benzène, du toluène et du chloroforme (étalon interne).

La solution de l'étalon interne a été préparée en ajoutant 3 µl de chloroforme à 10 ml de méthanol, soit une concentration de 444,96 µg/l. 5 µl de cette solution sont ajoutés aux différents standards et échantillons.

II.1.3. Optimisation du volume de prélèvement de l'espace de tête :

Nous avons testé deux volumes prélevés (0,5 ml et 1 ml), dans la phase gazeuse des vials, renfermant 43,8 µg/l de benzène et 43,35 µg/l de toluène. Le tableau 23 rapporte les réponses en aire du pic, obtenues dans chaque cas.

Tableau 23 : Réponses en aire du pic du benzène, toluène et chloroforme selon le volume de prélèvement de l'espace de tête.

Volume de l'espace de tête prélevé (ml)	Aire du pic ($\mu\text{V} \times \text{s}$) (microVolts x seconde)			Rapport des aires	
	Benzène	Toluène	Chloroforme	Benzène/chloroforme	Toluène/chloroforme
0,5	2583,12	2701,45	18542,23	0,139	0,145
1	4631,94	4981,08	33517,81	0,138	0,148

Les rapports de aires sont proches ; nous avons opté pour le volume de 1 ml, donnant des aires du pic plus étendues, pouvant contribuer à la sensibilité de la technique.

II.1.4. Optimisation de la température de chauffage des vials (headspace)

Nous avons testé trois niveaux de température auxquels étaient soumis la préparation des 2 standards (43.8 $\mu\text{g}/\text{l}$ de benzène et 43.35 $\mu\text{g}/\text{l}$ de toluène) : 60, 70 et à 80 °C (Tableau 24).

Tableau 24 : Réponses en aire du pic du benzène, du toluène et du chloroforme la température de chauffage des vials (headspace).

Température (°C)	Aire du pic ($\mu\text{V} \times \text{s}$)			Rapport des aires	
	Benzène	Toluène	Chloroforme	Benzène/chloroforme	Toluène/chloroforme
60	4509,74	4736,52	33049,31	0,136	0,143
70	4712,85	4834,67	34145,76	0,138	0,141
80	5014,09	5231,95	36114,12	0,138	0,144

Les rapports de aires sont proches ; cependant, aux températures élevées, les vapeurs peuvent être condensées avant d'être injectées dans la colonne, ce qui peut influencer sur les résultats, notamment pour les faibles concentrations. Nous avons retenu, en conséquence, la température d'injection de 60°C (Skender, 2002).

II.1.5. Optimisation du temps de chauffage des vials (headspace)

Sur la même préparation que précédemment, nous avons testé trois durées de chauffage : 15 mn, 30 mn et 60 mn (Tableau 25).

Tableau 25 : Réponses en aire du pic du benzène, du toluène et du chloroforme selon le temps de chauffage des vials (headspace).

Temps (mn)	Aire du pic ($\mu\text{V} \times \text{s}$)			Rapport des aires	
	Benzène	Toluène	Chloroforme	Benzène/chloroforme	Toluène/chloroforme
15	1352,17	1492,61	10225,16	0,132	0,145
30	3827,32	4091,53	27564,42	0,138	0,148
60	4527,01	4887,86	33612,81	0,134	0,145

Les rapports de aires sont proches ; nous avons retenu la durée de chauffage de 60 mn, susceptible de contribuer à la sensibilité de la technique, en raison d'un signal plus élevé.

II.1.6. Optimisation du volume des urines.

Pour gagner en sensibilité, nous avons tenté d'optimiser le volume des urines en essayant plusieurs volumes d'échantillons d'urine, chargée (43,8 $\mu\text{g/l}$ de benzène et 43,35 $\mu\text{g/l}$ de toluène) : 1 ml, 1,5 ml et 2 ml (Tableau 26).

Tableau 26 : Réponses en aire du pic du benzène, du toluène et du chloroforme selon le volume de la prise d'essai urinaire.

Volume de la prise d'essai (ml)	Aire du pic ($\mu\text{V} \times \text{s}$)			Rapport des aires	
	Benzène	Toluène	Chloroforme	Benzène/chloroforme	Toluène/chloroforme
1	4692,14	4961,56	33765,62	0,138	0,146
1,5	4765,43	4927,94	33461,24	0,142	0,147
2	4617,78	4807,03	32918,09	0,140	0,146

Nous avons retenu la prise d'essai de 1 ml ; un volume plus élevé, pouvant accroître la quantité de méthanol avec un pic chromatographique élargi, ce qui nuirait à l'analyse.

II.1.7. Récapitulatif des conditions opératoires de la technique

Le tableau 27 rapporte les conditions opératoires retenues en vue du dosage chromatographique GC-FID du benzène et du toluène urinaire.

Tableau 27 : Dosage du benzène et du toluène urinaire par chromatographie gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme. Conditions opératoires.

Prise d'essai urinaire	1 ml
Temps de chauffage (HS)*	60 min
Volume d'injection (HS)*	01 ml
Temps d'injection	04 s
Temps d'analyse	06 min
Température du four	50°C
Température d'injection	120
Température du détecteur	150
Gaz vecteur	Azote N ₂
Range	1
Injecteur	Splitless
Débit	1ml/mn
Temps requis pour une analyse	09 min
Etalon interne	Chloroforme

*(HS) : Head Space

II.2. Validation analytique

II.2.1. Sélectivité endogène

Dans le but de vérifier la sélectivité endogène, nous avons analysé six différentes urines de sujets, non professionnellement, exposés au benzène et au toluène. Les chromatogrammes obtenus n'ont pas présenté de pics aux temps de rétention du benzène, du toluène et du chloroforme, permettant de conclure à une absence d'interférences. Ces urines ont servi de blanc et à la préparation des solutions standards.

II.2.2. Identification de la fonction de réponse (courbe d'étalonnage)

La fonction de réponse d'une procédure d'analyse traduit, à l'intérieur de l'intervalle de dosage, la relation existant entre la réponse (signal) et la concentration (quantité) en substance à examiner dans l'échantillon. La fonction de réponse monotone la plus simple, qui exprime cette relation, est appelée courbe d'étalonnage. (SFSTP, 2003). Le calcul des paramètres de la courbe d'étalonnage (pente, intercepte et coefficient de corrélation) par la méthode des moindres carrés, suppose la constante de la variance de la réponse à toutes les concentrations (Laurentie, 2010).

La fonction de réponse a été déterminée en analysant des urines chargées à (6) concentrations différentes de benzène et de toluène. Les intervalles de dosage ont été choisis pour les deux solvants, de telle sorte qu'ils comprennent les valeurs limites biologiques d'exposition correspondantes ; ces dernières sont déterminées par des organismes internationaux de référence, elles sont de 7,5 µg/l pour le benzène (DFG, 2011) et de 30 µg/l pour le toluène (INRS, 2019).

II.2.2.1. Préparation des standards

- **Solution mère de benzène** ($17,56 \times 10^4$ µg/l) **et de toluène** ($17,34 \times 10^4$ µg/l) :

2 µl de benzène ($1,756 \times 10^3$ µg) + 2 µl de toluène ($1,734 \times 10^3$ µg)

Méthanol qsp 10 ml

- **Solution standard de travail** ($8,78 \times 10^3$ µg /l en benzène et $8,67 \times 10^3$ µg /l en toluène)

100 µl de la solution mère complétée à 2 ml avec du méthanol.

- **Solutions standards**

A partir de la solution de travail, nous avons préparé, dans les urines, 6 solutions étalon, pour chacun des 2 solvants : 4,38 µg/l, 17,52 µg/l, 35,04 µg/l, 52,56 µg/l, 70,08 µg/l, 87,6 µg/l pour le benzène et

4,33 µg/l, 17,34 µg/l, 34,68 µg/l, 52,02 µg/l, 69,36 µg/l, 86,7 µg/l pour le toluène. A chaque solution standard, ont été ajoutés 5 µl de l'étalon interne (chloroforme).

II.2.2.2. Fonctions de réponse du benzène et du toluène

Les tableaux 28, 29 et les figures 29, 30 présentent les résultats de l'analyse des solutions étalons et les courbes d'étalonnage.

Tableau 28 : Identification de la fonction de réponse du benzène.

Concentration Benzène (µg/l) X_i	Rapport des aires (standard/étalon interne) Y_i	Concentration calculée (µg/l) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,38	0,0141	3,53	104,43	±20 %
17,52	0,0543	16,93	96,63	±15%
35,04	0,1174	37,96	108,33	
52,56	0,1652	53,9	102,54	
70,08	0,2144	70,3	100,31	
87,6	0,2687	88,4	100,91	

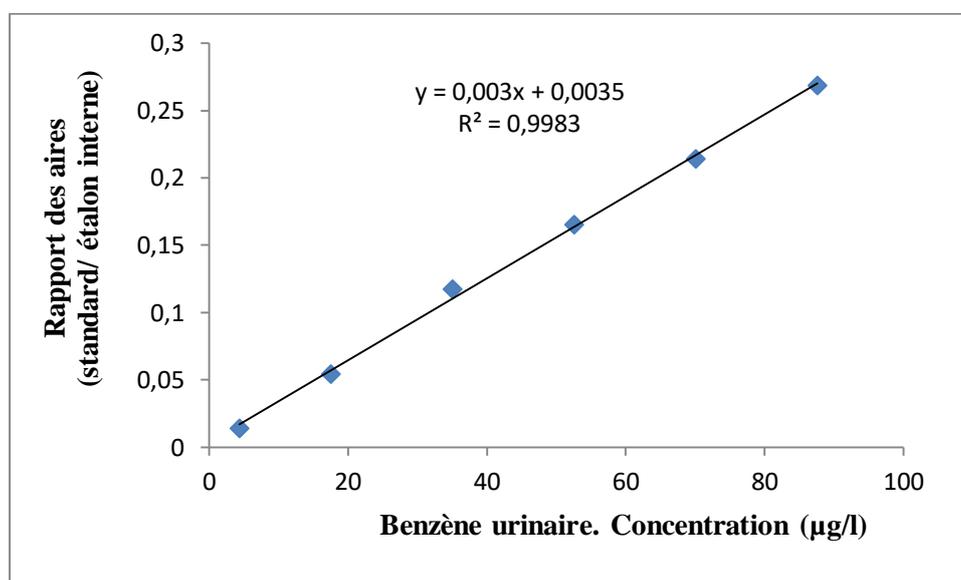
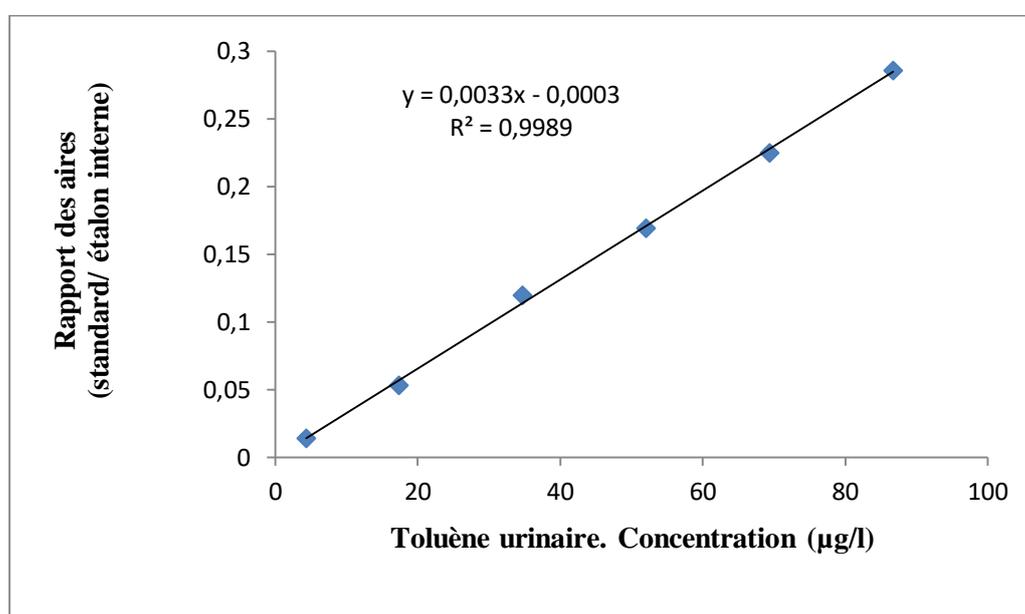


Figure 29 : Identification de la fonction de réponse du benzène

Tableau 29 : Identification de la fonction de réponse du toluène.

Concentration Toluène ($\mu\text{g/l}$) X_i	Rapport des aires (standard/étalon interne) Y_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,33	0,0142	4,39	101,38	$\pm 20\%$
17,34	0,0531	16,18	93,31	$\pm 15\%$
34,68	0,1197	36,36	104,84	
52,02	0,1693	51,39	98,78	
69,36	0,2250	68,27	98,42	
86,7	0,2856	86,63	99,91	

**Figure 30** : Identification de la fonction de réponse du toluène.

La fonction de réponse linéaire est vérifiée pour le dosage du benzène comme du toluène.

II.2.3. Limite de détection du benzène et du toluène

Afin de déterminer la limite de détection, plusieurs échantillons urinaires chargés avec du benzène et du toluène, ont été préparés, à des concentrations croissantes, par dilution de la solution à $4,38 \mu\text{g/l}$ de benzène et de la solution à $4,33 \mu\text{g/l}$ de toluène. Les résultats d'analyse des échantillons sont rapportés au tableau 38.

Tableau 30 : Estimation de la limite de détection du benzène et du toluène

Benzène		Toluène	
Concentration Solution urinaire (µg/l)	Aire du pic (µV x s)	Concentration Solution urinaire (µg/l)	Aire du pic (µV x s)
Blanc	42,71	Blanc	57,44
0,438	48,65	0,432	43,31
1,752	40,19	1,734	77,98
2,62	145,86	2,601	162,73
4, 38	413,09	4, 33	464,34

Les valeurs portées au tableau 30 correspondent au bruit de fond avoisinant les temps de retentions des deux solvants. Au temps de rétention, la réponse n'apparaît qu'à partir de la concentration de **0,438 µg/l** pour le benzène, et de **0,433 µg/l** pour le toluène. Nous avons retenu ces deux valeurs comme limites de détection pour chacun des solvants.

II.2.4. Estimation de la limite de quantification du benzène et du toluène

Selon l'Agence Européenne des médicaments (European Medicines Agency) « EMA » (2012), la plus basse concentration de la courbe d'étalonnage peut être acceptée comme limite de quantification si les conditions suivantes sont réunies :

- Le signal de l'analyse, à la limite de quantification inférieure, doit être égal, au minimum, à cinq fois le signal du blanc ($S/N \geq 5$).
- La justesse, en terme de biais relatif, et la fidélité devraient être dans les limites de ± 20 %.

La concentration, à 4,38 µg/l de benzène, donne un signal égal, au minimum, à cinq fois le signal du blanc. Pour le toluène, il s'agit de la concentration à 4,33 µg/l, pour le toluène.

Pour s'assurer de la deuxième condition, des standards correspondant à ces concentrations ont été préparés et analysés (Tableau 31).

Tableau 31 : Estimation de la limite de quantification du benzène et du toluène.

Benzène				Toluène					
Concentration Solution préparée (µg/l)	Concentration mesurée			Biais relatif (%)	Concentration Solution préparée (µg/l)	Concentration Mesurée			Biais relatif (%)
	1	2	3			1	2	3	
4,38	4,45	4,02	4,17	- 3,80	4,33	4,19	4,14	4,53	- 1,00

Les conditions suscitées sont remplies pour désigner les concentrations de **4,38 µg/l** de benzène et de **4.33 µg/l** de toluène, comme limites de quantification de la technique (Figure 31).

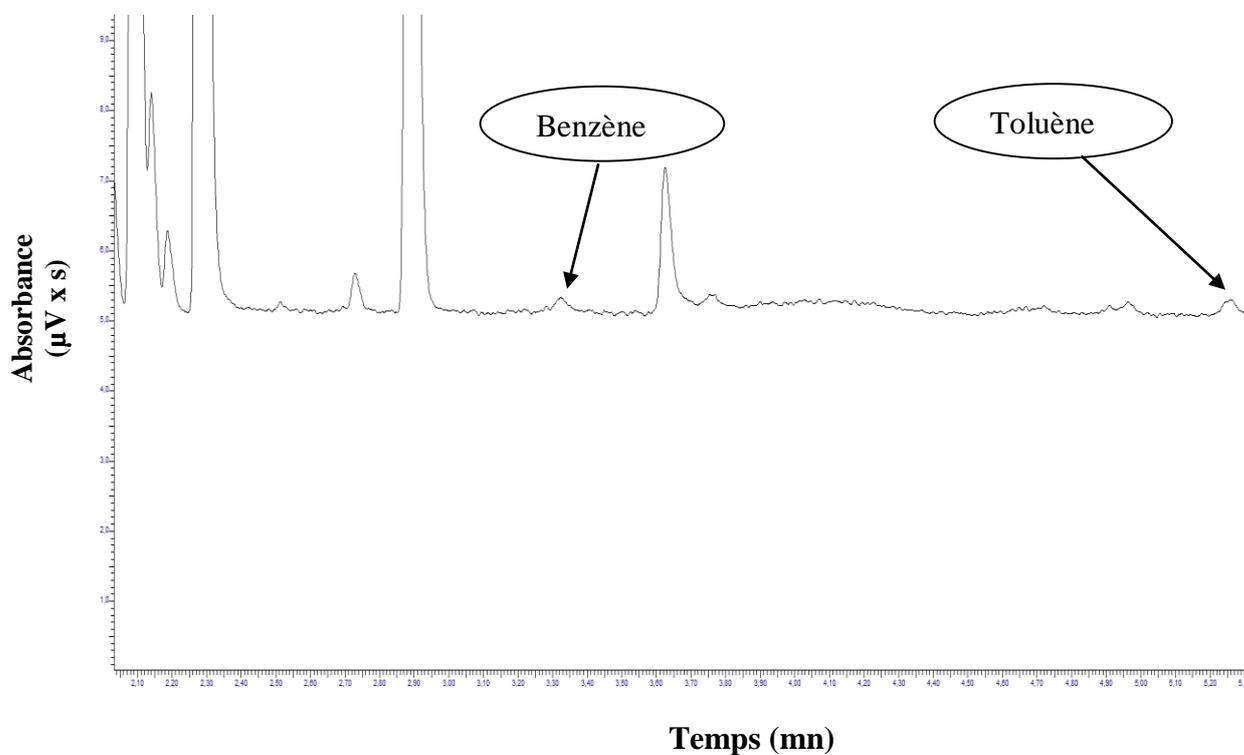


Figure 31 : Chromatogramme du benzène et du toluène correspondant aux limites de quantification respectives de 4,38 µg/l et de 4,33 µg/l.

II.2.5. Etude de l'effet matrice

Pour étudier l'effet matrice, six échantillons d'urine de sujets différents (non professionnellement exposés), ont été chargés avec du benzène et du toluène, et de chloroforme à deux niveaux de concentration : 8,76 µg/l, 78,84 µg/l de benzène et 8,67 µg/l, 78,03 µg/l de toluène. Aux solutions, a été rajouté l'étalon interne (chloroforme). Les signaux (Aire du pic) obtenus pour chaque analyte ont été comparés à ceux de solutions d'eau distillée chargées aux mêmes concentrations. Nous avons calculé le facteur correspondant à l'effet matrice (FM), pour chaque point, en rapportant le signal donné par la matrice chargée à celui donné par la solution aqueuse. Selon l'EMA (2012), le coefficient de variation (CV) ne doit pas dépasser **20%** (Tableaux 32, 33).

Tableau 32 : Dosage du benzène urinaire. Etude de l'effet matrice.

Matrice	Eau distillée chargée	Lot n°01		Lot n°02		Lot n°03		Lot n°04		Lot n°05		Lot n°06	
		AP (µVx s)	FM										
8,76 (µg/l)	945,16	900,19	0,95	1002,98	1,06	901,03	0,95	874,43	0,92	1039,21	1,09	912,87	0,96
78,84 (µg/l)	8633,24	8223,57	0,95	9097,53	1,05	8620,48	0,99	8557,70	0,99	9178,54	1,06	8638,78	1,01
Etalon Interne	34245,23	33841,87	0,98	35316,53	1,03	32765,05	0,95	34562,61	1,01	34872,91	1,01	33561,72	0,98
Facteur Matrice Normalisé	8,76 (µg/l)	0,96		1,02		1		0,91		1,07		0,97	
	78,84 (µg/l)	0,96		1,01		1,04		0,98		1,08		0,98	
CV (%)	8,76 (µg/l)	5,07 %											
	78,84 (µg/l)	4,06 %											

AP : Aire du pic
FM : Facteur Matrice

Le coefficient de variation, correspondant aux différents standards des deux solvants, est de l'ordre de 4 à 5% (<15%), On peut considérer que l'effet matrice est négligeable.

Tableau 33 : Dosage du toluène urinaire. Etude de l'effet matrice

Matrice	Eau distillée chargée	Lot n°01		Lot n°02		Lot n°03		Lot n°04		Lot n°05		Lot n°06	
		AP (μ Vx s)	FM	AP (μ Vx s)	FM	AP (μ Vx s)	FM						
8,67 (μ g/l)	1002,43	1020,12	1,01	1165,73	1,16	932,04	0,92	1007,28	1,005	1015,97	1,01	1132,22	1,12
78,03 (μ g/l)	8741,7	8291,52	0,94	9215,65	1,05	8719,87	0,99	8771,02	1,003	9247,11	1,05	8853,98	1,01
Etalon Interne	34245,23	33841,87	0,98	35316,53	1,03	32765,05	0,95	34562,61	1,01	34872,91	1,01	33561,72	0,98
Facteur Matrice Normalisé	8,67 (μ g/l)	1,03		1,12		0,96		0,99		1,002		1,14	
	78,03 (μ g/l)	0,95		1,01		1,04		0,99		1,03		1,03	
Cv (%)	8,67 (μ g/l)	6,42 %											
	78,03 (μ g/l)	3,05 %											

AP : Aire du pic
FM : Facteur Matrice

Le coefficient de variation, correspondant aux différents standards des deux solvants, n'a pas l'ordre de 3 à 6,5% (<15%), On peut considérer que l'effet matrice est négligeable.

II.2.6. Linéarité, justesse et fidélité

Afin d'évaluer ces performances, deux types d'échantillons ont été préparés. Il s'agit des standards d'étalonnage et de validation. Ces échantillons ont été obtenus en chargeant des urines à partir de la solution mère du benzène et du toluène.

La validation s'est déroulée sur **trois jours**, avec six standards d'étalonnage et trois niveaux de standards de validation (SV) ainsi qu'avec la limite de quantification. Chaque standard de validation a été préparé et lu six fois, par jour ; Les préparations ont été faites à partir de la même solution durant les trois jours de validation.

Les standards d'étalonnage ont été préparés à partir d'une solution différente (Tableau 34).

Tableau 34 : Standards d'étalonnage et standards de validation du benzène et du toluène

	Benzène	Toluène
Standards d'étalonnage (µg/l)		
Point 1	4,38	4,33
point 2	17,52	17,34
point 3	35,04	34,68
point 4	52,56	52,02
point 5	70,08	69,36
point 6	87,6	86,7
Standards de validation (µg/l)		
Limite de quantification	4,38	4,33
SV 1	8,76	8,67
SV 2	43,8	43,35
SV 3	78,84	78,03

II.2.6.1. Courbes d'étalonnage et vérification de l'homogénéité des variances

Le biais relatif des concentrations calculées, correspondant aux points de la gamme, doivent être de $\pm 15\%$ des concentrations nominales (théoriques introduites). Un biais relatif de $\pm 20\%$ est toléré pour la limite de quantification inférieure (LQ). Les concentrations calculées doivent l'être sur la courbe d'étalonnage du jour même et non sur la courbe moyenne des trois jours (EMA, 2012).

A. Dosage du benzène urinaire

A.1. Courbes d'étalonnage (Tableaux 35, 36, 37, 38 ; figures 32, 33, 34, 35) :

Tableau 35 : Courbes d'étalonnage du benzène, à J1.

Concentration Benzène (µg/l) X_i	Rapport des aires Y_i	Concentration calculée (µg/l) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,38	0,0146	4,63	105,70	±20 %
17,52	0,0495	16,26	92,80	±15 %
35,04	0,1104	36,56	104,33	
52,56	0,1592	52,83	100,52	
70,08	0,1959	65,06	92,83	
87,6	0,2683	89,2	101,82	

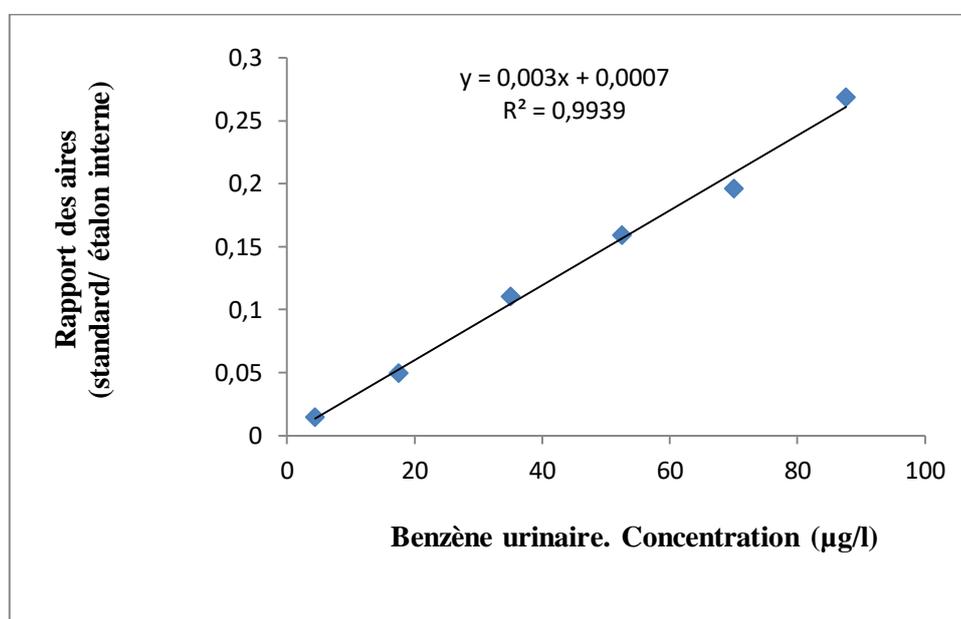


Figure 32 : Courbe d'étalonnage du benzène, à J1

Tableau 36 : Courbes d'étalonnage du benzène, à J2

Concentration Benzène (µg/l) X_i	Rapport des aires Y_i	Concentration calculée (µg/l) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,38	0,0134	3,90	89,04	±20 %
17,52	0,0538	17,5	99,88	±15%
35,04	0,1154	36,80	105,02	
52,56	0,1602	51,25	97,50	
70,08	0,2163	69,35	98,95	
87,6	0,2711	87,03	99,34	

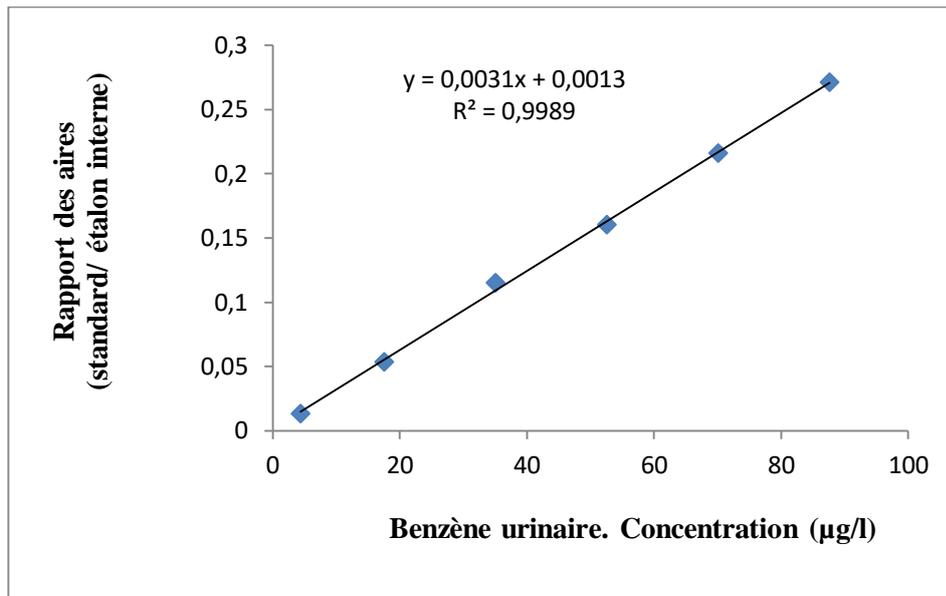


Figure 33 : Courbe d'étalonnage du benzène, à J2

Tableau 37 : Courbes d'étalonnage du benzène, à J3

Concentration Benzène (µg/l) X_i	Rapport des aires Y_i	Concentration calculée (µg/l) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,38	0,0142	4,90	111,87	±20 %
17,52	0,0585	19,19	109,53	±15 %
35,04	0,0983	32,03	91,40	
52,56	0,1614	52,38	99,65	
70,08	0,2072	67,16	95,83	
87,6	0,2755	89,19	101,81	

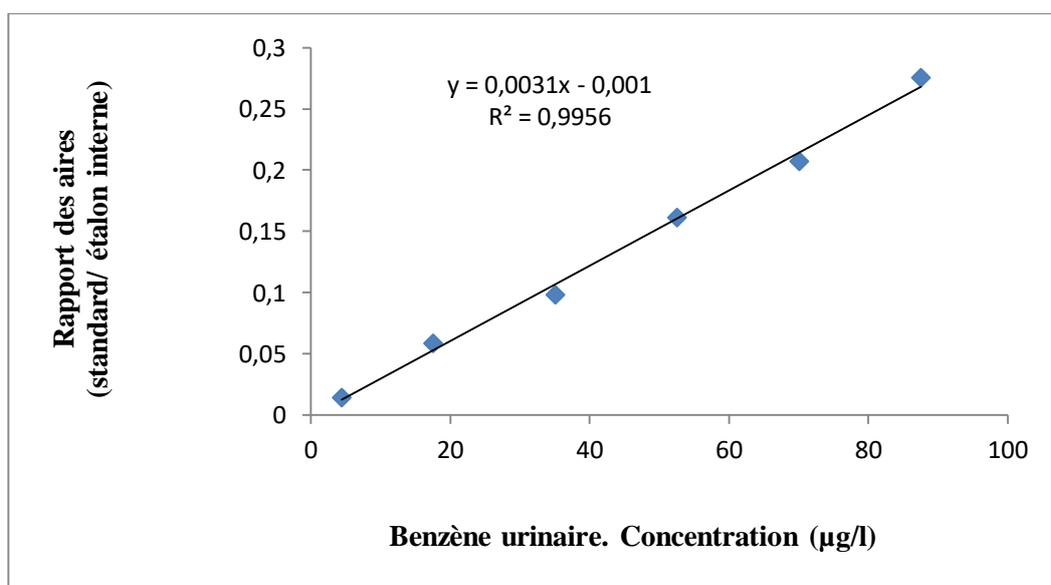
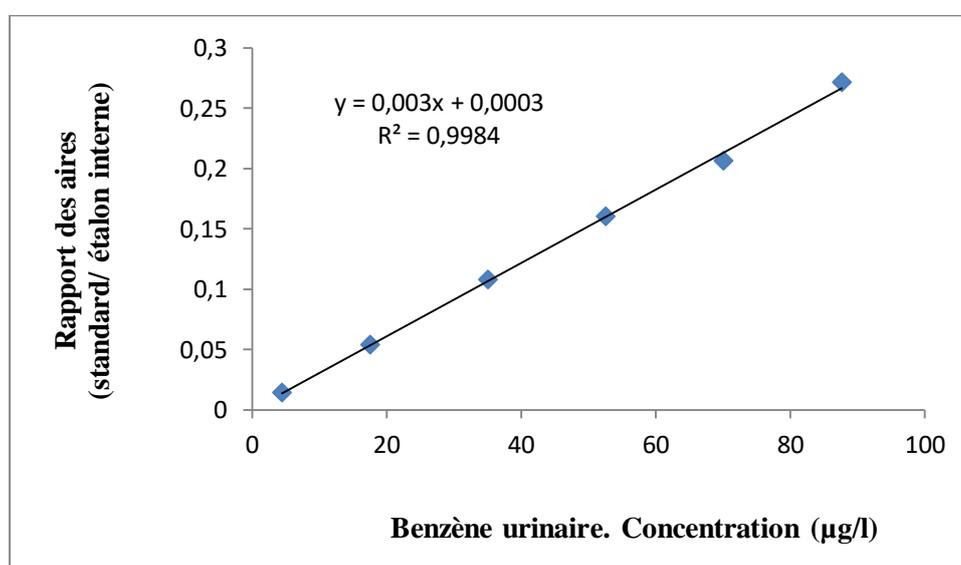


Figure 34 : Courbe d'étalonnage du benzène, à J3

Tableau 38 : Courbe d'étalonnage moyenne du benzène

Concentration Benzène ($\mu\text{g/l}$) X_i	Rapport des aires Y_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,38	0,014	4,56	104,10	$\pm 20 \%$
17,52	0,0539	17,86	101,94	$\pm 15 \%$
35,04	0,108	35,9	102,45	
52,56	0,1602	53,3	101,40	
70,08	0,2064	68,7	98,08	
87,6	0,2716	90,43	103,23	

**Figure 35** : Courbe d'étalonnage moyenne du benzène

Les standards d'étalonnage des trois jours ont répondu aux critères d'acceptation (biais relatif $\pm 15\%$, pour les points de la gamme et $\pm 20\%$, pour la limite de quantification (LQ)).

A.2. Vérification de l'homogénéité des variances pour le benzène

Afin d'étudier l'homogénéité des variances, le test C de Cochran a été effectué sur les valeurs des trois gammes d'étalonnage établies, sur les trois jours (Tableau 39). Le C calculé est égal au rapport : variance maximale ($s^2 \text{ max}$) / somme des variances (Σs^2) ; il est comparé au C tabulé, pour un nombre de séries égal à 03, un effectif égal à 06 et à un risque $\alpha = 5\%$.

Tableau 39 : Vérification de l'homogénéité des variances pour le benzène

Niveau	1	2	3	4	5	6
Série (n)	3	3	3	3	3	3
Moyenne	0,014	0,0539	0,108	0,1602	0,2064	0,2716
Variance (s^2)	$2,352 \times 10^{-7}$	$1,35 \times 10^{-5}$	$5,153 \times 10^{-5}$	$8,066 \times 10^{-7}$	$6,973 \times 10^{-5}$	$8,794 \times 10^{-5}$
Variance max (s^2 max) :	$8,794 \times 10^{-5}$		C calculé : 0,389			
Somme des variances :	$22,560 \times 10^{-5}$		C tabulé : 0,877			
Risque α :	5 %					

La valeur du C calculé, étant inférieure à celle du C tabulé (Cochran), les variances sont dites homogènes, au risque d'erreur $\alpha = 5\%$.

A.3. Linéarité

L'exigence de linéarité s'applique aux résultats [concentration calculée = f (concentrations introduites)], et non pas aux réponses [signal = f (concentrations introduites)] (ANSES, 2015). La linéarité a été étudiée par rapport aux moyennes des concentrations calculées des standards d'étalonnage des trois jours, en fonction de leurs concentrations théoriques respectives (Tableau 40 ; figure 36).

Tableau 40 : Dosage du benzène urinaire. Etude de la linéarité.

Concentration Benzène ($\mu\text{g/l}$) X_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,38	4,56	104,10	$\pm 20 \%$
17,52	17,86	101,94	$\pm 15 \%$
35,04	35,9	102,45	
52,56	53,3	101,40	
70,08	68,7	98,08	
87,6	90,43	103,23	

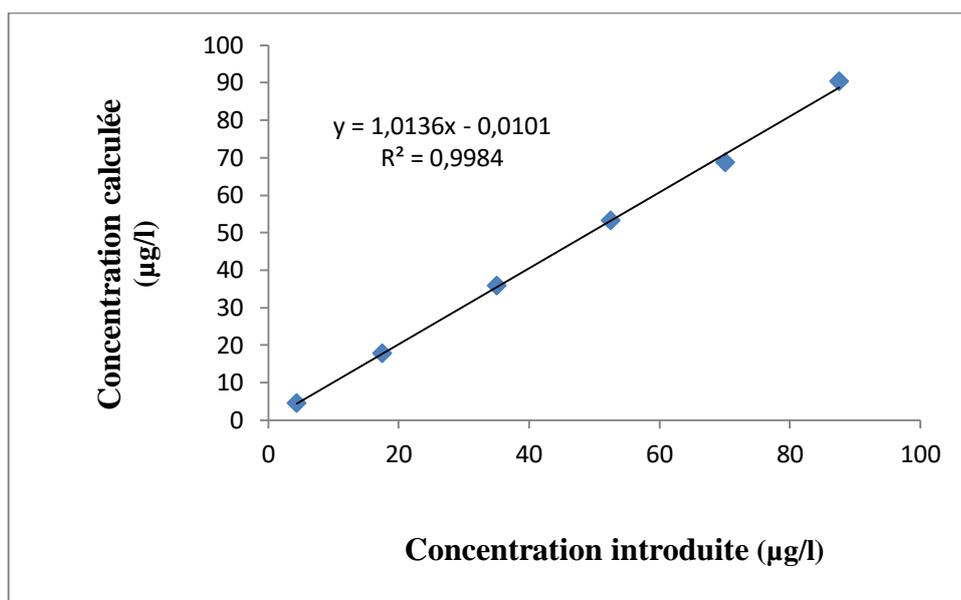


Figure 36 : Dosage du benzène urinaire. Etude de la linéarité.

La courbe est linéaire avec un coefficient de corrélation R, supérieur à **0.99**

B. Dosage du toluène urinaire

B.1. Courbes d'étalonnage

Les tableaux 41, 42, 43, 44 et les figures 37, 38, 39, 40 représentent les courbes d'étalonnage des trois jours.

Tableau 41 : Courbe d'étalonnage du toluène, à J1

Concentration Toluène (µg/l) X_i	Rapport des aires Y_i	Concentration calculée (µg/l) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,33	0,0159	3,93	90,76	± 15 %
17,34	0,0582	16,75	96,59	
34,68	0,1236	36,57	105,44	
52,02	0,1713	51,03	98,09	
69,36	0,2191	65,51	94,44	
86,7	0,2918	87,54	100,96	

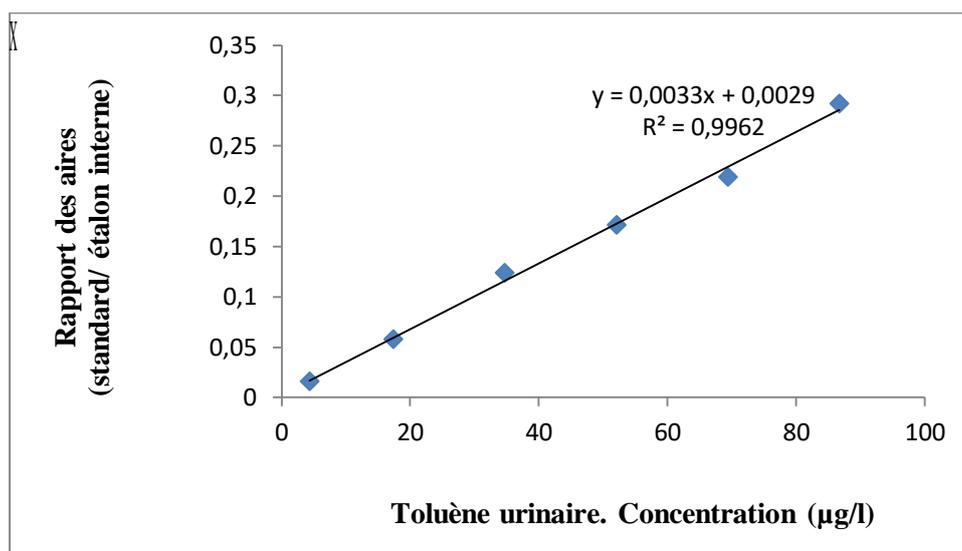


Figure 37 : Courbe d'étalonnage du toluène, à J1

Tableau 42 : Courbe d'étalonnage du toluène, à J2

Concentration Toluène (µg/l) X_i	Rapport des aires Y_i	Concentration calculée (µg/l) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,33	0,0148	4	92,37	± 15 %
17,34	0,0563	16,2	93,42	
34,68	0,1261	36,73	105,91	
52,02	0,1736	50,7	97,46	
69,36	0,2284	66,82	96,33	
86,7	0,2944	86,23	99,45	

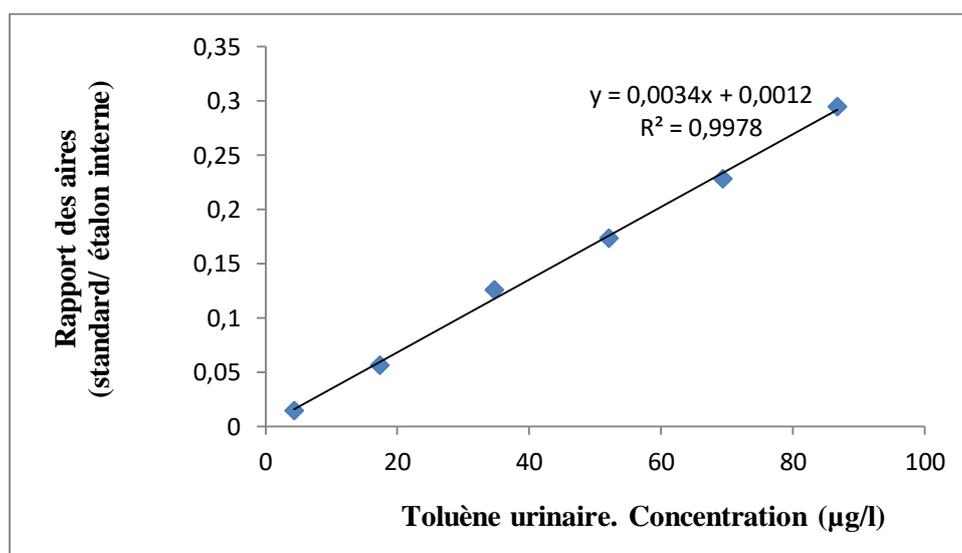
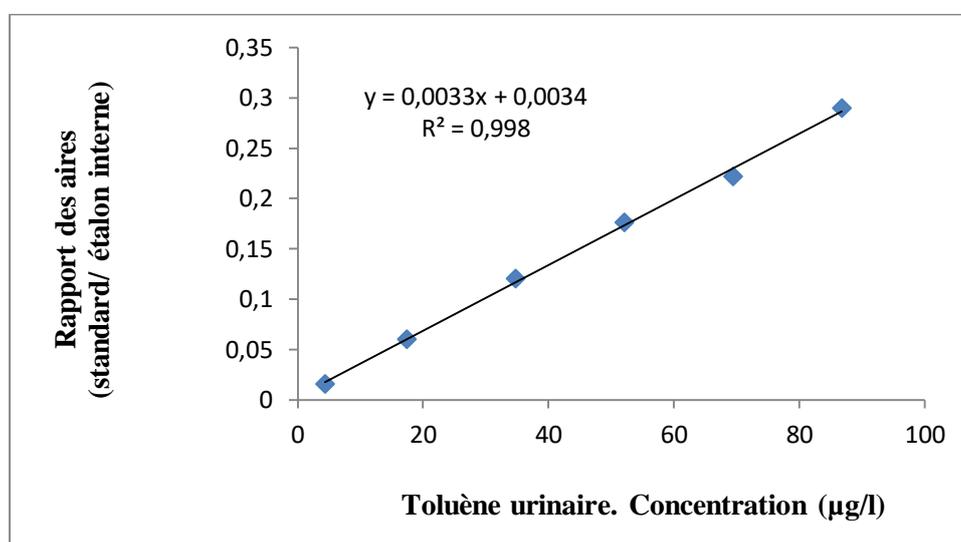


Figure 38 : Courbe d'étalonnage du toluène, à J2

Tableau 43 : Courbe d'étalonnage du toluène, à J3

Concentration Toluène ($\mu\text{g/l}$) X_i	Rapport des aires Y_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,33	0,0153	3,60	83,14	$\pm 20 \%$
17,34	0,0602	17,21	99,25	$\pm 15 \%$
34,68	0,1205	35,48	102,30	
52,02	0,1781	52,93	101,74	
69,36	0,2217	66,15	95,37	
86,7	0,2896	86,72	98,99	

**Figure 39** : Courbe d'étalonnage du toluène, à J3**Tableau 44** : Courbe d'étalonnage moyenne du toluène

Concentration Toluène ($\mu\text{g/l}$) X_i	Rapport des aires Y_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,33	0,0153	3,87	89,37	$\pm 20 \%$
17,34	0,0582	16,87	97,28	$\pm 15 \%$
34,68	0,1234	36,63	105,62	
52,02	0,1743	52,06	100,07	
69,36	0,223	66,81	96,32	
86,7	0,2919	87,69	101,14	

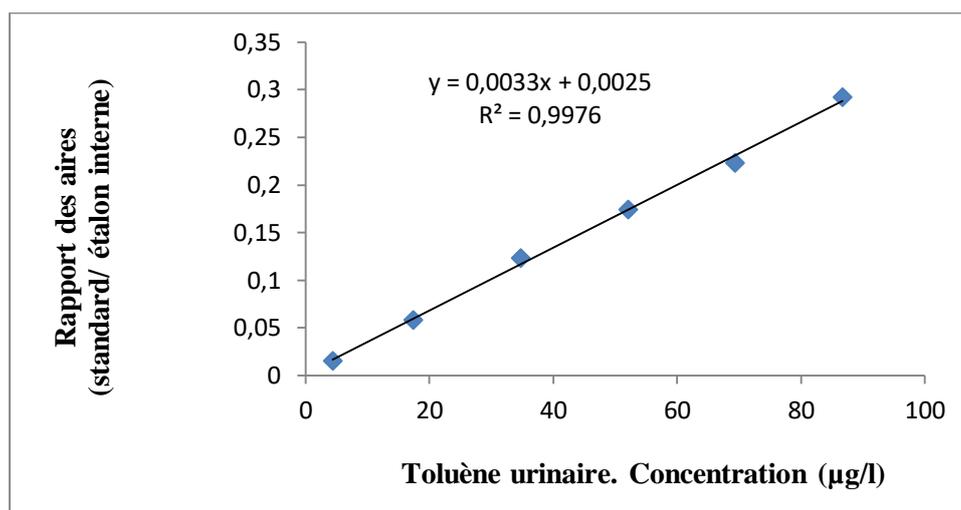


Figure 40 : Courbe d'étalonnage moyenne du toluène

Les standards d'étalonnage des courbes des trois jours ont répondu aux critères d'acceptation (biais relatif $\pm 15\%$, pour les points de la gamme et $\pm 20\%$, pour la limite de quantification, LQ).

B.2. Vérification de l'homogénéité des variances pour le toluène

Le test C de Cochran a été effectué sur les valeurs des trois gammes d'étalonnage, établies sur les trois jours (Tableau 45).

Tableau 45 : Vérification de l'homogénéité des variances pour le toluène

Niveau	1	2	3	4	5	6
Moyenne	0,0153	0,0582	0,1234	0,1743	0,223	0,2919
Variance (s^2)	$2,02 \times 10^{-7}$	$2,537 \times 10^{-6}$	$5,246 \times 10^{-6}$	$7,979 \times 10^{-6}$	$1,532 \times 10^{-5}$	$3,845 \times 10^{-6}$
Variance max (s^2 max) :	$1,532 \times 10^{-5}$			C calculé 0,436		
Somme des variances :	$3,5129 \times 10^{-5}$			C tabulé 0,877		
Risque α :	5 %					

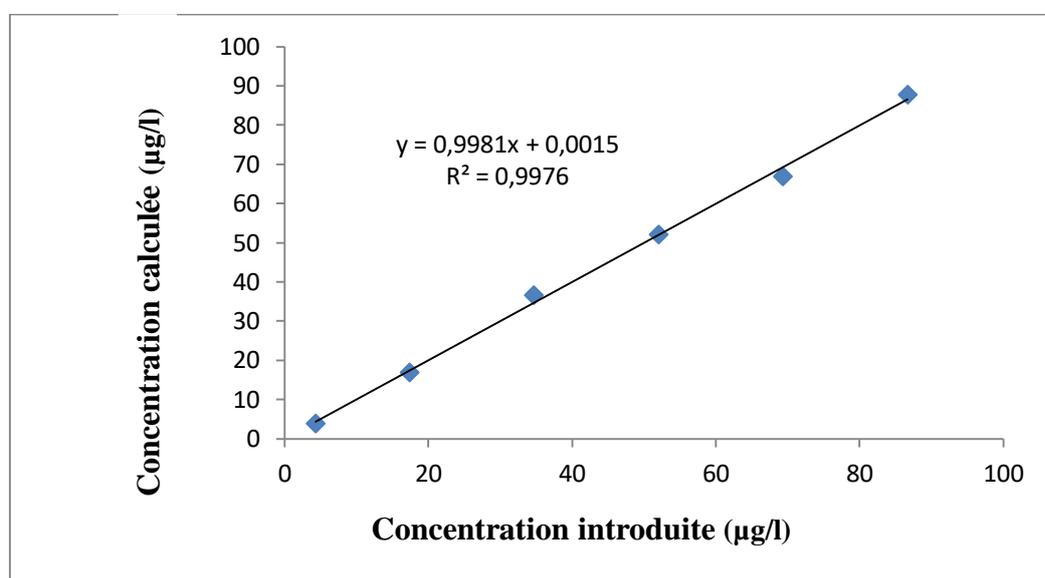
Le C calculé étant inférieur au C tabulé, les variances sont dites homogènes, au risque d'erreur $\alpha = 5\%$.

B.3. Linéarité

(Tableau 46 ; figure 41)

Tableau 46 : Dosage du toluène urinaire. Etude de la linéarité.

Concentration Toluène (µg/l) X_i	Concentration calculée (µg/l) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4,33	3,87	89,37	±20 %
17,34	16,87	97,28	±15 %
34,68	36,63	105,62	
52,02	52,06	100,07	
69,36	66,81	96,32	
86,7	87,69	101,14	

**Figure 41** : Dosage du toluène urinaire. Etude de la linéarité.

La courbe est linéaire avec un coefficient de corrélation R, supérieur à **0.99**.

III.2.6.2. Justesse

La justesse de la méthode, au niveau de concentration « i », est obtenue en calculant l'écart (biais) entre la moyenne arithmétique (μ_i) des concentrations calculées ($x_{i,cal}$) et la concentration introduite (x_i) du même niveau (Tableau 47).

Tableau 47 : Calcul des biais et du recouvrement

Biais absolu (B)	Biais relatif (B %)	Recouvrement (R%)
$B_i = \mu_i - x_{i,cal}$	$B (\%)_i = ((\mu_i - x_{i,cal}) / x_{i,cal}) \times 100$	$R(\%)_i = (\mu_i - x_{i,cal}) \times 100$

A. Justesse intra- série

Dans cette partie, sont exposés les biais relatifs ayant servi au calcul de la justesse au niveau de chaque série (jour) pour chaque standard de validation. La justesse, en termes de biais relatif, ne devrait pas excéder 15%, sauf pour la limite inférieure de quantification (elle ne devrait pas excéder 20%) (EMA, 2012).

Les réponses et les concentrations calculées des standards de validation sont portées aux tableaux 48 et 49.

Tableau B (48) : Benzène urinaire. Réponses et concentrations calculées des standards de validation.

J1, J2 et J3.

JOURS	J1		J2		J3	
SV ($\mu\text{g/l}$) X_i	Rapport des aires Y_i	Concentration Calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Rapport des aires y_i	Concentration Calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Rapport des aires Y_i	Concentration Calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal
LQ 4,38 $\mu\text{g/l}$	0,0134	4,23	0,0137	4	0,014	4,19
	0,0143	4,53	0,0145	4,25	0,0159	4,8
	0,014	4,43	0,0159	4,7	0,0152	4,58
	0,0152	4,83	0,0138	4,03	0,0164	4,96
	0,0141	4,46	0,0142	4,16	0,0158	4,77
	0,0139	4,4	0,0135	3,93	0,0166	5,03
SV1 8,76 $\mu\text{g/l}$	0,0298	9,7	0,0279	8,58	0,0284	8,83
	0,0286	9,3	0,0293	9,03	0,0287	8,93
	0,0276	8,96	0,0266	8,16	0,0317	9,90
	0,0253	8,2	0,0312	9,64	0,0284	8,83
	0,0282	9,16	0,0253	7,74	0,0279	8,67
	0,0264	8,56	0,0275	8,45	0,0290	9,03
SV2 43,8 $\mu\text{g/l}$	0,1539	51,06	0,1484	47,45	0,1423	46,22
	0,1476	48,96	0,1365	43,61	0,1398	45,41
	0,1313	43,53	0,1413	45,16	0,1351	43,9
	0,1507	50	0,1340	42,8	0,1553	49,77
	0,1463	48,53	0,1546	49,45	0,1411	45,83
	0,1487	49,33	0,1426	45,58	0,1462	46,83
SV3 78,84 $\mu\text{g/l}$	0,2641	87,8	0,2775	89,09	0,2674	86,58
	0,2537	84,33	0,2686	86,22	0,2711	87,77
	0,2734	90,9	0,2603	83,54	0,2752	89,09
	0,2536	84,3	0,2494	80,05	0,2553	82,67
	0,2513	83,53	0,2578	82,74	0,2718	88
	0,2419	80,4	0,246	78,93	0,2634	85,29
Pente	$a_1 = 0,003$		$a_2 = 0,0031$		$a_3 = 0,0031$	
Ordonnée à l'origine	$b_1 = 0,0007$		$b_2 = 0,0013$		$b_3 = - 0,001$	

Tableau T (49) : Toluène urinaire. Réponses et concentrations calculées des standards de validation.

J1, J2 et J3.

Jours	J1		J2		J2	
SV ($\mu\text{g/l}$) X_i	Rapport des aires Y_i	Concentration Calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Rapport des aires y_i	Concentration Calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Rapport des aires Y_i	Concentration Calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal
LQ 4,33 $\mu\text{g/l}$	0,0146	3,54	0,0158	4,29	0,0153	3,6
	0,0162	4,03	0,0149	4,02	0,0161	3,84
	0,0149	3,63	0,0152	4,11	0,0158	3,75
	0,0157	3,93	0,0163	4,44	0,0160	3,81
	0,016	3,96	0,0147	3,97	0,0164	3,93
	0,0154	3,78	0,0159	4,32	0,0149	3,48
SV1 8,67 $\mu\text{g/l}$	0,0304	8,33	0,0271	7,61	0,0323	8,75
	0,0296	8,09	0,0297	8,38	0,0311	8,39
	0,0285	7,75	0,0315	9,18	0,0289	7,72
	0,0317	8,72	0,0288	8,11	0,0326	8,84
	0,0283	7,69	0,0301	8,5	0,0292	7,81
	0,0326	9	0,0281	7,91	0,0282	7,51
SV2 43,35 $\mu\text{g/l}$	0,1457	43,27	0,1603	46,79	0,1542	45,69
	0,1493	44,36	0,1532	44,70	0,1727	51,30
	0,1481	44	0,1767	51,61	0,1714	50,90
	0,1605	47,75	0,1441	42,02	0,1485	43,96
	0,1573	46,78	0,1616	47,17	0,1551	45,96
	0,1432	42,51	0,1687	49,26	0,1570	46,54
SV3 78,03 $\mu\text{g/l}$	0,2812	84,33	0,2897	84,85	0,2823	84,51
	0,2734	81,96	0,2813	82,38	0,2872	86
	0,2871	86,12	0,2855	83,61	0,2916	87,33
	0,2789	83,63	0,264	77,29	0,2732	81,75
	0,2757	82,66	0,2711	79,38	0,2895	86,54
	0,2635	78,96	0,2686	78,64	0,2790	83,51
Pente	$\mathbf{a_1} = 0,0033$		$\mathbf{a_2} = 0,0034$		$\mathbf{a_3} = 0,0033$	
Ordonnée à l'origine	$\mathbf{b_1} = 0,0029$		$\mathbf{b_2} = 0,0012$		$\mathbf{b_3} = 0,0034$	

A.1. Dosage du benzène

(Tableau 50)

Tableau 50 : Valeurs des biais relatifs des standards de validation (SV) du benzène. J1, J2 et J3.

SV (µg/l)	4,38 LQ	8,76	43,8	78,84	
1ère série J1	2,28	2,51	10,88	8,07	Valeur du biais relatif (B %)_i
2ème série J2	- 4,60	-1,82	4,28	5,81	
3ème série J3	7,80	3,10	5,76	9,80	
Limite d'acceptation	< 20 %	< 15 %			

Les valeurs des biais relatifs, correspondant aux standards de validation, ainsi qu'à la LQ du benzène, sont dans les limites d'acceptation de l'EMA, et ce, pour les trois jours.

A.2. Dosage du toluène

(Tableau 51)

Tableau 51 : Valeurs des biais relatifs des standards de validation du toluène. J1, J2 et J3

SV (µg/l)	4,33 LQ	8,67	43,35	78,03	
1ère série J1	-11,97	-4,69	3,29	6,22	Valeur du biais relatif (B %)_i
2ème série J2	-3,19	-4,47	8,24	3,77	
3ème série J3	-13,74	-5,76	9,32	4,71	
Limite d'acceptation	< 20 %	< 15 %			

Les valeurs des biais relatifs, correspondant aux standards de validation, ainsi qu'à la LQ du benzène, sont dans les limites d'acceptation de l'EMA, et ce, pour les trois jours.

B. Justesse inter- séries (Tableau 52)

Pour la validation de la justesse inter-série, les quatre niveaux de concentration (LQ, SV1, SV2, SV3) relevant des trois séries d'analyse, ont été évalués. Le biais relatif des moyennes doit être inclus dans les limites d'acceptation $\pm 15\%$; pour la LQ, la limite est de $\pm 20\%$ (EMA, 2012).

Tableau 52 : Valeurs des biais relatifs des standards de validation du benzène et du toluène. J1, J2 et J3

	Benzène			
SV ($\mu\text{g/l}$)	4,38	8,76	43,8	78,84
Biais relatif (B%)_i	1,82	0,59	6,97	7,89
	Toluène			
SV ($\mu\text{g/l}$)	4,33	8,67	43,35	78,03
Biais relatif (B%)_i	-9,63	-4,97	6,95	4,9

La justesse inter-séries est vérifiée pour les deux solvants ; les biais relatifs sont inclus dans les limites d'acceptation de l'EMA.

II.2.6.3. Fidélité – précision

La fidélité traduit la distribution des erreurs aléatoires, elle peut être évaluée à deux niveaux : la répétabilité (variation intra-jour) et la fidélité intermédiaire (variation inter-jour). Elle est exprimée par le coefficient de variation, de formule : $CV = (s/m) \times 100$ (s, étant l'écart type écart et m, la moyenne).

Les valeurs des coefficients de variation (CV) de répétabilité et de fidélité intermédiaire ne doivent pas excéder **15%**, pour les standards de validation (SV) et **20 %**, pour la limite de quantification inférieure (EMA, 2012).

Le tableau 53 rapporte les coefficients de variation relatifs aux dosages du benzène et du toluène.

Tableau 53 : Dosage chromatographique du benzène et du toluène. Coefficients de variation intra et inter séries.

		Benzène			
SV (µg/l)		4,38	8,67	43,8	78,84
CV Intra-série	J1	4,04	12,34	4,92	3,91
	J2	6,12	7,07	4,91	4,15
	J3	5,88	4,46	3,85	5,13
CV inter-séries		15,85	12,49	6,42	4,95
		Toluène			
SV (µg/l)		4,33	8,67	43,35	78,03
CV Intra-série	J1	4,68	5,79	4,18	2,66
	J2	4,05	6,01	6,53	3,39
	J3	4,06	6,32	5,78	2,24
CV inter-séries		18,64	12,35	7,31	4,64

La fidélité est vérifiée pour les deux solvants.

II.2.7. Paramètres de validation de la technique de dosage des solvants (Tableau 54).

Le tableau résume les paramètres de validation de la technique chromatographique de dosage des solvants.

Tableau 54 : Paramètres de validation de la technique de dosage des solvants

	Intervalle de dosage (µg/l)	Linéarité	LD (µg/l)	LQ (µg/l)	CV (%)	Biais relatif (%)	Effet matrice (CV %)
Benzène Urinaire	4,38 – 87,6	Y=0,0033x + 0.0025 R > 0,99	0,438	4,38	4,95-15,85	1,82 – 7,89	4,06 -5,07
Toluène Urinaire	4,33 – 86,7	Y=0,9981x + 0.0015 R > 0,99	0,433	4,33	4,64-18,64	-9,63 à 6,95	3,05 – 6,42

II.3. Analyse des métabolites du benzène et du toluène

L'analyse de l'acide S-phényl mercapturique (S-PMA) et de l'acide S-benzyl mercapturique (S-BMA) urinaires, est réalisée par chromatographie liquide, couplée à la spectrométrie de masse : UPLC– ESI - QTOF (Ultra Performant Liquide Chromatography - Electro Spray Ionization - Quadrupole Time Of Flight).

II.3.1. Conditions opératoires

Extraction

L'extraction a été effectuée sur cartouche OASIS® HLB, 20 µm, 30 x 2,1 mm.

Phase stationnaire

Colonne Acquity UPLC ® HSS C₁₈, (150 mm x 2,1 mm x 1,8 µm), thermostatée à 50°C.

Phase mobile

-Formate d'ammonium 5 mM à pH 3 et acétonitrile (0,1% acide formique).

-Débit de 0,4 ml/min.

II.3.2. Conditions de la source d'ionisation, en mode electrospray positif

-Tension du capillaire = 1 kV.

-Température de source = 140 °C.

-Température de désolvatation = 450 °C.

-Débit du cône gaz = 20 l/h.

-Débit de gaz de désolvatation = 1000 l/h.

-Tension de cône : 20 V.

II.3.3. Chromatogrammes et spectres de masse des étalons

Les figures 42, 43, 46, 47 présentent les chromatogrammes et les spectres de masse des acides S-phényl mercapturique et S-benzyl mercapturique, établis dans les conditions, précédemment, données.

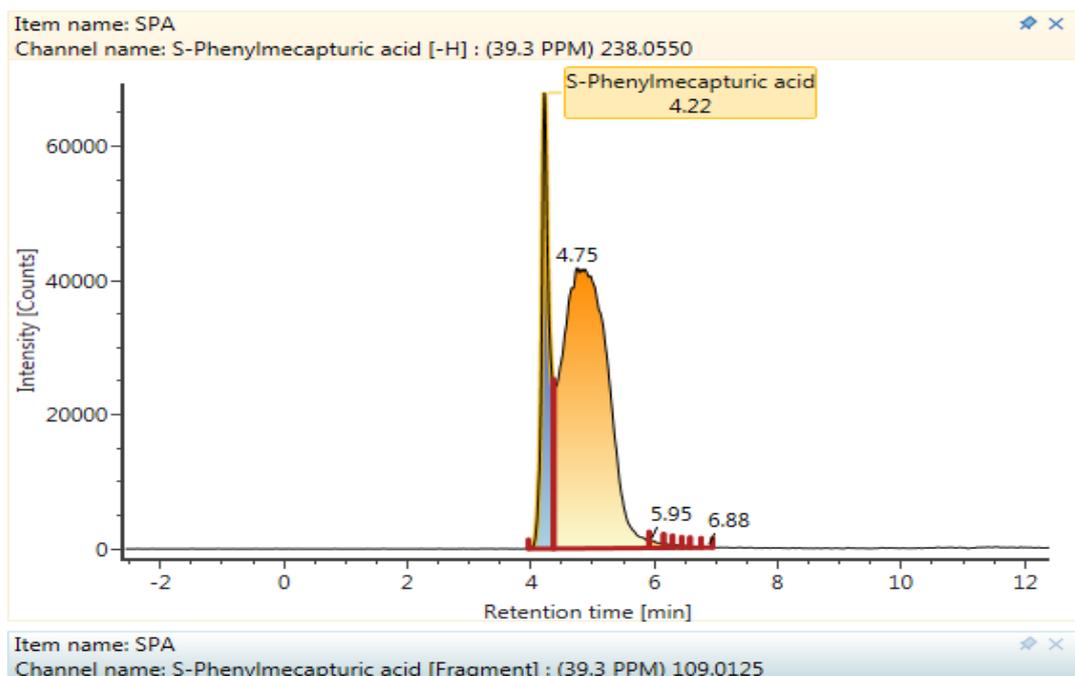


Figure 42 : Chromatogramme de l'acide S-phényl mercapturique

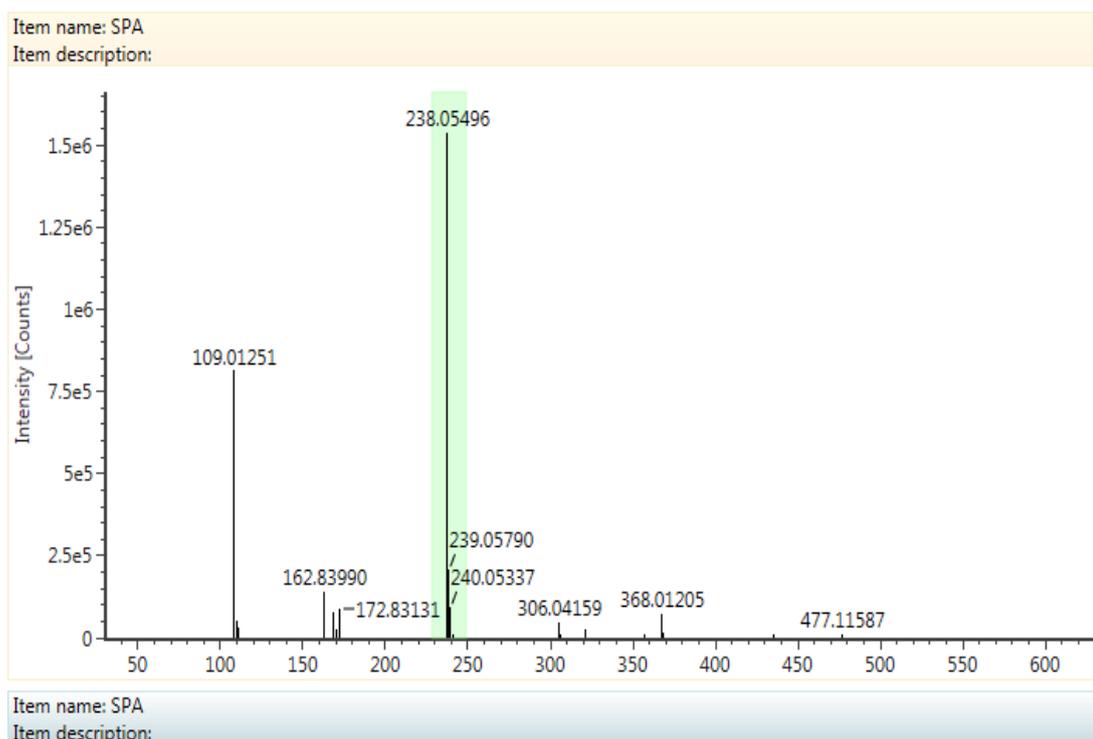


Figure 43 : Spectre de masse de l'acide S-phényl mercapturique

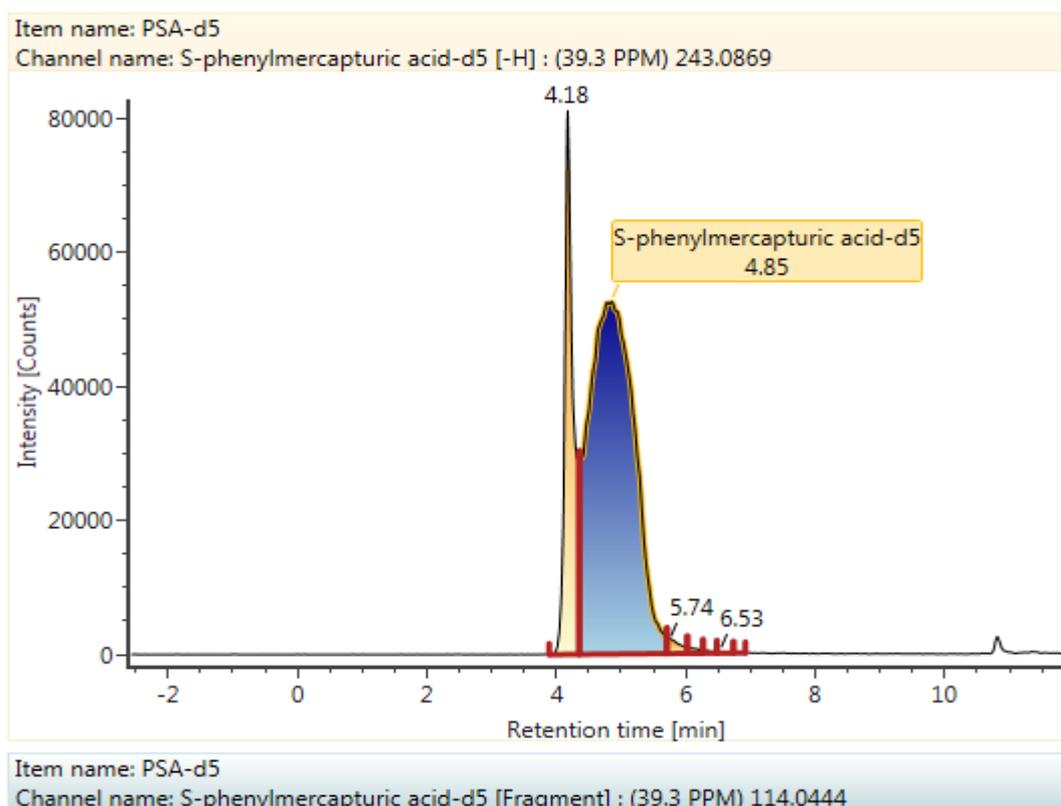


Figure 44 : Chromatogramme de l'acide S-phényl mercapturique – d5 (étalon interne)

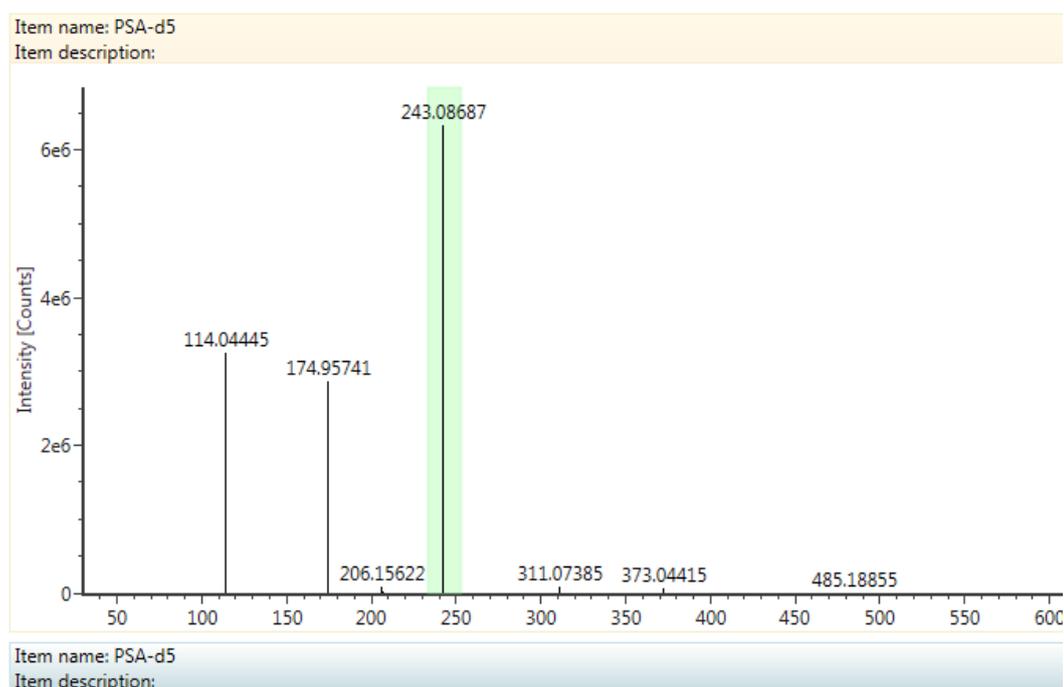


Figure 45 : Spectre de masse de l'acide S-phényl mercapturique – d5

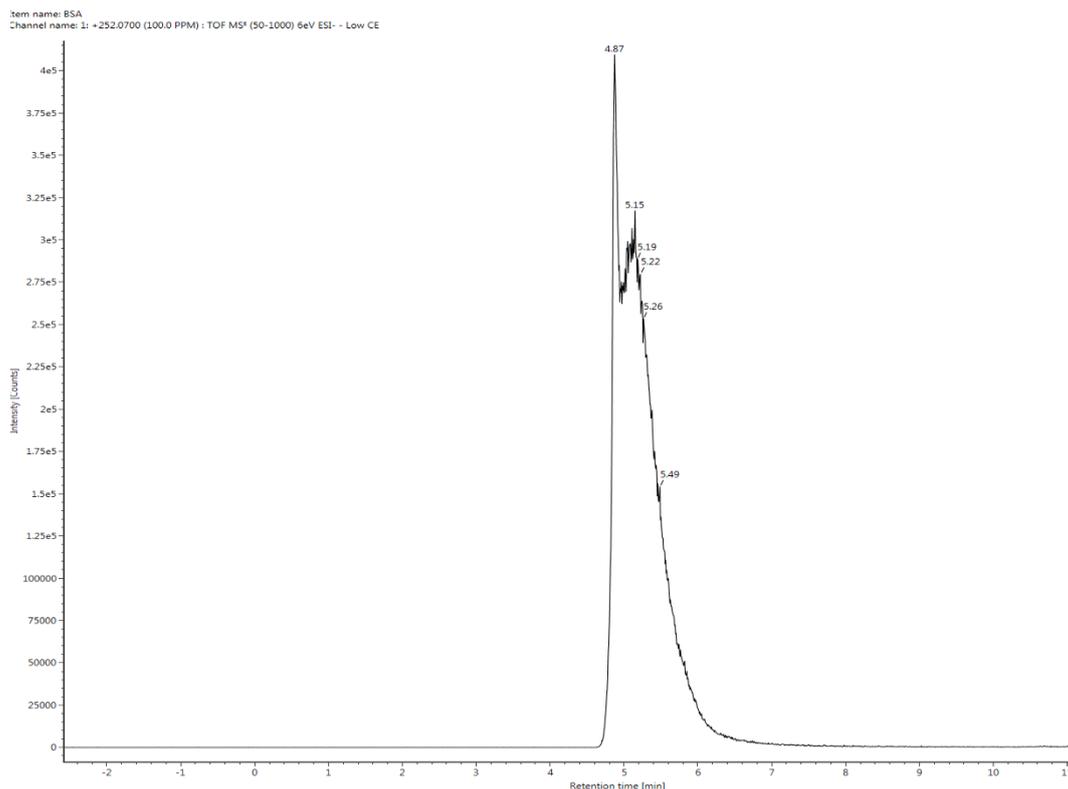


Figure 46 : Chromatogramme de l'acide S-benzyl mercapturique

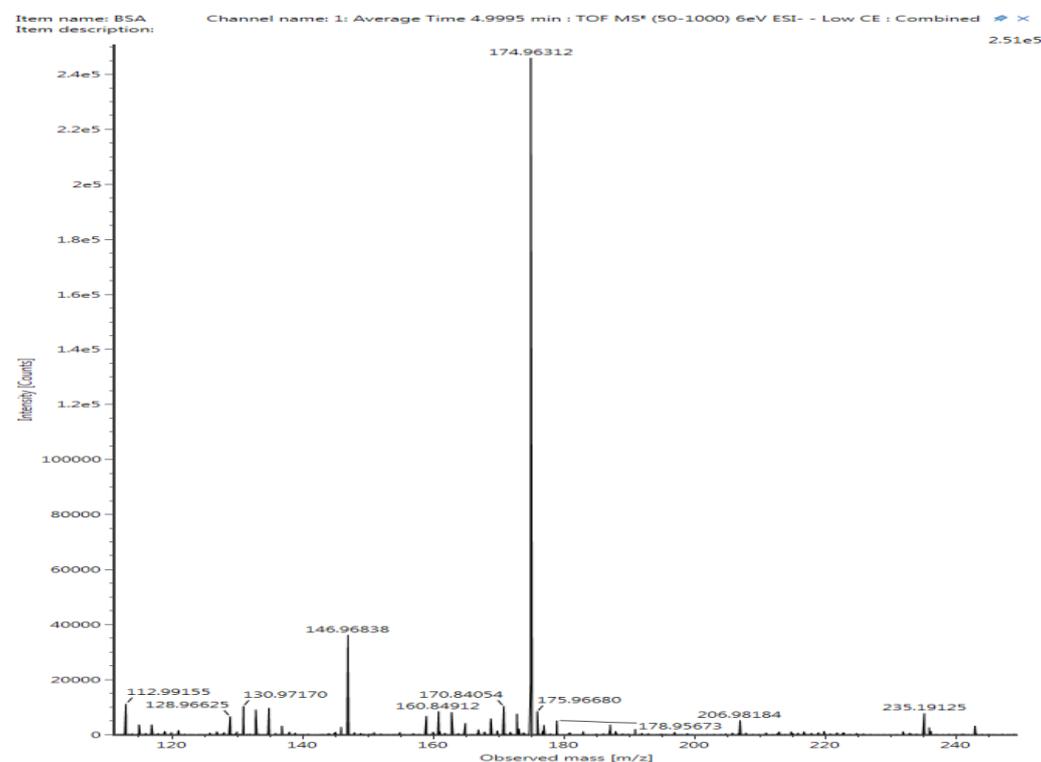


Figure 47 : Spectre de masse de l'acide S-benzyl mercapturique

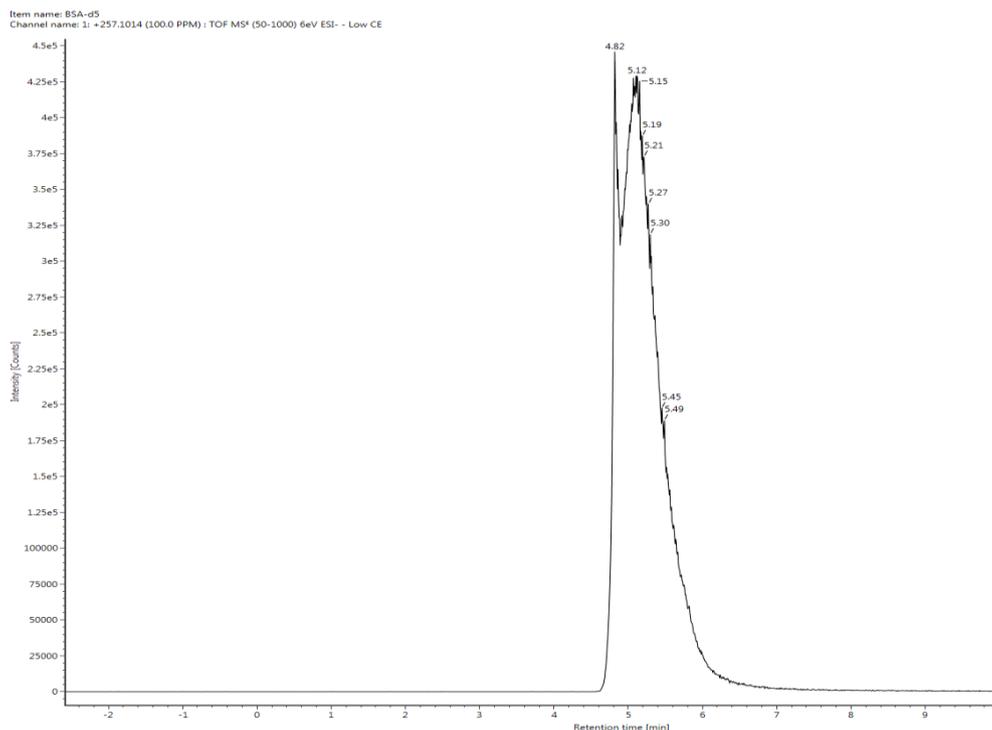


Figure 48 : Chromatogramme de l'acide S-benzyl mercapturique – d5 (étalon interne)

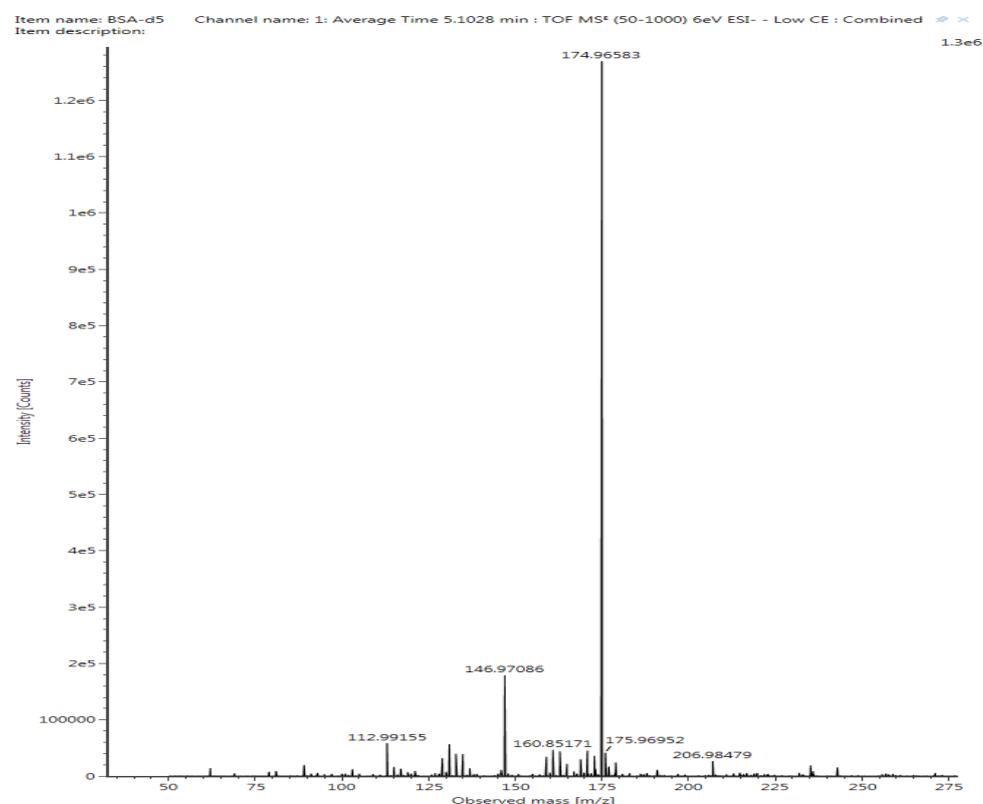


Figure 49 : Spectre de masse de l'acide S-benzyl mercapturique – d5 (étalon interne)

CHAPITRE III. Optimisation et validation du dosage du plomb**III.1. Optimisation analytique**

La minéralisation du sang (0,2 ml) et des urines (0,2 ml) est opérée, à l'étuve, à 60°, en présence d'acide nitrique (0,4 ml). Le minéralisât est complété à 5ml, avec de l'eau distillée (Figures 50, 51).

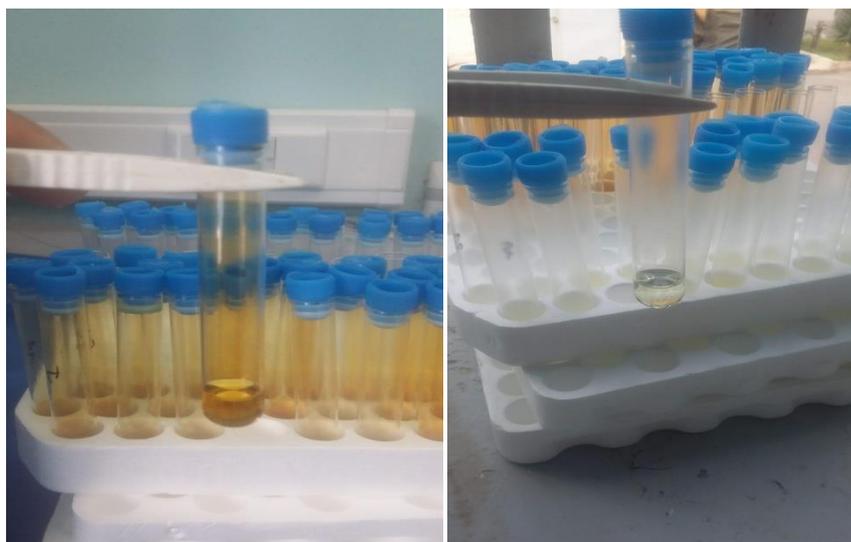


Figure 50 : Dosage du plomb par SAA-ET. Minéralisât de sang (à gauche) et d'urine (à droite).



Figure 51 : Dosage du plomb par SAA-ET. Minéralisât de sang et d'urine dilués

III.1.1. Optimisation du programme thermique

III.1.1.1. Optimisation de la température d'atomisation

L'analyse d'un élément chimique en absorption atomique, nécessite de déterminer, principalement, deux températures critiques : la température de pyrolyse et la température d'atomisation.

L'étape de pyrolyse a pour but d'éliminer toute la matière organique qui serait présente dans le milieu, quant à l'atomisation, elle va permettre d'atomiser l'élément à analyser.

Dans un premier temps, nous avons lancé un programme permettant de déterminer la température optimale d'atomisation en faisant varier cette température de 1200 °C à 1800 °C, par palier de 100°C. On a mesuré, parallèlement, la variation de l'absorbance d'un étalon de plomb à 20 µg/l ; la température de pyrolyse étant fixée à 800 °C. Le volume d'injection de l'échantillon était de 20 µl (Tableau 55 ; figure 52).

Tableau 55 : Variation de l'absorbance d'une solution étalon de plomb à 20 µg/l, selon la température d'atomisation.

Température d'atomisation (°C)	Absorbance (µV x s)*
1200°C	0,0674
1300°C	0,0741
1400°C	0,0717
1500°C	0,0742
1600°C	0,0815
1700°C	0,0791
1800°C	0,0827

(µV x s) * : microvolt x seconde

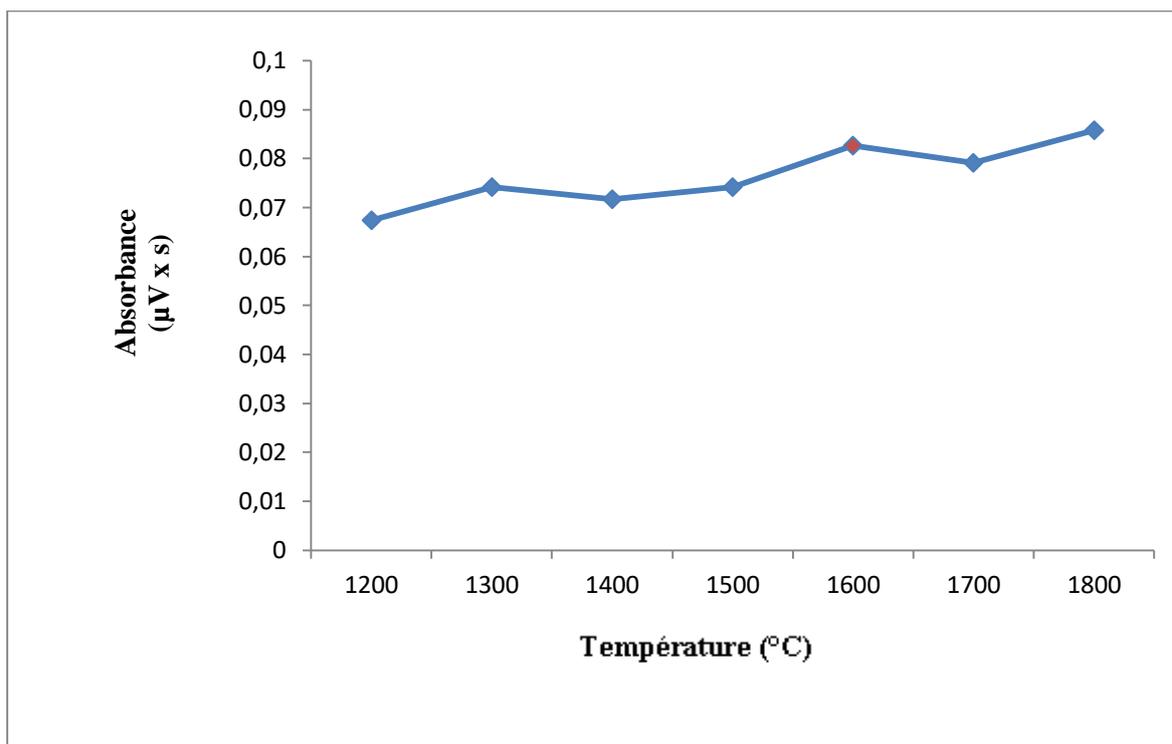


Figure 52 : Dosage du plomb par SAA-ET. Courbe d'optimisation de la température d'atomisation.

On observe que le maximum d'absorption est situé à $1600^{\circ}C$ et à $1800^{\circ}C$. Toutefois, pour éviter de solliciter le four et l'utilisateur trop rapidement, aux fortes températures, nous avons retenu la température de $1600^{\circ}C$.

III.1.1.2. Optimisation de la température de pyrolyse

La température d'atomisation fixée à $1600^{\circ}C$, nous avons fait varier la température de pyrolyse de $650^{\circ}C$ à $950^{\circ}C$, par palier de $50^{\circ}C$. L'analyse a porté sur l'échantillon, précédemment décrit (Tableau 56 ; figure 53).

Tableau 56 : Variation de l'absorbance d'une solution étalon de plomb à 20 µg/l, selon la température de pyrolyse

Température de pyrolyse (°C)	Absorbance (µV x s)
650°C	0,0678
700°C	0,0695
750°C	0,0754
800°C	0,0820
850°C	0,0867
900°C	0,0732
950°C	0,0701

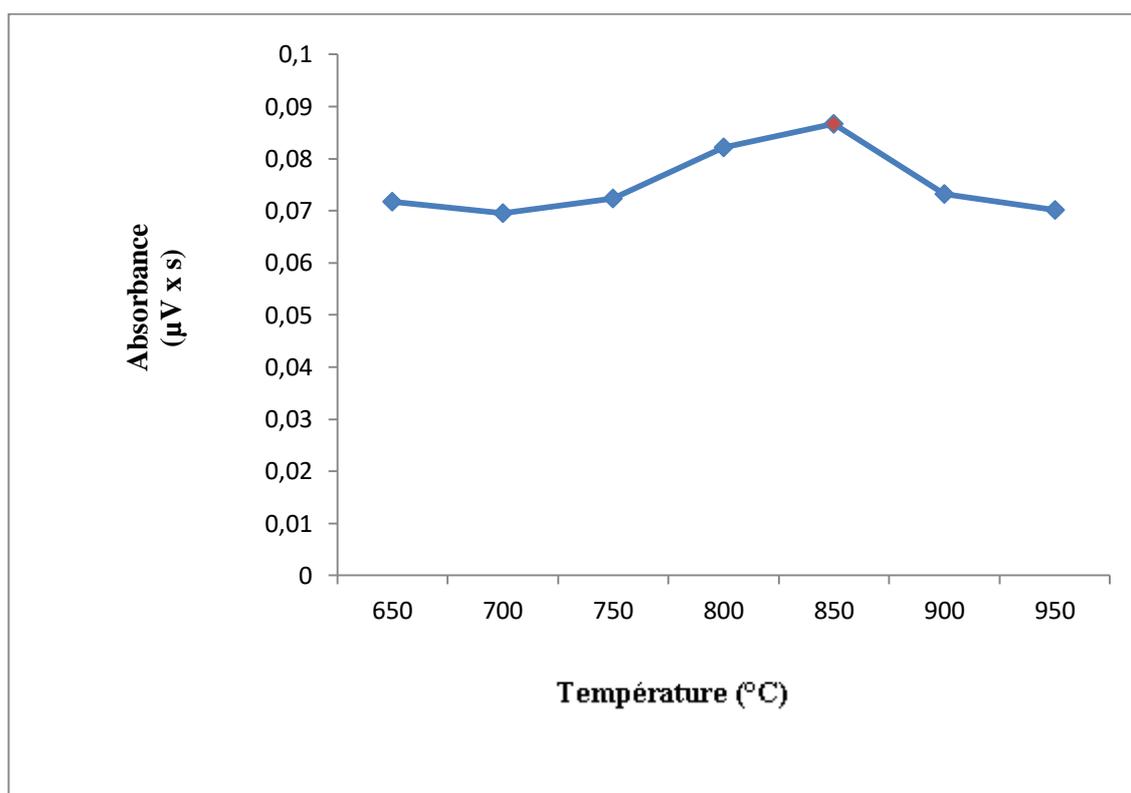


Figure 53 : Dosage du plomb par SAA-ET. Courbe d'optimisation de la température de pyrolyse.

On observe que le maximum d'absorption est situé à 850°C, nous l'avons, de ce fait, retenu comme température de pyrolyse.

III.1.1.3. Programme thermique retenu (Tableau 57)**Tableau 57** : Dosage du plomb sanguin et urinaire par SAA-ET. Programme thermique

Etape	Température °C	Durée (secondes)	Débit de gaz (ml/mn)	Gaz	Lecture
1	110	30	250	Argon	Non
2	130	30	250	Argon	Non
3	850	20	250	Argon	Non
4	1600	5	0	Argon	Oui
5	2450	3	250	Argon	Non

III.1.2. Récapitulatif des conditions opératoires (Tableau 58)**Tableau 58** : Dosage du plomb sanguin et urinaire par SAA-ET.
Conditions opératoires

Longueur d'onde (nm)	283,31
Fente (nm)	0,7
Mode de la lampe	Lampe à cathode creuse
Débit du gaz vecteur (argon) ml/mn	250
Volume du modificateur de matrice (µl)	5
Solution de $\text{NH}_4 \text{H}_2 \text{PO}_4$ / $\text{Mg} (\text{NO}_3)_2$	
Volume injecté (µl)	20

III.2. Validation analytique

III.2.1. Choix des matrices biologiques

Six échantillons de sang et six échantillons d'urine, prélevés chez des sujets sains, non professionnellement exposés, ont été analysés. Les absorbances obtenues ont été comparées à celles de l'eau distillée ayant subi le même traitement. L'objectif de cette démarche était de sélectionner des matrices biologiques destinées à la préparation des standards (Tableaux 59, 60).

Tableau 59 : Dosage du plomb urinaire. Absorbances des blancs matrices. (Matrice - urine).

Matrice	Blanc (eau distillée)	urines Lot N°1	urines Lot N°2	urines Lot N°3	urines Lot N°4	urines Lot N°5	urines Lot N°6
Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$)	0,0002	0,0001	0,0002	0,0009	-0,0001	0,0012	0,0003

Quatre des six échantillons, présentaient des absorbances proches de celle du blanc-eau (N° 1, 2, 4 et 6). Ces échantillons pourraient constituer une matrice urinaire pour les besoins de la validation.

La meilleure solution reste l'utilisation d'une urine reconstituée ; un contrôle demeure, toujours, d'exigence pour s'assurer qu'elle n'a pas fait l'objet de contamination.

Tableau 60 : Dosage du plomb sanguin. Absorbances des blancs matrices. (Matrice - sang).

Matrice	Blanc (eau distillée)	Sang Lot N°1	Sang Lot N° 2	Sang Lot N°3	Sang Lot N° 4	Sang Lot N°5	Sang Lot N°6
Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$)	0,0001	0,0032	0,0031	0,0017	0,0024	0,002	0,0009

La présence attendue du plomb sanguin est attribuée à l'exposition non professionnelle. Nous avons, dans ces conditions, retenu comme matrice – sang, le sang de contrôle employé dans l'analyse de la numération et formule sanguine, fourni par NIHON KOHDEN (MEK-3DN). L'absorbance de ce contrôle était de 0,0002, proche de celle du blanc (eau distillée).

III.2.2. Identification de la fonction de réponse

La fonction de réponse a été déterminée par l'analyse de 6 échantillons de sang et de 6 échantillons d'urine (matrices sélectionnées) chargés. Les intervalles de dosage, pour chacune des matrices (sang et urines), ont été choisis de telle sorte qu'ils comprennent les valeurs limites biologiques d'exposition, données par les organismes internationaux de référence.

La valeur limite du plomb sanguin est de 180 µg/l (ANSES, 2019), ce qui correspond à 7,2 µg/l, compte tenu de la dilution de 1/25, opérée dans notre technique. Celle du plomb urinaire est de 200 µg/l d'urine (INRS, 2020), ce qui correspond à 8 µg/l. Nous avons retenu, comme points de concentration de plomb, les valeurs de 4 µg/l, 6 µg/l, 8 µg/l, 10 µg/l, 12 µg/l et 14 µg/l, pour les deux matrices (Tableaux 61, 62 ; figures 54, 55).

Tableau 61 : Identification de la fonction de réponse du plomb sanguin

Concentration Plomb (µg/l) X_i	Absorbance ($\mu V \times s$) Y_i	Concentration calculée (µg/l) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4	0,0156	4.07	101,75	$\pm 20 \%$
6	0,0223	5.80	96,66	$\pm 15 \%$
8	0,0309	8.02	100,25	
10	0,0371	9.62	96,2	
12	0,0472	12.23	101,91	
14	0,0538	13.94	99,57	

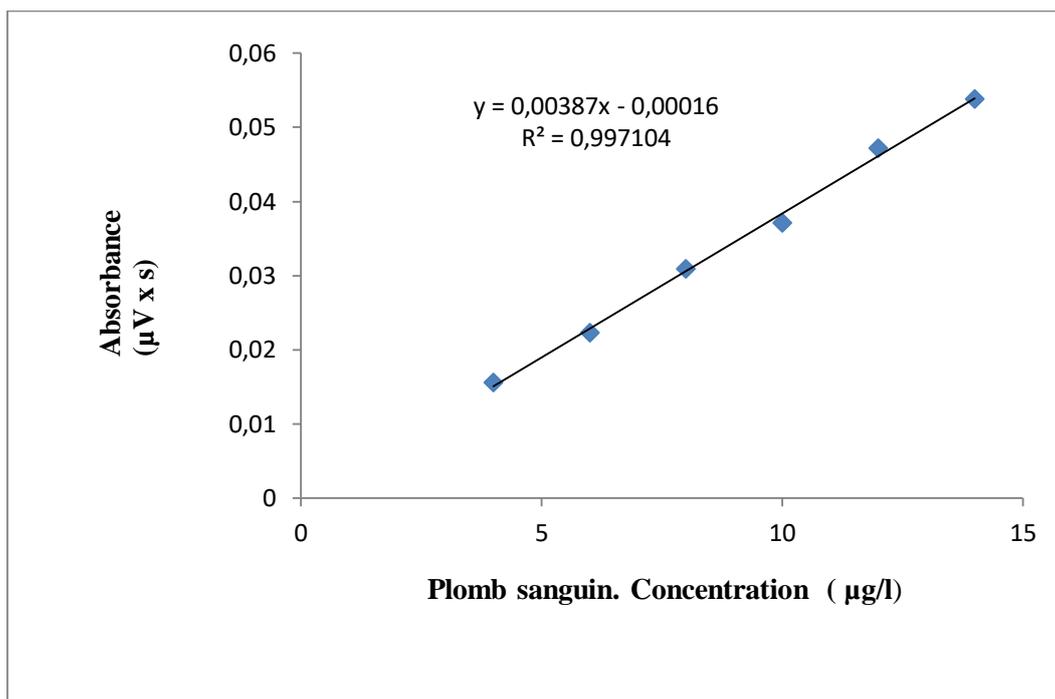


Figure 54 : Identification de la fonction de réponse du plomb sanguin

Tableau 62 : Identification de la fonction de réponse du plomb urinaire

Concentration Plomb (µg/l) X_i	Absorbance (µV x s) Y_i	Concentration calculée (µg/l) $X_{i, cal}$	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4	0,016	4.18	104,5	±20%
6	0,0228	5.90	98,33	±15%
8	0,0317	8.14	101,75	
10	0,0385	9.85	98,5	
12	0,0482	12.29	102,41	
14	0,0551	14.03	100,21	

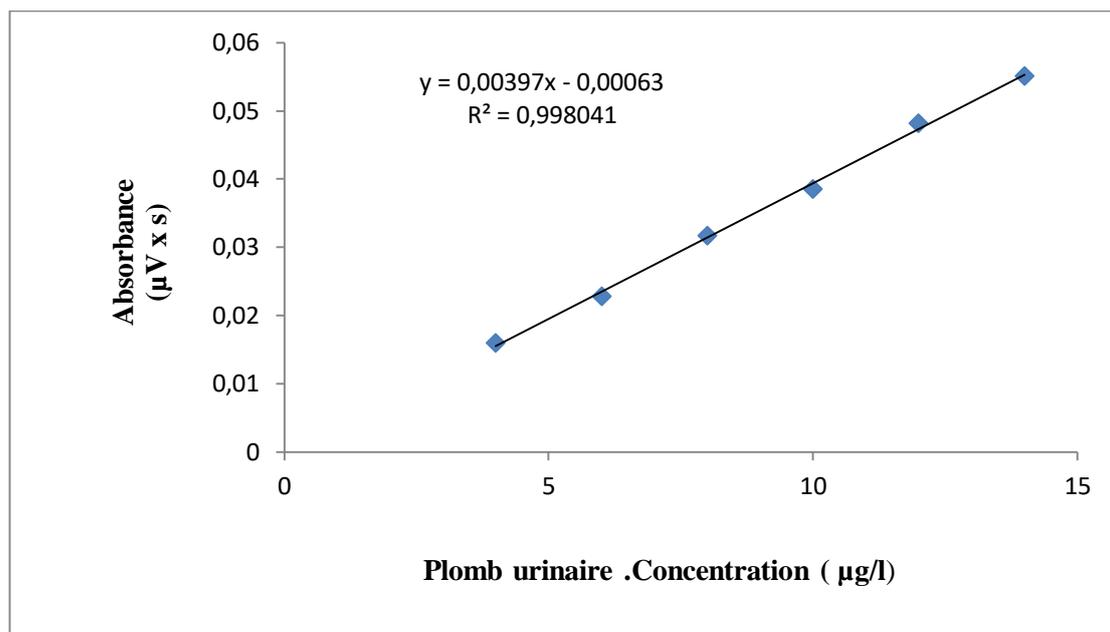


Figure 55 : Identification de la fonction de réponse du plomb urinaire

La fonction de réponse linéaire a été vérifiée pour le dosage du plomb dans les deux matrices.

III.2.3. Limite de quantification

Des solutions de plomb, aux concentrations de 1, 2, 3 et 4 µg/l, ont été préparées à partir du sang et des urines (blancs matrice). Les mesures ont été opérées, trois fois, pour chaque concentration (Tableau 63).

Tableau 63 : Dosage du plomb sanguin et urinaire. Estimation de la limite de quantification

Plomb urinaire					Plomb sanguin				
Concentration Introduite Plomb (µg/l)	Concentration mesurée			Biais relatif (%)	Concentration Introduite Plomb (µg/l)	Concentration mesurée			Biais relatif (%)
	1	2	3			1	2	3	
1	0,68	0,51	0,81	-34	1	0,94	0,68	0,53	29
2	1,49	1,21	1,87	-24	2	1,76	1,30	1,27	28
3	2,32	1,86	2,55	-25,33	3	2,09	2,38	1,85	-29,66
4	4,27	4,11	4,49	7,25	4	4,31	4,35	4,61	10,5

Selon l'Agence Européenne des médicaments (European Medicines Agency) « EMA » (2012), la plus basse concentration de la courbe d'étalonnage peut être acceptée comme limite de quantification si les conditions suivantes sont réunies :

- Le signal de l'analyse, à la limite de quantification inférieure, doit être, au minimum, égal à cinq fois le signal du blanc ($S/N \geq 5$).
- La justesse, en terme de biais relatif et la fidélité devraient être de $\pm 20\%$.

Les conditions suscitées sont remplies pour la concentration de **4 $\mu\text{g/l}$** , retenue comme limite de quantification attribuée à notre technique de dosage du plomb total sanguin et urinaire.

III.2.4. Limite de détection

La limite de détection est définie par la plus faible concentration détectée par la technique de dosage, Nous avons testé, à cet effet, de faibles concentrations de plomb : 0,2, 0,4, 0,6 et 0,8 $\mu\text{g/l}$ (Tableau 64).

Tableau 64 : Dosage du plomb sanguin et urinaire. Estimation de la limite de détection

Plomb urinaire		Plomb sanguin	
Concentration Plomb ($\mu\text{g/l}$)	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$)	Concentration Plomb ($\mu\text{g/l}$)	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$)
Blanc	0,0003	Blanc	0,0001
0,2	-0,0002	0,2	0,0001
0,4	0,0007	0,4	0,0008
0,6	0,0009	0,6	0,0012
0,8	0,0016	0,8	0,0011

La limite de détection de notre technique pourrait être estimée à **0,4 $\mu\text{g/l}$** , compte tenu de la valeur significative de l'absorbance, à ce niveau. Nous retiendrons, toutefois, la valeur de **1 $\mu\text{g/l}$** , correspondant au tiers de la valeur de la limite de quantification.

III.2.5. Etude de l'effet matrice

L'étude de l'effet matrice a été menée sur le sang de contrôle et les quatre échantillons urinaires dont l'absorbance était inférieure à la limite de détection. Après minéralisation, les échantillons ont été chargés, à deux niveaux de concentration en plomb : 4 $\mu\text{g/l}$ et 10 $\mu\text{g/l}$. Les signaux d'absorbances ont été comparés à ceux de l'eau distillée chargée aux mêmes concentrations. On a calculé le facteur matrice pour chaque point : signal de la matrice chargée / signal de la solution aqueuse. Le coefficient de variation ne doit pas dépasser **15%** (EMA, 2012).

Les résultats des mesures sont présentés dans les tableaux 65 et 66.

Tableau 65 : Dosage du plomb. Etude de l'effet matrice- sang

Matrices		Eau distillée Chargée	(Sang contrôle)
Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$)	4 ($\mu\text{g/l}$)	0,0158	0,0162
	10 ($\mu\text{g/l}$)	0,0351	0,0348
Facteur Matrice Normalisé		4 ($\mu\text{g/l}$)	1,02
		10 ($\mu\text{g/l}$)	0,99
CV%		4 ($\mu\text{g/l}$)	0,99 %
		10 ($\mu\text{g/l}$)	0,50%

Les coefficients de variation sont, largement, inférieurs à 15%, dénotant l'absence d'effet matrice.

Tableau 66 : Dosage du plomb. Etude de l'effet matrice-urine

Matrice		Eau distillée chargée	Urines			
			Lot N°1	Lot N°2	Lot N°4	Lot N°6
Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$)	4 ($\mu\text{g/l}$)	0,0162	0,0164	0,0157	0,0165	0,0168
	10 ($\mu\text{g/l}$)	0,0337	0,0329	0,0341	0,0324	0,0347
Facteur Matrice Normalisé		4 ($\mu\text{g/l}$)	1,01	0,96	1,01	1,03
		10 ($\mu\text{g/l}$)	0,97	1,01	0,96	1,02
Cv %		4 ($\mu\text{g/l}$)	2,10 %			
		10 ($\mu\text{g/l}$)	2,15 %			

Les coefficients de variation sont, largement, inférieurs à 15%, dénotant l'absence d'effet matrice.

III.2.6. Linéarité, justesse et fidélité

Nous avons préparé des gammes d'**étalonnage** et des gammes de **validation**. Ces échantillons ont été obtenus en chargeant les urines et le sang, aux niveaux de concentration en plomb suivants :

- **Gamme d'étalonnage** : 4 µg/l, 6 µg/l, 8 µg/l, 10 µg/l, 12 µg/l et 14 µg/l.
- **Gamme de validation** : 4 µg/l, 7 µg/l, 9 µg/l et 11 µg/l.

La validation s'est déroulée sur **trois jours**, avec ces six standards d'étalonnage et ces trois niveaux de standards de validation (SV) ainsi qu'avec la limite de quantification (LQ).

Chaque standard de validation a été préparé et lu six fois, par jour ; Les préparations ont été faites à partir de la même solution durant les trois jours de validation.

Les standards d'étalonnage ont été préparés à partir d'une solution différente (Tableau 67).

Tableau 67 : Dosage du plomb sanguin et urinaire. Standards d'étalonnage et standards de validation

Standards d'étalonnage (µg/l)	
point 1	4
point 2	6
point 3	8
point 4	10
point 5	12
Point 6	14
Standards de validation (µg/l)	
Limite de quantification	4
SV 1	7
SV 2	9
SV 3	11

III.2.6.1. Courbes d'étalonnage et vérification de l'homogénéité des variances

Le biais relatif concernant les concentrations calculées (gamme) et les concentrations introduites, doit être de $\pm 15\%$. Un biais relatif de $\pm 20\%$ est toléré pour la limite de quantification inférieure (LQ). Les concentrations calculées doivent l'être sur la courbe d'étalonnage du jour même, et non pas sur la courbe moyenne des trois jours (EMA, 2012).

A. Dosage du plomb sanguin

Les tableaux 68, 69, 70 et les figures 56, 57, 58 représentent les courbes d'étalonnage des trois jours.

A.1. Courbes d'étalonnage

Tableau 68 : Courbe d'étalonnage du plomb sanguin, à J1

Concentration Plomb ($\mu\text{g/l}$) X_i	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$) Y_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) $X_{i, cal}$	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4	0,0159	4,14	103,5	$\pm 20\%$
6	0,0217	5,70	95	$\pm 15\%$
8	0,0302	7,99	99,87	
10	0,0391	10,38	103,8	
12	0,0451	11,99	99,91	
14	0,0526	14,01	100,07	

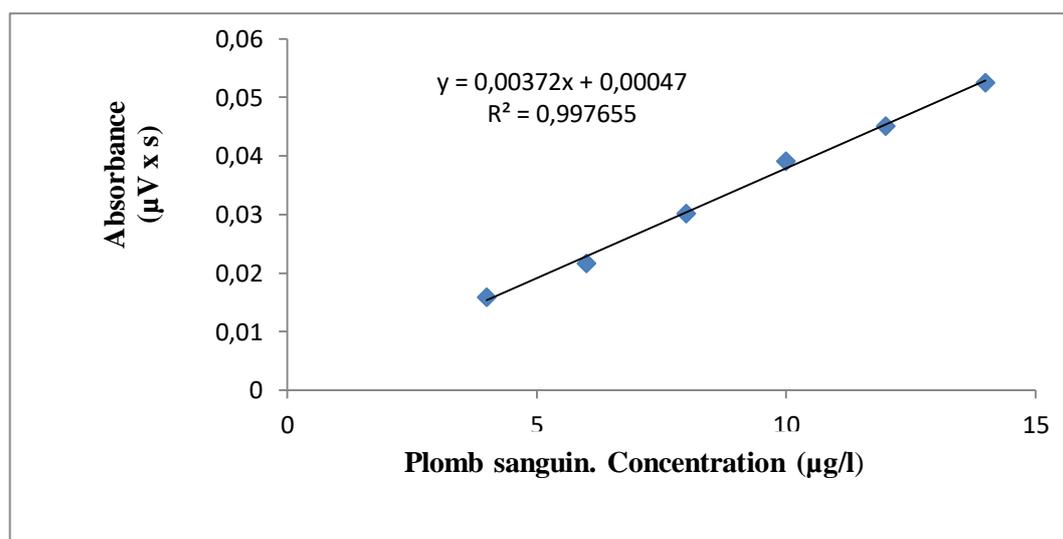


Figure 56 : Courbe d'étalonnage du plomb sanguin, à J1

Tableau 69 : Courbe d'étalonnage du plomb sanguin, à J2

Concentration Plomb ($\mu\text{g/l}$) X_i	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$) Y_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) $X_{i, cal}$	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4	0,0162	4,34	108,5	$\pm 20 \%$
6	0,0221	5,86	97,66	$\pm 15 \%$
8	0,0307	8,09	101,12	
10	0,0379	9,95	99,5	
12	0,0463	12,12	101	
14	0,0547	14,29	102,07	

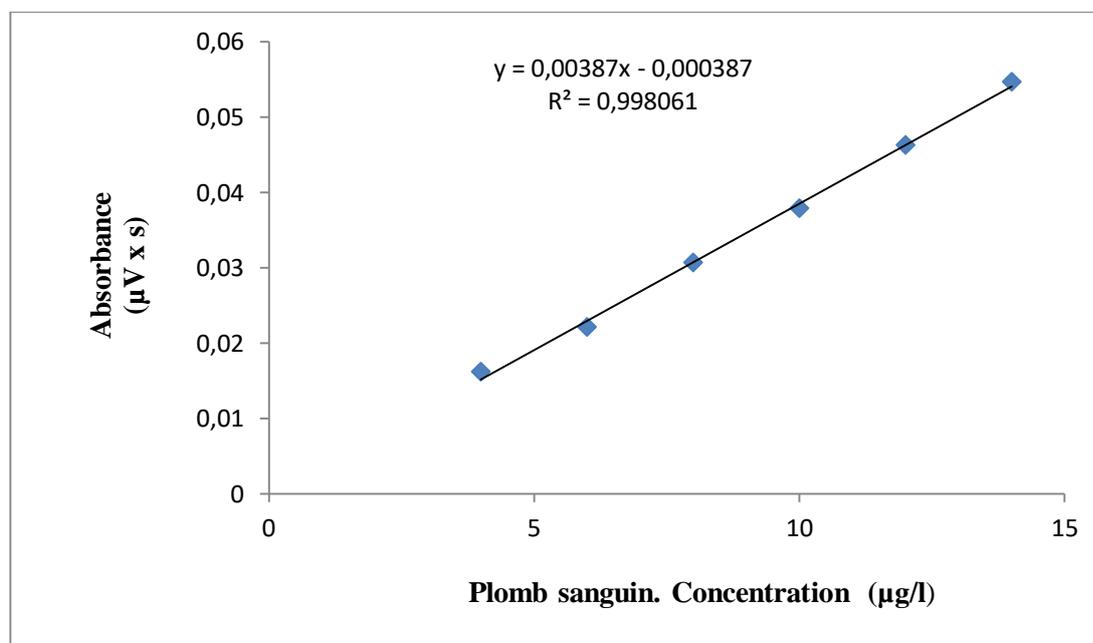
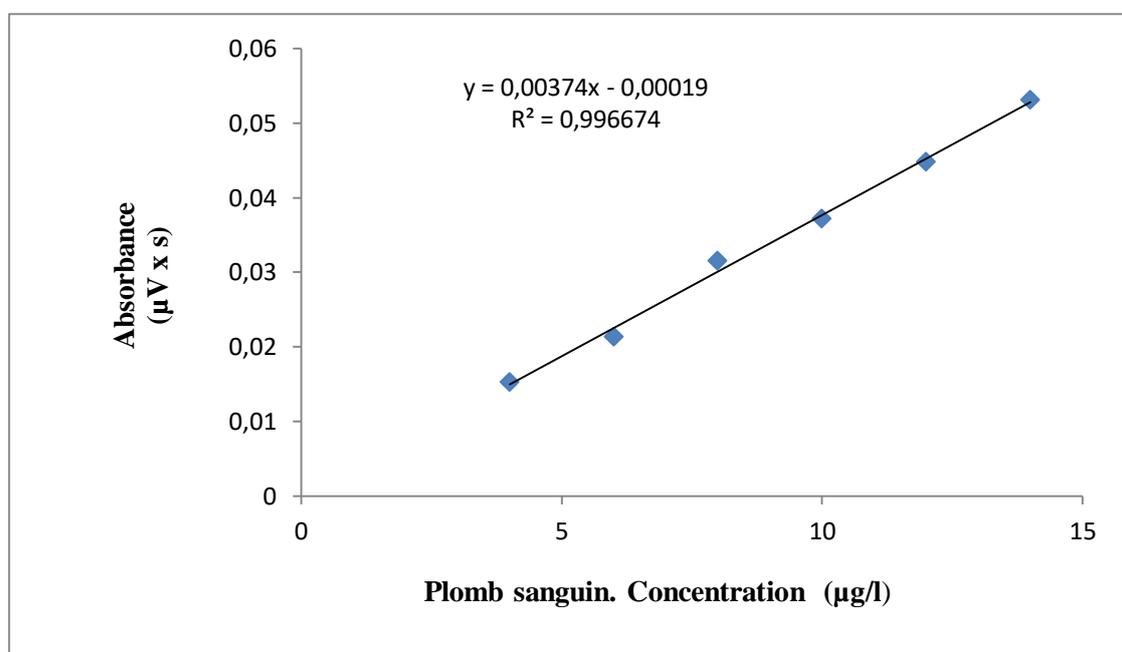
**Figure 57** : Courbe d'étalonnage du plomb sanguin, à J2

Tableau 70 : Courbe d'étalonnage du plomb sanguin, à J3

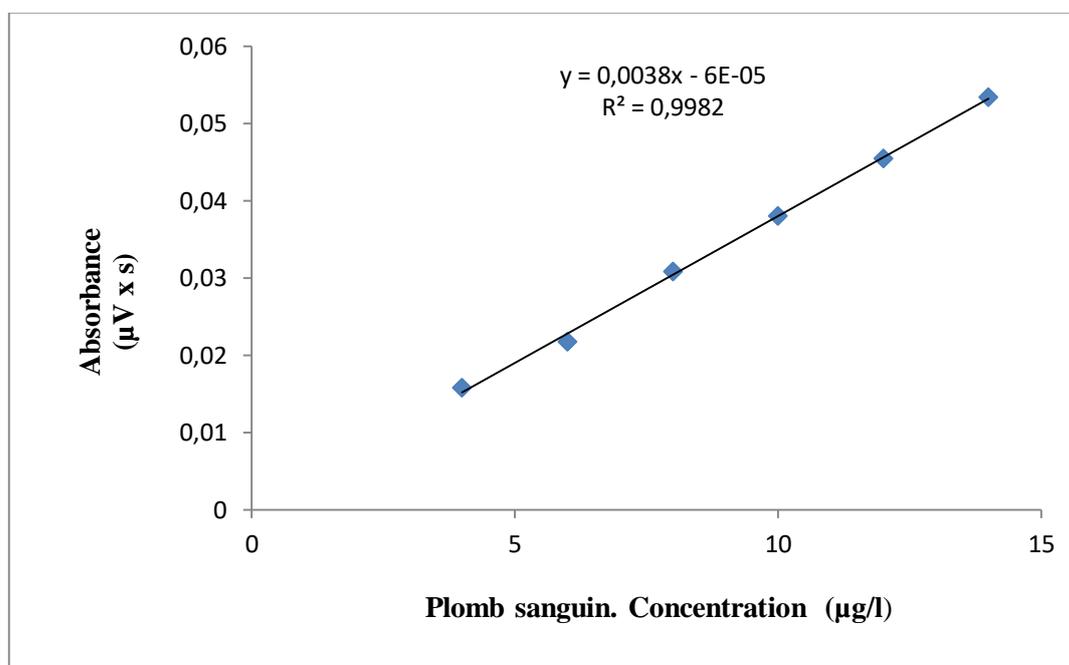
Concentration Plomb ($\mu\text{g/l}$) X_i	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$) Y_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) $X_{i, cal}$	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4	0,0153	4,14	103,5	$\pm 20 \%$
6	0,0214	5,77	96,16	$\pm 15 \%$
8	0,0316	8,5	106,25	
10	0,0372	9,99	99,9	
12	0,0448	12,02	100,16	
14	0,0531	14,24	101,71	

**Figure 58** : Courbe d'étalonnage du Plomb sanguin, à J3

Les standards d'étalonnage, des trois jours, ont répondu aux critères d'acceptation : biais relatif $\pm 15\%$, pour les points de la gamme et $\pm 20\%$, pour la limite de quantification (LQ).

Tableau 71 : Courbe d'étalonnage moyenne du plomb sanguin

Concentration Plomb ($\mu\text{g/l}$) X_i	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$) Y_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) $X_{i, cal}$	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4	0,0158	4,28	107	$\pm 20 \%$
6	0,0217	5,72	95,33	$\pm 15 \%$
8	0,0308	8,11	101,37	
10	0,038	10,01	100,1	
12	0,0454	11,96	99,66	
14	0,0534	14,06	100,42	

**Figure 59** : Courbe d'étalonnage moyenne du plomb sanguin

D'après le calcul de recouvrement, toutes les valeurs sont incluses dans le domaine d'acceptabilité, à savoir $\pm 20 \%$ pour le premier point de la gamme et $\pm 15 \%$ pour les autres points de la gamme.

A.2. Vérification de l'homogénéité des variances pour le plomb sanguin (Tableau 72)**Tableau 72** : Vérification de l'homogénéité des variances pour le plomb sanguin

Niveau ($\mu\text{g/l}$)	4	6	8	10	12	14
Moyenne	0,0158	0,0217	0,0308	0,0380	0,0454	0,0534
Variance (s^2)	$1,37 \times 10^{-7}$	$8,17 \times 10^{-7}$	$3,302 \times 10^{-7}$	$6,07 \times 10^{-7}$	$4,232 \times 10^{-7}$	$8,016 \times 10^{-7}$
Variance max (s^2 max) : $8,17 \times 10^{-7}$				C calculé : 0,262		
Somme des variances : $31,128 \times 10^{-7}$				C tabulé : 0,877		
Risque α : 5 %						

Le C calculé étant inférieur au C tabulé, les variances sont dites homogènes, au risque d'erreur $\alpha = 5\%$.

A.3. Linéarité

Les concentrations calculées de plomb sanguin, rapportées aux concentrations introduites, sont rapportées au tableau 73 et à la figure 60.

Tableau 73 : Plomb sanguin. Etude de la linéarité

Concentration introduite ($\mu\text{g/l}$) X_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal
4	4,28
6	5,72
8	8,11
10	10,01
12	11,96
14	14,06

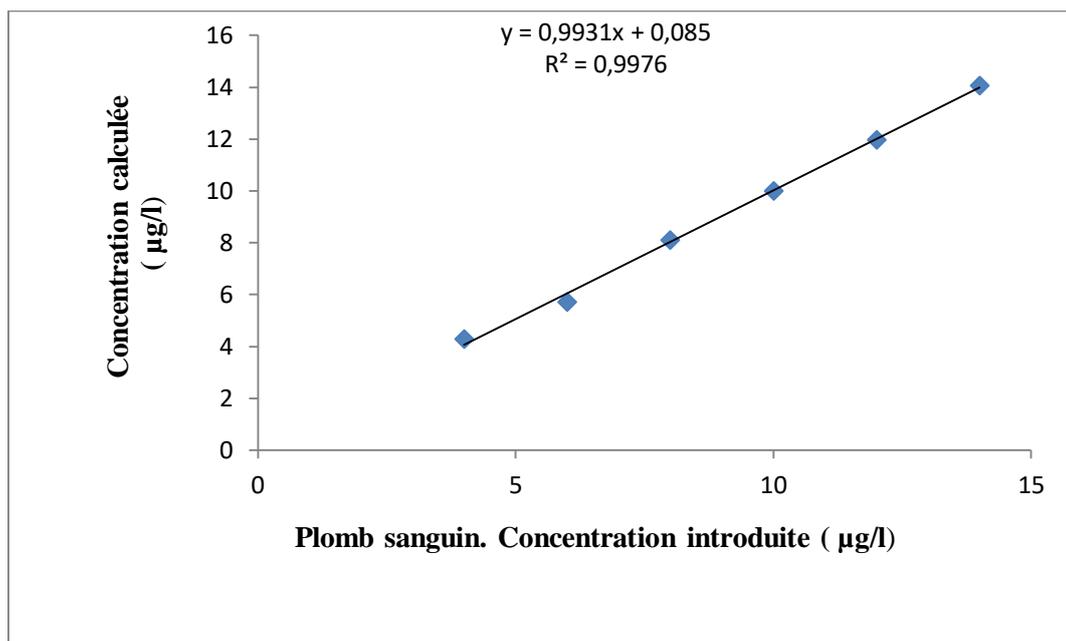


Figure 60 : Plomb sanguin. Etude de la linéarité.

La courbe est linéaire avec un coefficient de corrélation R, supérieur à 0.99.

B. Dosage du plomb urinaire

Les tableaux 74, 75, 76 et figures 61, 62, 63 présentent les courbes d'étalonnage des trois jours de manipulation.

B.1. Courbes d'étalonnage

Tableau 74 : Courbe d'étalonnage du plomb urinaire, à J1

Concentration Plomb (µg/l) X_i	Absorbance (µV x s) Y_i	Concentration calculée (µg/l) $X_{i, cal}$	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4	0,0151	4,01	100,25	±20 %
6	0,0245	6,40	106,66	± 15 %
8	0,0315	8,17	102,12	
10	0,0384	9,92	99,2	
12	0,0467	12,03	100,25	
14	0,0562	14,44	103,14	

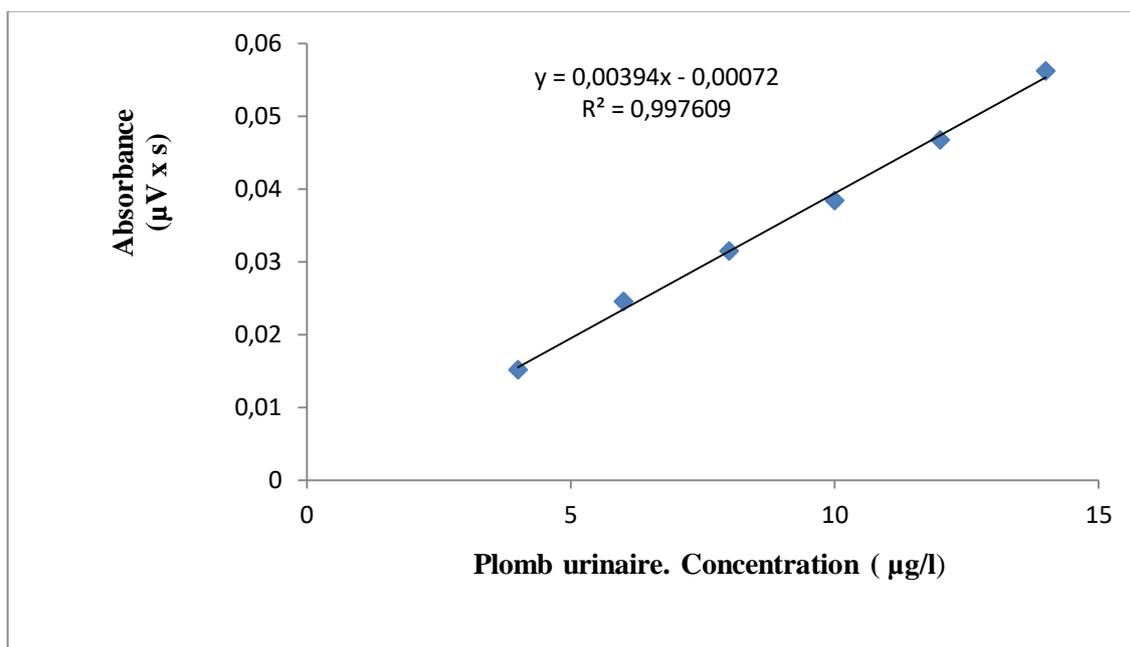


Figure 61 : Courbe d'étalonnage du plomb urinaire, à J1.

Tableau 75 : Courbe d'étalonnage du plomb urinaire, à J2

Concentration Plomb ($\mu\text{g/l}$) X_i	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$) Y_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) $X_{i, cal}$	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4	0,0163	4,26	106,5	$\pm 20 \%$
6	0,0237	6,13	102,16	$\pm 15 \%$
8	0,0312	8,02	100,25	
10	0,0376	9,64	96,4	
12	0,0471	12,04	100,33	
14	0,0574	14,64	104,57	

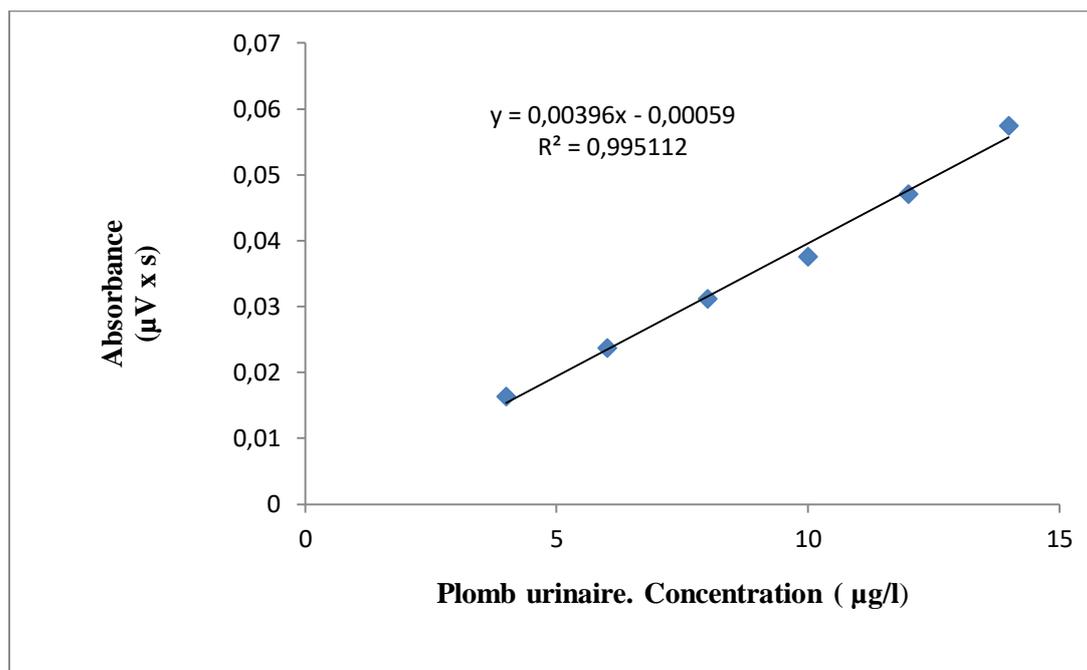


Figure 62 : Courbe d'étalonnage du plomb urinaire, à J2.

Tableau 76 : Courbe d'étalonnage du plomb urinaire, à J3

Concentration Plomb ($\mu\text{g/l}$) X_i	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$) Y_i	Concentration calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4	0,0159	4,20	105	$\pm 20 \%$
6	0,0227	5,98	99,66	$\pm 15 \%$
8	0,0304	8,01	100,12	
10	0,0385	10,13	101,3	
12	0,0459	12,07	100,58	
14	0,0547	14,38	102,71	

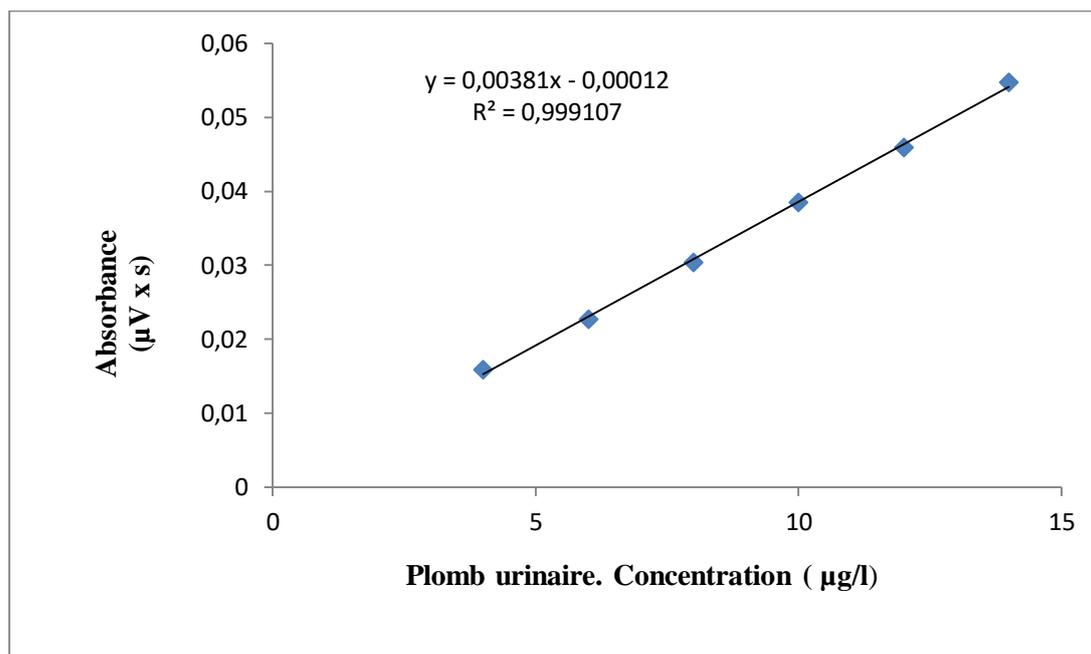


Figure 63 : Courbe d'étalonnage du plomb urinaire, à J3.

Les standards d'étalonnage des trois jours ont répondu aux critères d'acceptation (biais relatif $\pm 15\%$, pour les points de la gamme et $\pm 20\%$, pour la limite de quantification (LQ)).

Tableau 77 : Courbe d'étalonnage moyenne du plomb urinaire

Concentration Plomb (μg/l) X_i	Absorbance (μV x s) Y_i	Concentration calculée (μg/l) $X_{i, cal}$	Recouvrement (%)	Limite d'acceptation (%)
4	0,0157	4,07	101,75	$\pm 20\%$
6	0,0236	6,05	100,83	$\pm 15\%$
8	0,031	7,9	98,75	
10	0,0381	9,67	96,7	
12	0,0465	11,77	98,08	
14	0,0561	14,17	101,21	

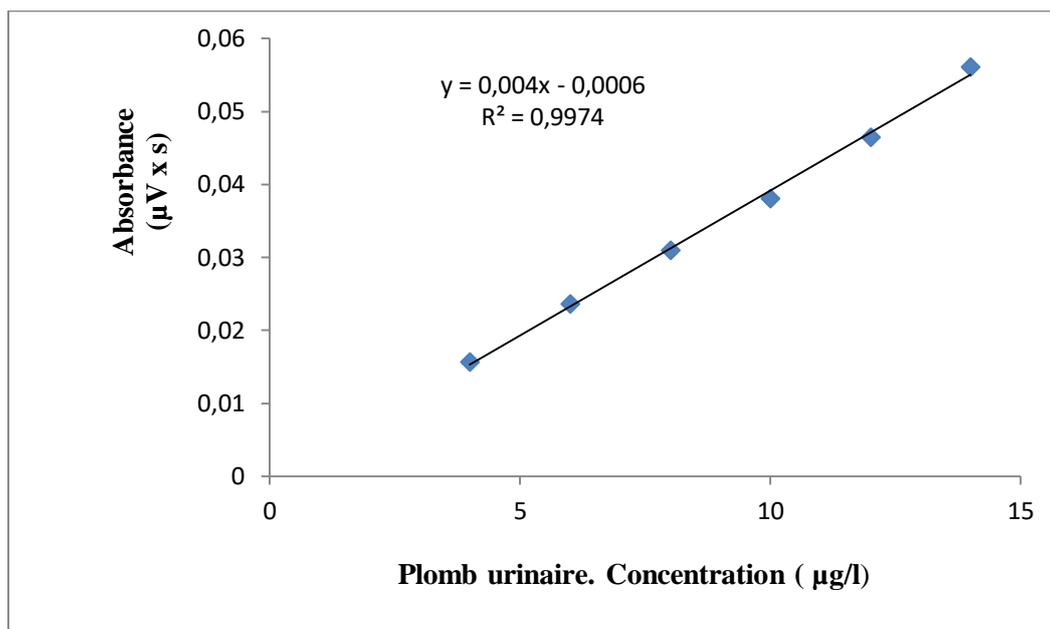


Tableau 64 : Courbe d'étalonnage moyenne du plomb urinaire

Toutes les valeurs relatives au recouvrement, sont incluses dans le domaine d'acceptabilité, à savoir +/- 20 %, pour le premier point de la gamme et +/- 15 %, pour les autres points.

B.2. Vérification de l'homogénéité des variances pour le plomb urinaire (Tableau 78).

Tableau 78 : Vérification de l'homogénéité des variances pour le plomb urinaire

Niveau (µg/l)	4	6	8	10	12	14
Moyenne	0,0157	0,0236	0,0310	0,0381	0,0465	0,0561
Variance (s²)	2,486 x 10 ⁻⁷	5,420 x 10 ⁻⁷	2,153 x 10 ⁻⁷	1,621 x 10 ⁻⁷	2,486x 10 ⁻⁷	1,22x 10 ⁻⁶
Variance max (s² max) :	1,22 x 10⁻⁶				C calculé : 0,462	
Somme des variances :	2,636 x 10⁻⁶				C tabulé : 0,877	
Risque α : 5 %						

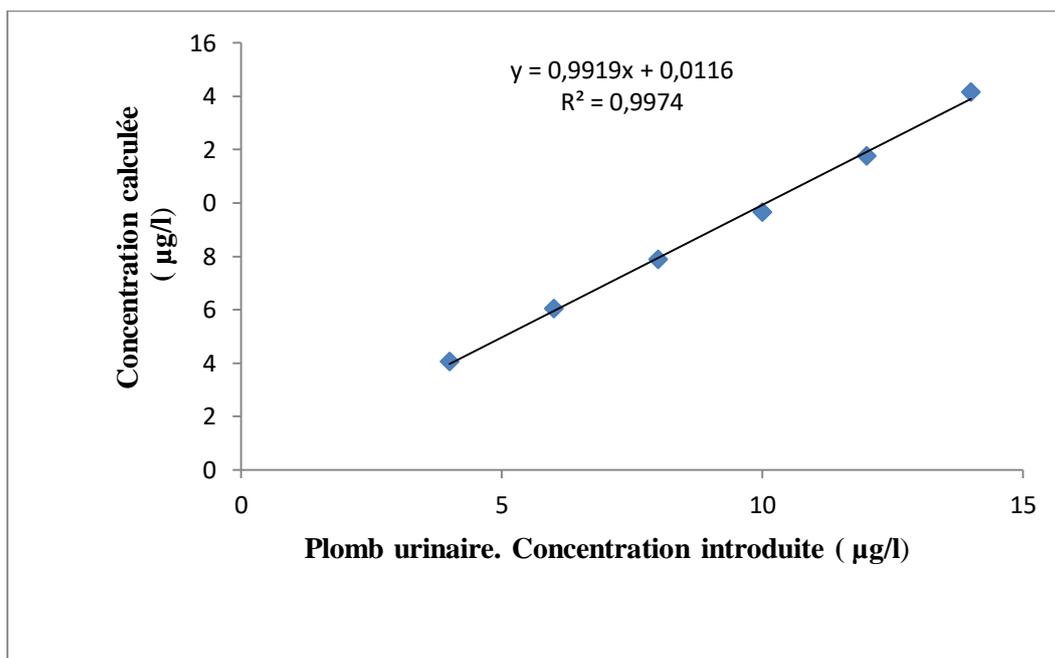
La valeur de C calculé, étant inférieure à celle du C tabulé, les variances relatives au plomb urinaire, sont dites homogènes, au risque d'erreur α = 5%.

B.3. Linéarité

(Tableau 79 ; figure 65)

Tableau 79 : Plomb urinaire. Etude de la linéarité.

Concentration introduite (µg/l) X_i	Concentration calculée (µg/l) $X_{i, cal}$
4	4,07
6	6,05
8	7,9
10	9,67
12	11,77
14	14,17

**Figure 65** : Plomb urinaire. Etude de la linéarité.

La courbe est linéaire avec un coefficient de corrélation R, supérieur à 0.99.

III.2.6.2. Justesse

La justesse, en termes de biais relatif, ne devrait pas excéder 15%, sauf pour la limite de quantification, avec 20%

A. Justesse intra- série (tableaux 83, 84).

Tableau 80 : Plomb sanguin. Réponses et concentrations calculées des standards de validation. J1, J2 et J3.

Jours	J1		J2		J2	
	Absorbance ($\mu V \times s$) Y_i	Concentration Calculée ($\mu g/l$) X_i, cal	Absorbance ($\mu V \times s$) Y_i	Concentration Calculée ($\mu g/l$) X_i, cal	Absorbance ($\mu V \times s$) Y_i	Concentration Calculée ($\mu g/l$) X_i, cal
SV ($\mu g/l$) X_i						
LQI 4 $\mu g/l$	0,0158	4,12	0,0144	3,87	0,0147	3,98
	0,0145	3,77	0,0159	4,22	0,0151	4,08
	0,0142	3,69	0,0142	3,82	0,0154	4,16
	0,0158	4,12	0,0151	4,05	0,0148	4,01
	0,0153	3,98	0,0148	3,98	0,0165	4,46
	0,0141	3,66	0,014	3,77	0,0161	4,35
SV1 5 $\mu g/l$	0,0211	5,54	0,0185	4,93	0,0194	5,23
	0,0204	5,35	0,0196	5,22	0,0178	4,81
	0,0193	5,06	0,0193	5,14	0,0182	4,91
	0,021	5,51	0,0181	4,83	0,0185	4,99
	0,0212	5,57	0,0201	5,35	0,0197	5,31
	0,0209	5,49	0,0184	4,91	0,0181	4,89
SV2 7 $\mu g/l$	0,0287	7,58	0,0258	6,82	0,0265	7,13
	0,0271	7,15	0,0267	7,05	0,0271	7,29
	0,0263	6,94	0,0250	6,61	0,0266	7,16
	0,0265	6,99	0,0261	6,90	0,0282	7,59
	0,0282	7,45	0,0268	7,08	0,0277	7,45
	0,0274	7,23	0,0282	7,44	0,0269	7,24
SV3 9 $\mu g/l$	0,035	9,28	0,0364	9,56	0,0361	9,70
	0,0342	9,06	0,0372	9,77	0,0356	9,56
	0,0363	9,63	0,0371	9,74	0,0367	9,86
	0,0357	9,47	0,0357	9,38	0,0346	9,30
	0,0345	9,14	0,0368	9,66	0,0352	9,46
	0,0352	9,33	0,0352	9,25	0,0364	9,78
Pente	a1 = 0,00372		a2 = 0,00387		a3 = 0,00374	
Ordonnée à l'origine	b1 = 0,00047		b2 = -0,00061		b3 = -0,00019	

Tableau 81 : Plomb urinaire. Réponses et concentrations calculées des standards de validation. J1, J2 et J3.

Jours	J1		J2		J2	
	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$) Y_i	Concentration Calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$) Y_i	Concentration Calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal	Absorbance ($\mu\text{V} \times \text{s}$) Y_i	Concentration Calculée ($\mu\text{g/l}$) X_i, cal
SV ($\mu\text{g/l}$) X_i						
LQI 4 $\mu\text{g/l}$	0,0159	4,21	0,0152	3,98	0,0153	4,04
	0,0165	4,37	0,0149	3,91	0,0149	4,06
	0,0146	3,88	0,0158	4,13	0,0144	3,81
	0,0158	4,19	0,0154	4,03	0,0151	3,99
	0,0163	4,31	0,0162	4,23	0,0157	4,15
	0,0161	4,26	0,0153	4,01	0,0147	3,88
SV1 5 $\mu\text{g/l}$	0,0183	4,82	0,0195	5,07	0,0191	5,03
	0,0177	4,67	0,0186	4,84	0,0195	5,14
	0,0191	5,03	0,0189	4,92	0,0207	5,46
	0,0174	4,59	0,019	4,94	0,0185	4,88
	0,0163	4,31	0,0175	4,56	0,0192	5,07
	0,0165	4,37	0,0192	4,99	0,0181	4,78
SV2 7 $\mu\text{g/l}$	0,0297	7,72	0,0284	7,32	0,0290	7,64
	0,0286	7,44	0,0289	7,44	0,0295	7,77
	0,0271	7,06	0,0292	7,52	0,0281	7,40
	0,0291	7,56	0,0276	7,11	0,0287	7,56
	0,0288	7,49	0,0285	7,34	0,0291	7,66
	0,0296	7,69	0,0294	7,57	0,0276	7,27
SV3 9 $\mu\text{g/l}$	0,0381	9,85	0,0366	9,39	0,0364	9,58
	0,0375	9,70	0,0371	9,51	0,0355	9,34
	0,0373	9,64	0,0369	9,46	0,0351	9,24
	0,0367	9,49	0,0372	9,54	0,0368	9,69
	0,0371	9,59	0,0370	9,49	0,0342	9,01
	0,0365	9,44	0,0356	9,13	0,0353	9,29
Pente	a1 = 0,00394		a2 = 0,00396		a3 = 0,00381	
Ordonnée à l'origine	b1 = -0,00072		b2 = -0,00059		b3 = -0,00012	

Tableau 82 : Plomb sanguin. Valeurs des biais relatifs des standards de validation. J1, J2 et J3

SV ($\mu\text{g/l}$)	4 LQ	5	7	9	
J1 1ère série	- 2,75	8,4	3,19	3,53	Valeur du biais relatif (B %)
J2 2ème série	-1,20	1,26	-0,23	6,22	
J3 3ème série	4,33	0,46	4,42	6,77	
Limite d'acceptation	< 20 %	< 15 %			

Tableau 83 : Plomb urinaire. Valeurs des biais relatifs des standards de validation. J1, J2 et J3

SV ($\mu\text{g/l}$)	4 LQ	5	7	9	
J1 1ère série	5,08	-7,36	7,04	7,14	Valeur du biais relatif (B %)
J2 2ème série	1,20	-2,26	5,47	4,66	
J3 3ème série	-0,29	1,2	7,85	3,98	
Limite d'acceptation	< 20 %	< 15 %			

Les valeurs de la justesse (plomb sanguin et urinaire) sont dans les limites d'acceptation.

B. Justesse inter- séries (Tableau 84).

Tableau 84 : Plomb sanguin et urinaire. Valeurs des biais relatifs des standards de validation. J1, J2 et J3

Plomb sanguin				
SV ($\mu\text{g/l}$)	4	5	7	9
Biais relatif (B%)_i	0,12	3,37	2,46	5,50
Plomb urinaire				
SV ($\mu\text{g/l}$)	4	5	7	9
Biais relatif (B%)_i	1,99	-2,80	6,78	5,26

La justesse inter-séries est vérifiée, en conformité avec les limites d'acceptation de l'EMA.

III.2.6.3. Fidélité – précision (tableau)

Les valeurs des coefficients de variation (CV) de répétabilité et de fidélité intermédiaire ne doivent pas excéder **15%** pour les standards de validation (SV) et **20 %** pour la limite de quantification (LQ). (Tableau 85).

Tableau 85 : Dosage du plomb sanguin et urinaire. Coefficients de variation intra et inter-séries.

		Plomb sanguin			
SV (µg/l)		4	5	7	9
CV intra-série	J1	3,93	3,23	3,19	2,05
	J2	3,85	3,68	3,67	1,98
	J3	4,22	3,65	2,23	1,99
CV inter-séries		6,44	4,81	3,49	2,36
		Plomb urinaire			
SV (µg/l)		4	5	7	9
CV intra-série	J1	3,72	5,37	2,90	3,24
	J2	2,57	3,31	2,04	1,46
	J3	2,84	4,25	2,22	2,38
CV inter-séries		3,79	5,30	2,59	2,48

La fidélité est vérifiée pour les deux matrices.

III.2.7. Paramètres de validation de la technique de dosage du plomb sanguin et urinaire

(Tableau 86).

Tableau 86 : Paramètres de validation de la technique de dosage du plomb sanguin et urinaire

	Intervalle de dosage (µg/l)	Linéarité	LD (µg/l)	LQ (µg/l)	CV (%)	Biais relatif (%)	Effet matrice (CV %)
Plomb Sanguin	04-14	Y= 0,9931x +0,085 R > 0,99	01	04	2,36 – 6,44	0,12 – 5,50	0,99 – 0,5
Plomb Urinaire	04-14	Y= 0,9919x +0,0116 R > 0,99	01	04	2,48 – 5,30	-2,8 - 6,78	2,1 – 2,15

CHAPITRE IV : Résultats**IV.1. Caractéristiques de la population d'étude (N=331)**

L'étude porte sur 331 sujets : 241 exposés (72,7 %) et 90 témoins (27,3 %) non exposés, professionnellement aux carburants.

Les résultats quantitatifs sont exprimés par : moyenne \pm écart type ; [valeur minimale - valeur maximale] ; (N= Nombre).

IV.1.1. Population professionnellement exposée (N=241)

L'échantillonnage de la population de travailleurs exposés a porté sur 241 sujets masculins.

La moyenne d'âge est de $36,11 \pm 8,13$ ans, avec des extrêmes d'âge allant de 21 ans à 59 ans.

L'ancienneté moyenne au travail est de $9,21 \pm 8,49$ ans, des extrêmes d'âge allant de 01 an à 37 ans.

La prévalence du tabagisme est de 46%.

IV.1.1.1. Répartition des sujets exposés selon le poste de travail

(Tableau 87).

Tableau 87 : Répartition de la population exposée selon le poste de travail.

Poste de travail	Nombre de sujets	Pourcentage %
Pompiste	106	44
Mécanicien	124	51,4
Agent de « Maintenance carburant »	11	4,6
Total	241	100

IV.1.1.2. Répartition des sujets exposés selon le secteur opérationnel

Plus des deux tiers des sujets exercent au niveau du secteur opérationnel de Blida, le tiers restant exerce dans les autres secteurs de la première région militaire. Le secteur de Blida englobe plusieurs établissements : l'établissement régional spécialisé dans la réparation du matériel (70 sujets), le complexe sportif (90 sujets), et les établissements employant les mécaniciens et pompistes, soit 66 sujets (Figure 66).

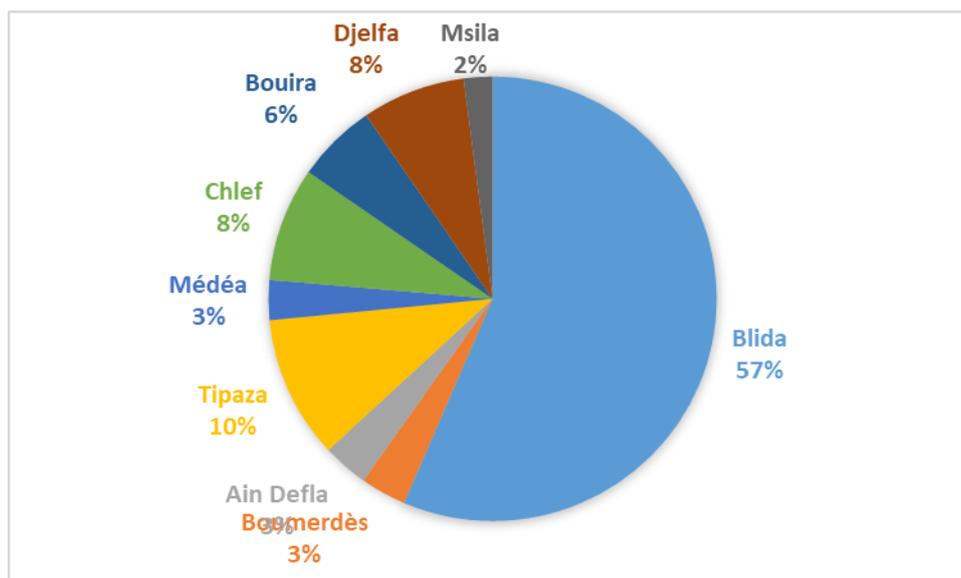


Figure 66 : Répartition des sujets exposés selon le secteur opérationnel

IV.1.1.3. Répartition des sujets exposés selon les antécédents médicaux

La répartition de la population d'étude selon l'existence ou non d'antécédents médicaux, montre que 10,78 % présentent des antécédents pathologiques. Il est à noter que, chaque année, tout le personnel de chaque établissement, bénéficie d'une visite médicale, assurée par le médecin d'unité et complétée, si nécessaire, par une prise en charge spécialisée, au sein du centre régional médico-chirurgical. Il est à noter qu'aucune pathologie hématologique maligne n'a été enregistrée (Tableau 88).

Tableau 88 : Répartition de la population exposée selon les antécédents médicaux

Particularités médicales	Effectif/nombre total des sujets exposés	Pourcentage (%)
Diabète	04/241	1,66
Goitre	03/241	1,24
Hypertension artérielle	05/241	2,07
Asthme	02/241	0,83
Rhinite allergique	06/241	2,49
Maladie hémorroïdaire	06/241	2,49
Total	26/241	10,78

IV.1.2. Caractéristiques de la population des pompistes (N = 106)

L'âge moyen des pompistes est de $31,09 \pm 4,98$ ans avec des extrêmes d'âge allant de 21 ans à 45 ans. L'ancienneté moyenne au travail est de $3,10 \pm 1,67$ an, avec des extrêmes allant de 01 an à 09 ans. La prévalence du tabagisme est de 44,3 %.

IV.1.2.1. Répartition des pompistes selon le type d'essence distribuée (Figure 67)

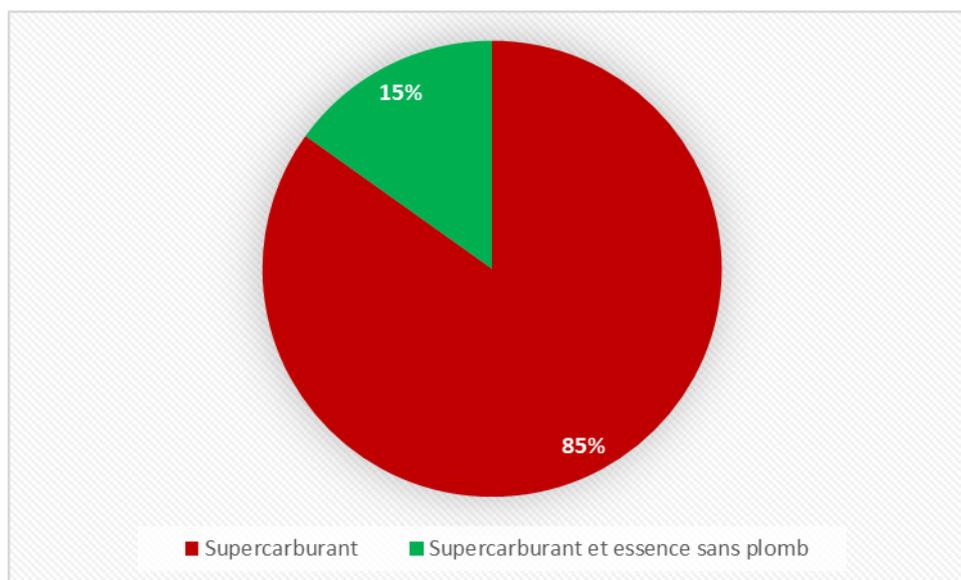


Figure 67 : Répartition des pompistes selon le type d'essence distribuée

IV.1.2.2. Répartition des pompistes selon le volume de supercarburant distribué

Le tableau 89 présente le volume de supercarburant distribué, par personne et par jour.

Tableau 89 : Répartition des pompistes selon le volume de supercarburant distribué par jour.

Volume de supercarburant distribué (litres)	Nombre de sujets	Pourcentage (%)
50 – 100	53	50,0
101 - 200	47	44,3
201 - 300	06	05,7
Total	106	100

IV.1.2.3. Répartition des pompistes selon le volume d'essence « sans plomb » distribué

(Tableau 90).

Tableau 90 : Répartition des pompistes selon le volume d'essence « sans plomb » distribué, par jour.

Volume d'essence sans plomb distribué (litres)	Nombre de sujets	Pourcentage (%)
1 - 100	04	25,00
101 – 200	11	68,75
201 – 300	01	06,25
Total	16	100

IV.1.2.4. Répartition des pompistes selon l'ancienneté au poste

Plus de 90% de cette population sont des militaires, donc, concernés par le plan de mutation annuelle ; néanmoins, ces sujets restent dans la « section carburant » (Figure 68)

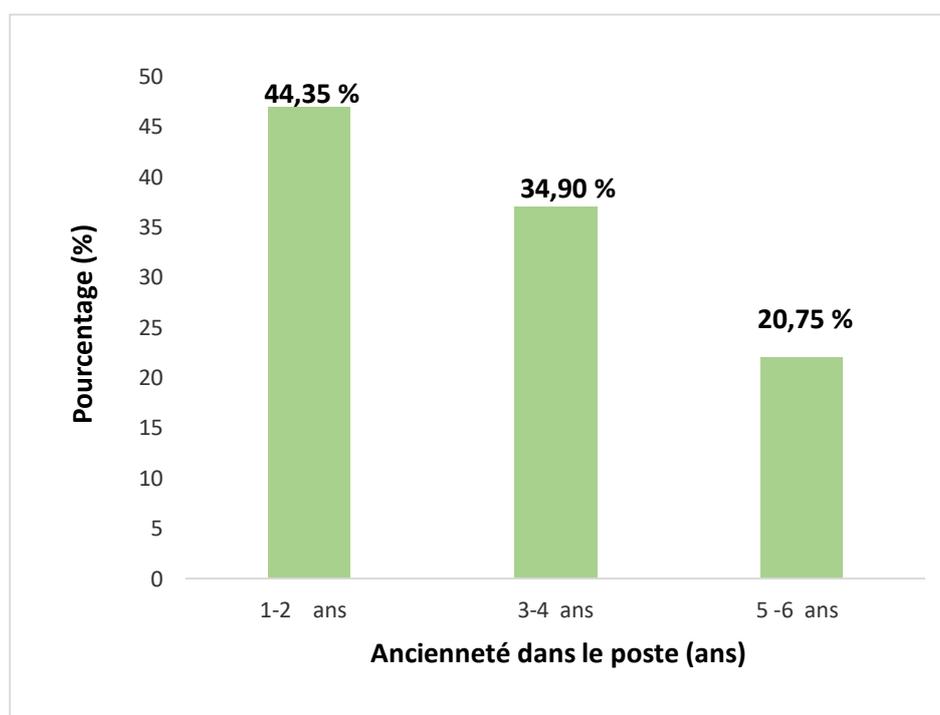


Figure 68 : Répartition des pompistes selon l'ancienneté au poste de travail

IV.1.3. Caractéristiques de la population des mécaniciens (124 sujets)

L'âge moyen du groupe des mécaniciens est de $40,92 \pm 7,67$ ans avec des extrêmes d'âge allant de 22 ans à 59 ans ; l'ancienneté moyenne au poste de travail, est de $15,04 \pm 8,22$ avec des extrêmes allant de 01 an à 37 ans. La prévalence du tabagisme est de 50,8 %.

IV.1.3.1. Répartition des mécaniciens selon le type de spécialité (Tableau 91)

Tableau 91 : Répartition des mécaniciens selon le type de spécialité.

Catégorie de véhicule	Nombre de sujets	Pourcentage (%)
Véhicules légers	87	70,2
Véhicules lourds	37	29,8
Total	124	100

Les sujets, travaillant sur les véhicules lourds, exercent, exclusivement, dans l'établissement régional de réparation (Blida) ; ceux, travaillant sur les véhicules légers, exercent dans tous les établissements.

IV.1.3.2. Répartition des mécaniciens selon la structure d'exercice

Plus de la moitié des mécaniciens exercent dans la structure régionale spécialisée dans la réparation du matériel ; cette population est caractérisée par une activité plus intense que celle qui exerce dans les structures locales, non spécialisées (Tableau 92).

Tableau 92 : Répartition des mécaniciens selon la structure d'exercice.

Structure d'exercice	Nombre de sujets	Pourcentage (%)
Locale	59	47,6
Régionale	65	52,4
Total	124	100

IV.1.3.3. Mécaniciens concernés par le contact cutané avec l'essence

Parmi la population des mécaniciens, 26 sujets (21%), ont utilisé, le jour du prélèvement, du supercarburant pour le nettoyage de pièces mécaniques.

IV.1.3.4. Répartition des mécaniciens selon l'ancienneté au poste de travail (Figure 69)

Plus de 90% de la population de mécaniciens, sont des personnes civiles assimilées, et, donc, stables dans leurs postes et non concernées par le plan de mutation annuelle.

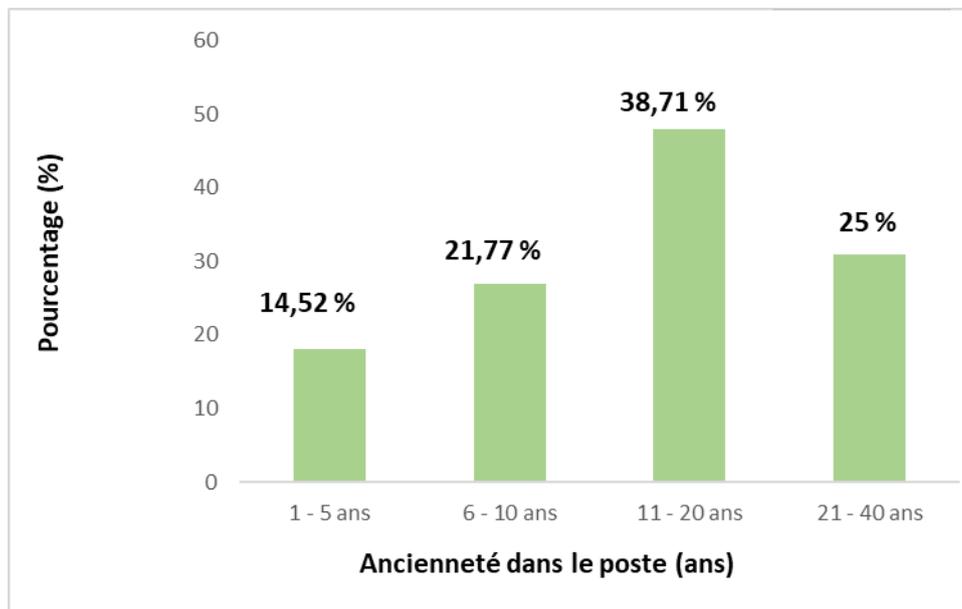


Figure 69 : Répartition des mécaniciens selon l'ancienneté au poste de travail

IV.1.4. Caractéristiques des agents de « maintenance carburant » (11 sujets)

L'âge moyen du groupe est de $30,27 \pm 3,40$ ans avec des extrêmes d'âge allant de 24 ans à 35 ans et une ancienneté moyenne, au poste de travail, de $2,36 \pm 1,02$ avec des extrêmes d'âge allant de 01 ans à 04 ans. La prévalence du tabagisme est de 18.2%.

IV.1.5. Caractéristiques des sujets témoins (90 sujets masculins)

L'âge moyen du groupe est de $26,62 \pm 4,51$ ans avec des extrêmes d'âge allant de 20 ans à 41 ans ; tous les sujets sont non-fumeurs. Tous les sujets travaillent à Blida, au complexe sportif.

La répartition de la population des témoins selon l'existence ou non d'antécédents médicaux, montre que seulement 3,33 % présentent des antécédents pathologiques, il s'agit d'allergie.

IV.2. Résultats de dosage chez la population exposée (241 sujets)

La population exposée englobe 106 pompistes, 124 mécaniciens et 11 agents de maintenance.

IV.2.1. Résultats de la plombémie et de la plomburie (241 sujets)

Les résultats des taux de plombémie et de plomburie sont exprimés par la moyenne \pm l'écart type ; N=Nombre ; valeur minimale - valeur maximale ; médiane ; percentile 25 ; percentile 75. Ils sont rapportés aux tableaux 93, 94. Les plomburies, comme les plombémies, sont exprimées en microgrammes par litre, unité d'expression des valeurs de référence.

Tableau 93 : Plombémie et plomburie de la population exposée (N = 241 sujets)

Paramètres statistiques	Pb sanguin ($\mu\text{g/l}$)	Pb urinaire ($\mu\text{g/l}$)
Moyenne \pm écart type	57.21 \pm 6.41	17.03 \pm 7.86
[Valeur minimale-valeur maximale]	[43.75 – 79.15]	[ND* – 34.75]
Médiane	57,10	17,35
Percentiles		
25	52,37	12,10
75	61,50	22,37

ND* : Non détecté

Tableau 94 : Répartition des plombémies et des plomburies de la population exposée, selon la tranche d'âge (241 sujets).

	Age	Nombre	Paramètres Statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Groupe 1	20-30	54	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	56.15 ±6.02 44.65 69.32 55,91 51,85 61,45	18.77 ±9.29 ND 32.02 21,33 13,67 25,17
Groupe 2	31-40	113	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	56.65 ±5.85 43.75 77.52 56,37 52,85 60,52	16.91 ± 7.62 ND 34.75 17,10 12,05 21,85
Groupe 3	41-60	74	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	58.82 ±7.32 49.55 79.15 58,10 53,12 62,92	15.93 ±6.60 ND 32.60 15,89 11,02 19,97

IV.2.2. Benzène et toluène urinaires de la population exposée.

Le benzène et le toluène urinaires, sont exprimés en **microgrammes par litre**, unité d'expression des valeurs de référence.

IV.2.2.1. Benzène urinaire

Le benzène urinaire a été détecté chez 15 sujets, parmi les 241 sujets exposés (6,2%). La moyenne des concentrations détectées était de 0,79 µg/l, avec un minimum de 0,46 µg/l et un maximum de 1,25 µg/l] (Tableau 95).

Le benzène a été détecté chez 03 pompistes et 12 mécaniciens. Sur les 15 sujets, neuf (09), soit, près des deux tiers, sont fumeurs.

La plombémie moyenne de ces 15 sujets était de 61,01 µg/l avec un minimum de 51,45 µg/l et un maximum de 77,52 µg/l ; la médiane était de 59,15 µg/l. Quant à la plomburie moyenne, elle était, chez ces 15 sujets, de 20,31 µg/l, avec un minimum de 11,07 µg/l et un maximum de 32,17 µg/l ; la médiane était de 17,45 µg/l.

IV.2.2.2. Toluène urinaire

Le toluène n'a été détecté que chez 02 sujets, aux concentrations de 0,47 µg/l et 0,59 µg/l, les deux sujets sont des mécaniciens, l'un, fumeur et l'autre, non fumeur.

Le premier sujet présentait une plombémie de 57,85 µg/l et le second, une plombémie de 51,45 µg/l.

Tableau 95 : Paramètres des sujets présentant des taux urinaires quantifiés de benzène

N°	Age	Ancienneté au poste (ans)	Tabagisme (Cig. / j)	Benzène ppb	Toluène ppb	Plomb Sanguin ppb	Plomb Urinaire ppb	Hématies x 10 ⁶ /mm ³	Hb (g/dl)	Leucocytes x 10 ³ / mm ³	Plaquettes x 10 ³ / mm ³
138* M	39	12	20	1,15	ND	77,52	19,52	5,11	15,2	7,69	206
142* M	41	15	15	0.71	ND	70,35	17,22	4,68	14,2	10,81	164
157* M	52	25	20	0,86	0,59	51,45	18,6	4,37	15,2	7,45	185
169 M	38	10	20	0,57	ND	56,67	14,05	4,92	14,1	6,09	208
172* M	42	11	30	0.93	ND	61,07	17,45	4,6	14,3	9,44	186
174* M	45	20	0	1,25	ND	59,15	11,07	5,13	14,7	11,07	201
180* M	45	15	0	0.83	ND	65,02	28,52	5.64	14.0	7,21	253
183* M	36	10	10	0.54	ND	71,32	14,35	5.12	15,3	10,24	304
186* M	50	25	0	1.09	0.47	57,85	14,22	5,15	15.3	7.96	236
195* M	29	5	20	1.19	ND	52,27	21,65	4.72	13.5	8.63	260
196 M	44	20	0	0.66	ND	51,6	17,37	5.06	15.3	7.02	182
219 M	43	15	0	0.48	ND	57,02	18,65	4,21	12,5	7,68	194
2 P	25	6	20	0.46	ND	61,7	31,67	5,21	15,7	10,45	185
48 P	23	5	10	0.51	ND	61,85	28,27	5,32	13,8	6,91	156
53 P	34	6	0	0.62	ND	60,35	32,17	4,04	11,5	5,53	172

M : Mécanicien

P : Pompiste

IV.2.3. Paramètres hématologiques de la population exposée (241 sujets)

Les résultats des paramètres hématologiques, relevés chez les 241 sujets exposés, sont rapportés au tableau 96.

Tableau 96 : Paramètres hématologiques des sujets exposés (N=241)

Paramètres statistiques	Leucocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hématies ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
Moyenne \pm écart type	7.63 \pm 1.65	4.94 \pm 0.43	14.28 \pm 1.03	219.85 \pm 40.68
[Valeur minimale-valeur maximale]	4.12 - 12.14	4.02 - 5.95	10.2 - 16.5	152 - 347
Médiane	7.39	4.92	14.45	214.0
Percentiles				
25	6.35	4.65	13.60	187.00
75	8,89	5.24	15.10	247.00
Valeurs de référence (Troussard <i>et al</i> , 2014)	(4-11)	(4,28-6)	(13- 18)	(150 – 400)

L'analyse des taux individuels, de chaque paramètre hématologique a donné les résultats suivants :
Leucocytes : 06 valeurs étaient supérieures à la valeur normale (2 mécaniciens et 4 pompistes) ; la moyenne de ces valeurs était de $11,42 \times 10^3/\text{mm}^3$ [$11,07.10^3/\text{mm}^3$ - $12,14.10^3/\text{mm}^3$]. Les 6 sujets représentaient 2,48% des sujets exposés au carburant (Tableau 97).

Tableau 97 : Paramètres des sujets présentant des taux de leucocytes supérieurs aux taux de référence.

N°	Age	Ancienneté au poste (ans)	Tabagisme (Cig. / j)	Benzène Ppb	Toluène ppb	Plomb Sanguin Ppb	Plomb Urinaire ppb	Hématies $\times 10^6/\text{mm}^3$	Hb (g/dl)	Leucocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$
174* M	45	20	0	1,25	ND	59,15	11,07	5,13	14,7	11,07	201
120 M	34	6	20	ND	ND	60,37	5,8	4,91	12,3	11,14	188
3 P	29	4	10	ND	ND	64,82	26,02	5,53	14,5	11,38	303
4 P	28	5	0	ND	ND	51,25	18,75	5,31	15,8	11,41	295
32 P	40	7	0	ND	ND	68,1	25,62	5,82	16,2	11,42	195
44 P	35	3	40	ND	ND	61,4	27,1	5,15	15,4	12,14	165

Hématies : 19 valeurs étaient inférieures à la valeur normale (11 mécaniciens et 8 pompistes) ; la moyenne de ces valeurs était de $4,16 \times 10^6/\text{mm}^3$ [$4,02.10^6/\text{mm}^3 - 4,27.10^6/\text{mm}^3$]. Les 19 sujets représentaient 7,88% des sujets exposés au carburant (Tableau 98).

Tableau 98 : Paramètres des sujets présentant des taux d'hématies inférieurs aux taux de référence.

N°	Age	Ancienneté au poste (ans)	Tabagisme (Cig. / j)	Benzène Ppb	Toluène Ppb	Plomb Sanguin Ppb	Plomb Urinaire ppb	Hématies $\times 10^6 / \text{mm}^3$	Hb (g/dl)	Leucocytes $\times 10^3 / \text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3 / \text{mm}^3$
204 M	41	4	20	ND	ND	62,17	8.95	4,02	13,7	5,18	281
53 P	34	6	0	0.62	ND	60,35	32,17	4,04	11,5	5,53	172
95 P	35	3	0	ND	ND	57,32	17.95	4,07	13,6	5,35	184
147 M	47	25	20	ND	ND	51,65	21,1	4,12	13	6,62	205
21 P	30	6	0	ND	ND	64,6	25,05	4,12	13,7	6,32	215
176 M	50	12	0	ND	ND	58,05	25,35	4,13	13,2	4,56	247
22 P	30	2	20	ND	ND	47,35	12,87	4,17	12,5	8,29	184
75 P	32	2	20	ND	ND	57.17	20,4	4,17	12,8	6,68	241
205 M	39	10	0	ND	ND	58,15	9,62	4,19	14,4	6,35	206
219 M	43	15	0	0.48	ND	57,02	18,65	4,21	12,5	7,68	194
60 P	21	1	20	ND	ND	53,15	18.02	4,21	14,3	4,57	265
215 M	38	10	0	ND	ND	59,8	17,12	4,22	15,3	5,35	259
73 P	31	1	0	ND	ND	54,62	13,05	4,22	13,3	5,87	194
117 M	41	15	0	ND	ND	57,4	19,05	4,23	15,5	6,96	190
66 P	27	1	10	ND	ND	59,7	24,6	4,26	15,3	5,98	274
122 M	47	15	20	ND	ND	51,17	12,22	4,27	15,8	6,17	254
134 M	55	31	0	ND	ND	49,2	17,9	4,27	12,8	8,08	167
188 M	42	20	0	ND	ND	59,75	10.60	4.18	12.5	5.69	230
179 M	49	10	0	ND	ND	79,15	ND	4.26	15.7	4.68	214

Hémoglobine : 25 valeurs étaient inférieures à la valeur normale (10 pompistes, 14 mécaniciens et 01 agent de « réparation carburant ») ; la moyenne de ces valeurs était de 12,14 g/dl [10,2 g/dl -12,9 g/dl]. La moyenne des plombémies et des plomburies de ces 25 sujets, était respectivement de : 54,44 $\mu\text{g/l}$ et 15,95 $\mu\text{g/l}$.

Le benzène a été détecté chez un seul sujet (pompiste) parmi les 25 sujets, alors que le toluène n'a été détecté chez aucun de ces sujets. Les 25 sujets représentaient 10,37 % des sujets exposés au carburant (Tableau 99).

Tableau 99 : Paramètres des sujets présentant des taux d'hémoglobine inférieurs aux taux de référence.

N°	Age	Ancienneté au poste (ans)	Tabagisme (Cig. / j)	Benzène Ppb	Toluène ppb	Plomb Sanguin ppb	Plomb Urinaire ppb	Hématies x 10 ⁶ /mm ³	Hb (g/dl)	Leucocytes x 10 ³ / mm ³	Plaquettes x 10 ³ / mm ³
158 M	45	25	06	ND	ND	52,37	12,65	4,58	10,2	9,13	239
53 P	34	6	0	0.62	ND	60,35	32,17	4,04	11,5	5,53	172
82 P	30	3	0	ND	ND	60,47	22,92	5,12	11,5	7,99	248
54 P	39	3	0	ND	ND	52,15	12,15	5,13	11,6	8,68	213
203 M	30	5	0	ND	ND	56,2	20,15	4,61	12,2	6,35	187
130 M	40	18	10	ND	ND	57,52	6,92	4,79	12,3	7,59	188
120 M	34	6	20	ND	ND	60,37	5,8	4,91	12,3	11,14	188
109 M	43	15	0	ND	ND	49,05	6,15	4,68	12,4	6,56	205
22 P	30	2	20	ND	ND	47,35	12,87	4,17	12,5	8,29	184
219 M	43	15	0	0.48	ND	57,02	18,65	4,21	12,5	7,68	194
123 M	39	10	10	ND	ND	63,1	18,57	5,46	12,5	5,68	263
71 P	25	2	20	ND	ND	47,37	17,9	4,76	12,7	5,48	284
178 M	43	13	20	ND	ND	64,07	15,55	4,84	12,7	7,42	284
79 P	37	3	0	ND	ND	56,35	21,45	5,24	12,7	8,08	297
75 P	32	2	20	ND	ND	57,17	20,4	4,17	12,8	6,68	241
134 M	55	31	0	ND	ND	49,2	17,9	4,27	12,8	8,08	167
105 P	25	3	05	ND	ND	48,22	ND	4,32	12,8	5,79	274
103 P	35	2	0	ND	ND	47,02	19,62	4,37	12,8	8,75	244
232 AR	28	2	0	ND	ND	52,47	10,74	4,55	12,8	5,59	215
125 M	59	20	0	ND	ND	50,45	16,12	4,76	12,9	7,6	152
69 P	28	2	20	ND	ND	55,8	25,17	5,24	12,9	9,61	311
153 M	34	2	0	ND	ND	52,32	16,85	5,34	12,9	6,23	272
188 M	42	20	0	ND	ND	59,75	10,60	4,18	12,5	5,69	230
193* M	32	10	30	ND	ND	54,02	10,35	4,36	12,6	7,99	161
192 M	47	18	0	ND	ND	61,35	27,92	4,98	12,9	6,52	214

AR : Agent de « réparation carburant »

Plaquettes : toutes les valeurs se situaient dans l'intervalle de référence.

IV.2.4. Population des pompistes (106 sujets)**IV.2.4.1. Résultats globaux des plombémies, des plomburies et des solvants**

Les résultats des taux de plombémie et de plomburie des 106 pompistes sont présentés au tableau 100.

Tableau 100 : Plombémie et plomburie des pompistes (106 sujets)

Paramètres statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Moyenne ± Ecart type	55,85 ± 5,69	20,67 ± 7,51
[Valeur minimale-valeur maximale]	[43,75 – 67,57]	[ND – 34,75]
Médiane	56,13	21,66
Percentiles		
25	51,85	17,35
75	60,37	26,02

Le benzène a été détecté chez 03 sujets, aux concentrations de 0,46 µg/l, de 0,51 µg/l et de 0,62 µg/l, avec une moyenne de 0,53 µg/l. Les plombémies et plomburies des 3 sujets étaient, respectivement, de : (61,7 µg/l, 31,67 µg/l), (61,85 µg/l, 28,27 µg/l) et (60,35 µg/l, 32,17 µg/l).

Le toluène n'a été détecté chez aucun sujet pompiste.

IV.2.4.2. Paramètres toxicologiques des pompistes selon le type d'essence distribuée dans la journée (106 sujets).

Le tableau 101 présente les résultats de plombémie et de plomburie, chez les pompistes, selon le type d'essence distribuée.

Tableau 101 : Plombémie et plomburie des pompistes selon le type d'essence distribuée (N = 106).

Type d'essence Distribuée	Nombre	Paramètres statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Essence sans plomb et supercarburant	16	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	58.89 ± 5.99 43.75 67.57 60,87 55,78 62,32	25.73 ± 5.97 12.15 34.75 27,12 22,80 29,73
Supercarburant	90	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	55.31 ± 5.50 Min : 44.65 Max : 66.32 55,53 51,52 59,55	19.78 ± 7.43 ND 32.07 21,41 15,97 25,17

Le benzène a été détecté chez trois sujets du premier groupe aux concentrations de 0,46 µg/l, 0,51 µg/l et 0,62 µg/l.

IV.2.4.3. Paramètres toxicologiques des pompistes selon le volume de supercarburant distribué dans la journée

Les résultats de dosage du plomb sont rapportés au tableau 102.

Tableau 102 : Plombémie et plomburie des pompistes selon le volume de supercarburant distribué, le jour du prélèvement

Volume d'essence super distribué, le jour du prélèvement	Nombre	Paramètres Statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
50-100	53	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	52.38 ±4.784 3.756 3.17 52,15 48,52 56,25	16.33 ±7.64 ND 29.10 17,35 12,10 21,40
101-200	47	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	58,91 ± 4.30 51.25 67.57 59,15 55,42 61,92	24.65 ± 4.12 15.97 34.75 23,92 21,50 27,15
201-300	6	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	62.59 ± 1.35 61.40 64.82 62,25 61,45 63,40	27.92 ±3.30 23.57 32.02 27,12 26,02 31,67

Le benzène a été détecté, à 0.51 µg/l, chez un sujet du premier groupe ; à 0,62 µg/l, chez un sujet du deuxième groupe et, à 0,46 µg/l, chez un sujet du troisième groupe.

IV.2.4.4. Paramètres toxicologiques des pompistes selon l'ancienneté au poste

Les résultats du plomb sont rapportés au tableau 103.

Tableau 103 : Plombémie et plomburie des pompistes selon l'ancienneté au poste

	Ancienneté au poste (ans)	Nombre	Paramètres statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Groupe 1	1-2	47	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	53.31 ± 5.06 43.75 69.32 53,05 48,95 57,20	20.40 ± 7.16 ND 32.07 21,42 17,10 25,80
Groupe 2	3-4	37	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	56.95 ± 6.09 44.65 67.57 57,17 52,75 61,92	19.28 ± 7.34 ND 30.05 21,20 15,97 23,92
Groupe 3	5-10	22	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	59.45 ± 3.48 51.25 64.60 60,38 56,35 61,85	23.61 ± 8.07 6.05 34.75 25,33 21,50 28,27

Le benzène a été détecté chez un pompiste du premier groupe à un taux de 0,46 µg/l, et chez deux pompistes du troisième groupe, aux valeurs de 0,51 µg/l et 0,62 µg/l.

IV.2.4.5. Paramètres toxicologiques des pompistes selon le mois de prélèvement

Les résultats de plomb sont rapportés au tableau 104.

Tableau 104 : Plombémie et plomburie des pompistes selon le mois de prélèvement

Mois	Nombre	Paramètres	Pb sanguin	Pb urinaire
Année 2019		statistiques	($\mu\text{g/l}$)	($\mu\text{g/l}$)
Février	5	Moyenne Valeur minimale Valeur maximale	60.29 \pm 6.16 51.25 64.82	25.89 \pm 5.351 8.75 31.67
Mars	7	Moyenne Valeur minimale Valeur maximale	56.30 \pm 7.01 47.37 66.32	17.46 \pm 10.97 ND 31.70
Avril	36	Moyenne Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	56.11 \pm 6.29 43.75 66.12 57,42 51,68 61,97	20.13 \pm 6.96 ND 32.07 21,52 16,53 25,58
Mai	5	Moyenne Valeur minimale Valeur maximale	61.40 \pm 3.94 57.05 67.57	27.72 \pm 5.10 22.30 34.75
Juillet	9	Moyenne Valeur minimale Valeur maximale	57.20 \pm 4.10 52.15 63.17	24.37 \pm 6.69 12.15 32.17
Octobre	22	Moyenne Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	55.69 \pm 4.45 47.37 61.95 56,07 52,75 59,55	20.03 \pm 5.63 7.56 31.22 21,09 17,35 23,80
Novembre	22	Moyenne Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	52.85 \pm 5.09 45.15 61.92 52,91 48,65 57,32	19.14 \pm 8.93 ND 29.10 22,31 12,85 25,80

Le benzène a été détecté, chez 3 sujets, aux concentrations de 0,46 $\mu\text{g/l}$, 0,51 $\mu\text{g/l}$ et 0,62 $\mu\text{g/l}$, respectivement, au mois de Février, de Mai et de Juillet.

IV.2.4.6. Paramètres toxicologiques des pompistes selon la tranche d'âge

Les résultats de plomb sont rapportés au tableau 105.

Tableau 105 : Plombémie et plomburie des pompistes selon la tranche d'âge.

	Age (ans)	Nombre	Paramètres statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Groupe 1	20-30	41	Moyenne ± écart type	56.29 ± 6.12	21.96 ± 7.15
			Valeur minimale	46.10	ND
			Valeur maximale	66.32	32.02
			Médiane	56,02	23,30
			Percentile 25	51,85	19,05
			Percentile 75	61,45	25,55
Groupe 2	31-40	61	Moyenne ± écart type	55.63 ± 5.54	19.95 ± 7.41
			Valeur minimale	43.75	ND
			Valeur maximale	67.57	34.75
			Médiane	56,35	21,20
			Percentile 25	52,15	15,90
			Percentile 75	60,35	26,42
Groupe 3	41-60	4	Moyenne ± écart type	54.73±3.89	18.51 ± 12.52
			Valeur minimale	51.05	ND
			Valeur maximale	60.10	26.67
			Médiane	53,90	23,68
			Percentile 25	52,00	10,87
			Percentile 75	57,47	26,14

Le benzène a été détecté chez deux pompistes du premier groupe, aux valeurs de 0,46 µg/l, et 0,51 µg/l et chez un pompiste du deuxième groupe, à un taux de 0,62 µg/l.

IV.2.4.7. Résultats des paramètres hémobiotiques des pompistes

(Tableau 106).

Tableau 106 : Résultats des paramètres hémobiotiques des pompistes

Paramètres statistiques	Leucocytes (x 10 ³ / mm ³)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
Moyenne ± écart type	7.91 ± 1.76	4.98 ± 0.44	14.37 ± 1.03	228.08 ± 43.83
[Valeur minimale-valeur maximale]	4.12 - 12.14	4.04 - 5.95	11.5 - 16.5	155 - 347
Médiane	7.90	4.94	14.45	220.0
Percentiles				
25	6.42	4.70	13.60	194.00
75	9.15	5.32	15.30	256.00
Valeurs de référence (Troussard <i>et al</i> , 2014)	(4-11)	(4,28-6)	(13- 18)	(150 – 400)

L'analyse des paramètres hémobiotiques individuels a donné les résultats suivants :

Leucocytes : 4 valeurs étaient supérieures à la valeur normale ; la moyenne de ces valeurs était de 11,58 x 10³/mm³ [11,38.10³/ mm³ - 12,14.10³/ mm³]. Les 4 sujets représentaient 3,77% des pompistes.

Hématies : 08 valeurs étaient inférieures à la valeur normale ; la moyenne de ces valeurs était de 4,15 x 10⁶/mm³ [4,04.10⁶/ mm³ - 4,26.10⁶/ mm³]. Les 08 sujets représentaient 7,54% des pompistes.

Hémoglobine : 10 valeurs étaient inférieures à la valeur normale ; la moyenne de ces valeurs était de 12,38 g/dl [11.5 g/dl -12,9 g/dl]. Les 10 sujets représentaient 9,43 % des sujets pompistes. Les moyennes du plomb sanguin et urinaire, de ces 10 sujets, étaient, respectivement, de 53,22 µg/l et de 18,46 µg/l. le benzène a été détecté chez un seul sujet (0.62 µg/l).

Plaquettes : toutes les valeurs se situaient dans l'intervalle de référence.

IV.2.5. Population des mécaniciens (124 sujets)**IV.2.5.1. Résultats globaux des plombémies, des plomburies et des solvants**

Les résultats de plomb sont rapportés au tableau 107.

Tableau 107 : Plombémie et plomburie des mécaniciens (N = 124)

Paramètres statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Moyenne ± écart type	58.90 ± 6.59	14.57 ± 6.77
[Valeur minimale-valeur maximale]	[48.97 – 79.15]	[ND – 32.60]
Médiane	58,12	15,21
Percentiles		
25	53,46	10,47
75	62,93	18,62

Le benzène a été détecté chez 12 mécaniciens, avec une moyenne de 0.85 µg/l [0.48 µg/l – 1.25 µg/l]. 07 sujets, parmi ces 12 mécaniciens sont fumeurs.

Le toluène a été détecté chez deux mécaniciens, à **0,47 µg/l** et **0,59 µg/l**. Ces 2 sujets présentaient, également, des taux de benzène, respectivement, de **1,09 µg/l** et **0,86 µg/l**.

IV.2.5.2. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon la spécialité

Les résultats de plomb sont rapportés au tableau 108.

Tableau 108 : Plombémie et plomburie des mécaniciens selon la spécialité (N = 124).

Véhicule	Nombre	Paramètres Statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Lourd	37	Moyenne ± écart type	53.92 ± 3.21	13.95 ± 6.19
		Valeur minimale	48.97	ND
		Valeur maximale	61.50	26.80
		Médiane	53,30	14,02
		Percentile 25	51,60	9,87
		Percentile 75	55,47	18,47
Léger	87	Moyenne ± écart type	61.02 ± 6.52	14.83 ± 7.01
		Valeur minimale	50.05	ND
		Valeur maximale	79.15	32.60
		Médiane	61,10	15,55
		Percentile 25	56,72	10,65
		Percentile 75	64,07	18,95

Le benzène a été détecté chez 06 mécaniciens travaillant sur les véhicules lourds, avec une moyenne de 0,93 µg/l [0,57- 1,25]. Le toluène a été détecté, chez deux mécaniciens de cette catégorie, aux concentrations de 0,47 et de 0,59 µg/l.

Les 6 valeurs individuelles du benzène étaient de : **0,57 µg/l, 0,66 µg/l, 0,86 µg/l, 1,09 µg/l, 1,19 µg/l** et **1,25 µg/l**.

Concernant les mécaniciens de la catégorie des véhicules légers, le benzène a été détecté chez 06 mécaniciens avec une moyenne de 0,77 µg/l [0,48 – 1,15]. Le toluène n'a pas été détecté chez les mécaniciens de cette catégorie.

Les 6 valeurs individuelles étaient de : **0,48 µg/l, 0,54 µg/l, 0,71 µg/l, 0,83 µg/l, 0,93 µg/l** et **1,15 µg/l**.

IV.2.5.3. Paramètres toxicologiques des mécaniciens des véhicules légers, selon la structure d'exercice (87 sujets)

Le tableau 109 rapporte les résultats de plomb.

Tableau 109 : Plombémie et plomburie des mécaniciens des véhicules légers, selon la structure d'exercice (N=87).

Structure d'exercice	Nombre	Paramètres Statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Régionale	22	Moyenne ± écart type	65.58 ±7.38	19.53 ±6.06
		Valeur minimale	52.02	10.35
		Valeur maximale	77.92	32.60
		Médiane	65,03	18,96
		Percentile 25	61,35	15,02
		Percentile 75	71,17	21,30
Locale	65	Moyenne ± écart type	59.48±5.46	13.24 ± 6.63
		Valeur minimale	50.05	ND
		Valeur maximale	79.15	25.47
		Médiane	59,40	15,05
		Percentile 25	56,20	9,02
		Percentile 75	62,95	17,12

Le benzène a été détecté chez 05 mécaniciens parmi les 22 mécaniciens travaillant dans la structure de réparation régionale, la moyenne était de 0,83 µg/l [0,54 – 1,15].

Les valeurs individuelles étaient de : **0,54 µg/l, 0,71 µg/l, 0,83 µg/l, 0,93 µg/l et 1,15 µg/l.**

Le benzène a été détecté, chez un seul mécanicien, parmi les 65 mécaniciens exerçant dans les structures locales. Le taux était de 0,48 µg/l.

Les deux mécaniciens, présentant des taux détectables de toluène (0,47 µg/l et 0,59 µg/l), appartiennent aux 22 mécaniciens de la structure de réparation régionale. Le toluène n'a pas été détecté chez aucun mécanicien des structures locales.

IV.2.5.4. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon le contact cutané avec l'essence, le jour de prélèvement (124 sujets).

Le tableau 110 présente les résultats du plomb.

Tableau 110 : Plombémie et plomburie des mécaniciens selon le contact cutané avec l'essence, le jour de prélèvement (N = 124)

Contact cutané, le jour du prélèvement	Nombre	Paramètres statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Oui	26	Moyenne ± écart type	58.62 ± 8.19	18.00 ± 4.88
		Valeur minimale	51.15	10.35
		Valeur maximale	77.92	29.87
		Médiane	54,13	17,86
		Percentile 25	52,15	14,22
		Percentile 75	63,12	21,30
Non	98	Moyenne ± écart type	58.97 ± 6.14	13.65 ± 6.92
		Valeur minimale	8.97	ND
		Valeur maximale	79.15	32.60
		Médiane	58,43	14,92
		Percentile 25	54,05	9,45
		Percentile 75	62,92	17,92

Le benzène a été détecté chez 9 mécaniciens parmi les 26 mécaniciens qui avaient un contact cutané avec de l'essence, lors de son utilisation pour le nettoyage des pièces mécanique ; la moyenne était de 0,95 µg/l [0,54 µg/l -1,25 µg/l].

Les valeurs individuelles étaient de : **0,54 µg/l, 0,71 µg/l, 0,83 µg/l, 0,86 µg/l, 0,93 µg/l, 1,09 µg/l, 1,15 µg/l, 1,19 µg/l et 1,25 µg/l.**

Le benzène a été détecté chez 3 mécaniciens parmi les 98 mécaniciens, n'ayant pas eu de contact cutané avec de l'essence, le jour de prélèvement ; la moyenne était de 0,57 µg/l [0,48 µg/l -0,66 µg/l].

Les valeurs individuelles étaient de : **0,48 µg/l, 0,57 µg/l et 0,66 µg/l.**

Le toluène n'a été détecté que chez les 2 mécaniciens, ayant eu un contact cutané avec de l'essence, le jour de prélèvement ; les deux valeurs étaient de 0,47 µg/l et de 0,59 µg/l.

Le toluène n'a été détecté chez aucun sujet du deuxième groupe des 98 mécaniciens.

IV.2.5.5. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon l'ancienneté au poste

Les résultats du plomb sont rapportés au tableau 111.

Tableau 111 : Plombémie et plomburie des mécaniciens selon l'ancienneté au poste (N = 124).

	Ancienneté au poste (ans)	Nombre	Paramètres statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Groupe 1	1-5	18	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	56.53 ±4.29 50.05 65.05 56,33 53,12 59,22	13.52 ±7.61 ND 26.80 13,23 8,95 19,85
Groupe 2	6-10	27	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	59.94±6.59 50.80 79.15 58,15 54,32 63,85	11.54 ± 6.86 ND 25.47 12,92 6,37 16,35
Groupe 3	11-20	48	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	59.85±6.12 48.97 77.52 59,77 56,56 62,95	14.94±6.05 ND 28.52 15,72 11,02 18,52
Groupe 4	20-40	31	Moyenne ± écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	57.90±8.03 49.20 77.92 53,92 52,02 61,85	17.23±6.35 ND 32.60 17,05 13,42 21,10

Le benzène a été détecté chez un seul sujet du premier groupe, à une valeur de **1,19 µg/l**.

Dans le deuxième groupe le benzène a été détecté chez 03 mécaniciens à **0,54 µg/l**, **0,57 µg/l** et **0,66 µg/l**.

Dans le troisième groupe le benzène a été détecté chez 06 mécaniciens, à **0,48** µg/l, **0,71** µg/l, **0,83** µg/l, **0,93** µg/l, **1,15** µg/l et **1,25** µg/l.

Dans le quatrième groupe le benzène a été détecté que chez 02 mécaniciens, à **0,86** µg/l et **1,09** µg/l.

Le toluène, a été détecté dans le quatrième groupe : **0.47** µg/l et **0.59** µg/l.

IV.2.5.6. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon le mois de prélèvement

Le tableau 112 présente les résultats du plomb.

Tableau 112 : Plombémie et plomburie des mécaniciens selon le mois de prélèvement (N = 124)

Mois Année 2019	Nombre	Paramètres statistiques	Pb sanguin ($\mu\text{g/l}$)	Pb urinaire ($\mu\text{g/l}$)
Février	2	Moyenne \pm écart type Valeur minimale Valeur maximale	56.03 \pm 7.40 50.80 61.27	17.18 \pm 4.26 12.92 21.45
Mars	3	Moyenne \pm écart type Valeur minimale Valeur maximale	52.57 \pm 4.24 49.05 59.05	15.84 \pm 3.55 6.15 24.37
Avril	10	Moyenne \pm écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	57.60 \pm 4.35 51.12 63.32 57,62 54,05 61,12	16.65 \pm 5.68 5.80 24.37 16,21 15,27 21,60
Mai	2	Moyenne \pm écart type Valeur minimale Valeur maximale	57.13 \pm 8.43 51.17 63.10	15.39 \pm 4.49 12.22 18.57
Juillet	51	Moyenne \pm écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	57.83 \pm 7.33 48.97 77.52 54,47 52,32 61,85	15.03 \pm 7.08 ND 32.60 15,97 11,07 19,02
Octobre	30	Moyenne \pm écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	61.13 \pm 7.38 50.12 79.15 61,35 55,47 65,02	15.86 \pm 6.94 ND 28.52 15,82 10,35 20,15
Novembre	26	Moyenne \pm écart type Valeur minimale Valeur maximale Médiane Percentile 25 Percentile 75	59.43 \pm 4.78 50.05 68.92 59,48 56,37 62	12.09 \pm 5.83 ND 22.80 13,54 8,95 15,90

Le benzène a été détecté chez 06 mécaniciens, au mois de juillet, la moyenne était de 0,91 $\mu\text{g/l}$ [0,57 $\mu\text{g/l}$ – 1,25 $\mu\text{g/l}$].

Les valeurs individuelles étaient de : **0,57 $\mu\text{g/l}$, 0,71 $\mu\text{g/l}$, 0,86 $\mu\text{g/l}$, 0,93 $\mu\text{g/l}$, 1,15 $\mu\text{g/l}$ et 1,25 $\mu\text{g/l}$.**

Le benzène a été détecté chez 05 mécaniciens, au mois d'Octobre, la moyenne était de 0,86 µg/l [0,66 µg/l – 1,19 µg/l].

Les valeurs individuelles étaient de : **0,54 µg/l**, **0,66 µg/l**, **0,83 µg/l**, **1,09 µg/l** et **1,19 µg/l**.

Au mois de novembre, le benzène a été quantifié, chez un seul mécanicien, à la concentration de **0,48 µg/l**.

Le toluène a été détecté chez deux mécaniciens : au mois de juillet (**0,57 µg/l**) et au mois de novembre (**0,47 µg/l**).

IV.2.5.7. Paramètres toxicologiques des mécaniciens selon la tranche d'âge

Le tableau 113 présente les taux de plombémie et de plomburie.

Tableau 113 : Plombémie et plomburie des mécaniciens selon la tranche d'âge.

	Age (ans)	Nombre	Paramètres statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Groupe 1	20-30	9	Moyenne ± écart type	57.92 ±5.23	9.51 ±8.42
			Valeur minimale	50.05	ND
			Valeur maximale	65.05	21.65
			Médiane	58,07	8,62
			Percentile 25	53,70	ND
			Percentile 75	61,75	14,82
Groupe 2	31-40	45	Moyenne ± écart type	58.85±5.67	13.68± 6.19
			Valeur minimale	51.15	ND
			Valeur maximale	77.52	26.80
			Médiane	57,72	15,20
			Percentile 25	54,25	10,05
			Percentile 75	62,95	17,12
Groupe 3	41-60	70	Moyenne ± écart type	59.06±7.32	15.78±6.60
			Valeur minimale	48.97	ND
			Valeur maximale	79.15	32.60
			Médiane	59,10	15,89
			Percentile 25	52,37	11,62
			Percentile 75	62,92	20,15

Dans le premier groupe, le benzène a été détecté chez un seul sujet : **1,19 µg/l**.

Dans le deuxième groupe, le benzène a été détecté chez 04 sujets, les valeurs individuelles étaient de : **0,54** µg/l, **0,57** µg/l, **0,66** µg/l et **1,15** µg/l.

Dans le dernier groupe, le benzène a été détecté chez 07 sujets, (**0,48** µg/l, **0,71** µg/l, **0,83** µg/l, **0,86** µg/l, **0,93** µg/l, **1,09** µg/l et **1,25** µg/l.

Le toluène a été détecté, seulement, dans le dernier groupe : **0,47** µg/l et **0,59** µg/l.

IV.2.5.8. Résultats des paramètres hématologiques des mécaniciens (Tableau 114)

Tableau 114 : Résultats des paramètres hématologiques des mécaniciens (N = 124)

Paramètres statistiques	Leucocytes (x 10 ³ / mm ³)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
Moyenne ± écart type	7.45±1.55	4.89 ±0.43	14.21±0.95	213.83±37.80
[Valeur minimale-valeur maximale]	[4.44-11.14]	[4.02-5.84]	[10.2-16.2]	[152-312]
Médiane	7.32	4.88	14.30	207.50
Percentiles				
25	6.35	4.59	13.55	185.50
75	8.39	5.16	14.90	241.00
Valeurs de référence (Troussard <i>et al</i> , 2014)	(4-11)	(4,28-6)	(13- 18)	(150 – 400)

L'analyse des taux individuels, de chaque paramètre hématologique a donné les résultats suivants :

Leucocytes : 2 valeurs étaient supérieures à la valeur normale ; la moyenne de ces valeurs était de 11,10 x 10³/mm³ [11,07.10³/ mm³ - 11,14.10³/ mm³]. Les 2 sujets représentaient 1,61% des mécaniciens.

Hématies : 11 valeurs étaient inférieures à la valeur normale ; la moyenne de ces valeurs était de 4,19 x 10⁶/mm³ [4,02.10⁶/ mm³ - 4,27.10⁶/ mm³]. Les 10 sujets représentaient 8,87% des mécaniciens.

Hémoglobine : 14 valeurs étaient inférieures à la valeur normale ; la moyenne de ces valeurs était de de 12,4 g/dl [10.2 g/dl -12,9 g/dl]. Les 14 sujets représentaient 11,3 % des mécaniciens. Les

moyennes du plomb sanguin et urinaire, de ces 14 sujets étaient, respectivement, de 55,67 µg/l et 14,27 µg/l. le benzène et le toluène n'ont été détectés chez aucun sujet.

Plaquettes : toutes les valeurs se situaient dans l'intervalle de référence.

IV.2.6. Population des agents de « réparation carburant » (11 sujets)

IV.2.6.1. Résultats globaux des paramètres toxicologiques

Les résultats de la plombémie et de la plomburie, sont rapportés au tableau 115.

Tableau 115 : Plombémie et plomburie des agents de « réparation carburant » (N = 11).

Paramètres statistiques	Pb sanguin (µg/l)	Pb urinaire (µg/l)
Moyenne ± écart type	51.13 ±3.98	9.62 ±7.12
[Valeur minimale-valeur maximale]	[44.65– 59.52]	[ND – 19.10]
Médiane	51,25	10,74
Percentiles		
25	48,65	ND
75	53,02	15,75

Le benzène et le toluène n'ont été détectés chez aucun sujet de ce groupe.

IV.2.6.2. Résultats des paramètres hémobiotiques des agents de « réparation carburant »
(N = 11) (Tableau 116)

Tableau 116 : Résultats des paramètres hémobiotiques des agents de « réparation carburant »

Paramètres statistiques	Leucocytes (x 10 ³ / mm ³)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
Moyenne ± écart type	6.97±1.28	5.14±0.36	14.44±0.84	208.00 ±26.31
[Valeur minimale-valeur maximale]	5.24-8.98	4.55-5.82	12.80-15.30	173-253
Médiane	6.98	5.13	14.60	210.00
Percentiles 25	5.71	4.95	14.10	184.00
75	8.09	5.36	15.20	234.00
Valeurs de référence (Troussard <i>et al</i> , 2014)	(4-11)	(4,28-6)	(13- 18)	(150 – 400)

Toutes les valeurs hémobiotiques étaient dans les normes, à l'exception d'une seule valeur d'hémoglobine, à 12.8 g/dl, pour une plombémie de 52.47 µg/l et une plomburie de 10,74 µg/l. Les solvants n'ont été détectés chez aucun sujet.

IV.3. Population témoin (90 sujets)

IV.3.1. Paramètres toxicologiques de la population témoin

(Tableau 117).

Tableau 117 : Paramètres toxicologiques de la population témoin (N = 90)

Paramètre statistique	Pb sanguin ($\mu\text{g/l}$)	Pb urinaire ($\mu\text{g/l}$)	Benzène Toluène urinaire
Moyenne \pm écart type	30,48 \pm 2,92	0.79 \pm 1.87	ND
[Valeur minimale- valeur maximale]	[25,40– 36.90]	[ND – 19.10]	
Médiane	30.70	ND	
Percentiles			
25 75	28.10 32.60	ND ND	

IV.3.2. Résultats des paramètres hématologiques des témoins (Tableau 118)

Tableau 118 : Résultats des paramètres hématologiques des témoins

Paramètres statistiques	Leucocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hématies ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
Moyenne \pm écart type	7.03 \pm 1.32	5.11 \pm 0.38	14.37 \pm 0.92	226.66 \pm 43.80
Valeur minimale- valeur maximale]	[4.45-10.89]	[4.16-5.89]	[12.10-16.30]	[148-353]
Médiane	7.04	5.11	14.40	217.50
Percentiles				
25 75	6.02 7.82	4.91 5.39	13.70 15.10	197.00 245.00
Valeurs de référence (Troussard <i>et al</i> , 2014)	(4-11)	(4,28-6)	(13- 18)	(150 – 400)

Leucocyte : toutes les valeurs se situaient dans l'intervalle de référence.

Hématies : 03 valeurs étaient à la limite inférieure de l'intervalle de référence, avec une moyenne de $4,21 \times 10^6 / \text{mm}^3$ [$4,16 \times 10^6 / \text{mm}^3$ - $4,25 \times 10^6 / \text{mm}^3$].

Hémoglobine : 08 valeurs étaient, légèrement, inférieures à la limite de référence, avec une moyenne de 12,63 g/dl [12,1 g/dl -12,9 g/dl]. Les 08 sujets représentaient 8,88 % des témoins. La plombémie moyenne de ces 8 témoins était de 29,74 $\mu\text{g/l}$. Le plomb, benzène et toluène urinaires n'ont pas été détectés chez ces 08 sujets.

Plaquettes : une seule valeur était à la limite inférieure de l'intervalle de référence ($148.10^3 / \text{mm}^3$).

IV.4. Analyse statistique des résultats

Nous avons procédé, par le test de Student, à la comparaison des moyennes des plombémies et des plomburies, relevées chez les différents groupes. L'évaluation du risque relatif à l'exposition au benzène et au tabagisme, a été estimée par les Odds ratio, auxquels, on a eu, également, recours pour tenter d'évaluer le risque relatif d'anémie, chez les sujets exposés au carburant. Les tests statistiques ont été réalisés par le logiciel Epi info 6 et par Excel.

IV.4.1. Population, professionnellement, exposée (241 sujets)

IV.4.1.1. Comparaison des plombémies et des plomburies moyennes (Tableaux 119, 120)

Tableau 119 : Comparaison des plombémies moyennes des groupes de la population exposée (test de student)

Paramètre	Groupe	Nombre	Plomb sanguin ($\mu\text{g/l}$)	Significativité p value
Poste	Groupe 1 : Pompistes	106	55,85 \pm 5,69	Groupes (2/1) : < 0,001
	Groupe 2 : Mécaniciens	124	58,90 \pm 6,59	Groupes (2/3) : < 0,001
	Groupe 3 : Agents de « réparation carburant »	11	51,13 \pm 3,98	Groupes (1/3) : < 0,001
Tabagisme	Groupe 1 : Oui	112	57,89 \pm 7,26	> 0,05 (NS)
	Groupe 2 : Non	129	56,61 \pm 5,52	
Age (ans)	Groupe 1 :20-30	54	56,15 \pm 6,02	NS
	Groupe 2 :31-40	113	56,65 \pm 5,85	
	Groupe 3 :41-60	70	58,82 \pm 7,32	

NS : non significatif

Tableau 120 : Comparaison des plomburies moyennes de la population exposée (test de student)

Paramètre	Groupe	Nombre	Plomb urinaire ($\mu\text{g/l}$)	Significativité p value
Poste	Groupe 1 : Pompistes	106	20,67 \pm 7,51	Groupes (1/2) : <0,001
	Groupe 2 : mécaniciens	124	14,57 \pm 6,77	Groupes (1/3) : <0,001
	Groupe 3 : Agents de « réparation carburant »	11	9,62 \pm 7,12	Groupes (2/3) : NS
Tabagisme	Groupe 1 : Oui	112	16,80 \pm 7,77	NS
	Groupe 2 : Non	129	17,23 \pm 7,96	
Age (ans)	Groupe 1 : 20-30	54	18,77 \pm 9,29	NS
	Groupe 2 : 31-40	113	16,91 \pm 7,62	
	Groupe 3 : 41-60	74	15,93 \pm 6,60	

NS : non significatif

IV.4.1.2. Comparaison des paramètres hématologiques de la population exposée (test de student) (Tableau 121)

Tableau 121 : Comparaison des paramètres hématologiques de la population exposée (test de student)

	Poste de travail	Nombre	Moyenne \pm écart type			
			Leucocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hématies ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
Groupe 1	Pompistes	106	7,19 \pm 7,76	4,98 \pm 0,44	14,37 \pm 1,03	228,08 \pm 43,83
Groupe 2	Mécaniciens	124	7,45 \pm 1,55	4,89 \pm 0,43	14,21 \pm 0,95	213,83 \pm 37,80
Groupe 3	Agents de réparation	11	6,97 \pm 1,28	5,14 \pm 0,36	14,44 \pm 0,84	208,00 \pm 26,31
p value			> 0,05 (NS)			

Le test de student ne révèle aucune différence significative entre les moyennes des paramètres hématologiques des groupes.

IV.4.1.3. Comparaison des paramètres entre population exposée et témoins

(Tableau 122)

Tableau 122 : Comparaison des paramètres entre population exposée et témoins (test de student)

Paramètres	Sujets professionnellement exposés N=241	Sujets non professionnellement exposés N=90	p value
Age (ans)	36,11±8,13	26,62±4,51	< 0,001
Plomb sanguin (µg/l)	57.21 ±6,41	30,48±2,92	< 0,001
Plomb urinaire (µg/l)	17.03 ± 7,86	0,79±1,87	< 0,001
Taux d'hémoglobine (g/dl)	14.28 ±1,03	14,37 ± 0,92	NS
Taux des leucocytes (x 10 ³ / mm ³)	7.63±1,65	7,03 ± 1,32	NS
Taux d'hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	4.94 ±0,43	5,11 ± 0,38	NS
Taux des plaquettes (x 10 ³ /mm ³)	219.85 ±40,68	266,66±43,80	NS

IV.4.1.4. Estimation de l'odds ratio

L'odds ratio (OR), également appelé rapport des chances, rapport des cotes ou risque relatif approché, est une mesure statistique, souvent aléatoire. Il permet de mesurer l'effet d'un facteur sur la survenue d'un évènement (risque de survenue d'un évènement).

Le risque relatif est défini par le rapport : nombre de sujet du groupe auxquels arrive l'évènement sur le nombre de sujets du groupe, ne connaissant pas l'évènement.

Le calcul de la cote est effectué comme suit :

	Evénement (+)	Evénement (-)
Effectif des sujets professionnellement exposés	A	B
Effectif des sujets non exposés	C	D

Chez les sujets exposés, la cote est donnée par le rapport A/B. elle correspond, chez les sujets non exposés, au rapport C/D.

Le risque de survenue de l'évènement est donné par le rapport des cotes :

$$OR = (A/B) / (C/D)$$

L'odds ratio est supérieur ou égal à zéro. L'interprétation varie en fonction de sa valeur par rapport à 1 (Tableau 123)

Tableau 123 : Interprétation de l'Odds Ratio

Valeur de l'OR	Interprétation
Proche de 1	L'évènement est indépendant du groupe
Supérieur à 1	L'évènement est plus fréquent dans le premier groupe que dans le second groupe
Très supérieur à 1	L'évènement est beaucoup plus fréquent dans le premier groupe que dans le second groupe
Inférieur à 1	L'évènement est moins fréquent dans le premier groupe que dans le second groupe
Proche de zéro	L'évènement est beaucoup moins fréquent dans le premier groupe que dans le second groupe

Dans notre contexte, l'évènement recherché était principalement le dépassement des normes toxicologiques et secondairement les normes hématologiques (valeurs anormales).

Les résultats montrent qu'il y'avait, seulement, quelques valeurs anormales, concernant les taux d'hémoglobine, ce qui est considéré comme un évènement en lui-même et qui justifie l'application de ce test statistique pour estimer, s'il existe, le risque relatif lié à l'exposition au carburant (Tableau124).

Tableau 124 : Risque de survenue d'anémie, au regard de l'exposition. Odds ratio. Répartition des effectifs

	Événement (+) (Hb < 13 g/dl)	Événement (-)
Effectif des sujets professionnellement exposés	25	216
Effectif des sujets non exposés	8	82
Odd ratio = 1,19	Intervalle de confiance à 95% = [0,49-2,99]	p 0,688

IV.4.2. Population des pompistes (N=106)

IV.4.2.1. Comparaison des plombémies moyennes chez les pompistes (Tableau 125).

Tableau 125 : Comparaison des plombémies moyennes chez les pompistes (test de student).

Paramètre	Groupe	Nombre	Plombémie moyenne ± écart type (µg/l)	p value
Type d'essence Distribuée	Groupe 1 : Sans plomb et supercarburant	16	58,89±5,99	NS
	Groupe 2 : Supercarburant	90	55,31±5,50	
Volume de supercarburant distribué le jour du prélèvement (litre)	Groupe 1 : 50 – 100	53	52,38±4,78	Groupes (2/1) : <0,001 Groupes (3/2) : NS Groupes (3/1) : NS
	Groupe 2 : 101 – 200	47	58,91±4,30	
	Groupe 3 : 201 -300	6	62,59±1,35	
Ancienneté au poste (ans)	Groupe 1 : 1 – 2	47	53,31±5,06	Groupes (2/1) : NS Groupes (3/2) : NS Groupes (3/1) : <0,001
	Groupe 2 : 3 – 4	37	56,95±6,09	
	Groupe 3 : 5 - 10	22	59,45±3,48	
Mois du prélèvement*	Groupe 1 : Avril	36	56,11±6,29	NS
	Groupe 2 : Octobre	22	55,69±4,45	
	Groupe 3 : Novembre	22	52,85±5,09	
Age (ans)	Groupe1 : 20-30	41	56,29±6,12	NS
	Groupe2 : 31-40	61	55,63±5,54	
	Groupe3 : 41-60	4	54,73±3,89	

*Le test statistique de comparaison n'a pu être effectué, que pour les mois d'Avril, d'Octobre et de Novembre, qui présentaient un effectif significatif.

IV.4.2.2. Comparaison des plomburies moyennes chez les pompistes (106 sujets)

(Tableau 126).

Tableau 126 : Comparaison des plomburies moyennes chez les pompistes (test student)

Paramètre	Groupe	Nombre	Plomburie moyenne ± écart type (µg/l)	p value
Type d'essence Distribuée	Groupe1 : Sans plomb et supercarburant	16	25,73±5,97	<0,001
	Groupe2 : Supercarburant	90	19,78±7,43	
Volume de supercarburant distribué, le jour du prélèvement (litres)	Groupe 1 : 50 – 100	53	16,33±7,64	Groupes (2/1) : <0,001 Groupes (3/2) : NS Groupes (3/1) : NS
	Groupe 2 : 101 – 200	47	24,65±4,12	
	Groupe 3 : 201 -300	6	27,92±3,30	
Ancienneté au poste (ans)	Groupe 1 : 1 – 2	47	20,40±7,16	NS
	Groupe 2 : 3-4	37	19,28±7,34	
	Groupe 3 : 5-10	22	23,61±8,07	
Mois du prélèvement*	Groupe1 : Avril	36	20,13±6,96	NS
	Groupe2 : Octobre	22	20,03±5,63	
	Groupe3 : Novembre	22	19,14±8,93	
Age (ans)	Groupe 1 : 20-30	41	21,96±7,15	NS
	Groupe 2 : 31-40	61	19,95±7,41	
	Groupe 3 : 41-60	4	18,51±12,52	

IV.4.3. Population des mécaniciens

IV.4.3.1. Comparaison des plombémies moyennes, chez les mécaniciens (124 sujets)

(Tableau 127)

Tableau 127 : Comparaison des plombémies moyennes, chez les mécaniciens (test de student)

Paramètre	Groupe	Nombre	Plomb sanguin ($\mu\text{g/l}$)	p value
Type de véhicule	Groupe 1 : Lourd	37	53,92 \pm 3,21	<0,001
	Groupe 2 : Léger	87	61,02 \pm 6,52	
Structure d'exercice (Véhicules légers)	Groupe1 : Régionale	22	65,58 \pm 7,38	<0,001
	Groupe2 : Locale	65	59,48 \pm 5,46	
Contact cutané avec l'essence	Groupe 1 : Oui	26	58,62 \pm 8,19	NS
	Groupe 2 : Non	98	58,97 \pm 6,14	
Ancienneté au poste (ans)	Groupe 1 : 1 - 5	18	56,53 \pm 4,29	NS
	Groupe 2 : 6-10	27	59,94 \pm 6,59	
	Groupe 3 : 11-20	48	59,85 \pm 6,12	
	Groupe 4 : 21-40	31	57,90 \pm 8,03	
Age (ans)	Groupe 1 : 20-30	9	57,92 \pm 5,23	NS
	Groupe 2 : 31-40	45	58,85 \pm 5,67	
	Groupe 3 : 41-60	70	59,06 \pm 7,32	
Mois du prélèvement*	Groupe 1 : Juillet	51	57,83 \pm 7,33	NS
	Groupe 2 : Octobre	30	61,13 \pm 7,38	
	Groupe3 : Novembre	26	59,43 \pm 4,78	

*Le test statistique de comparaison n'a pu être effectué, que pour les mois de Juillet, d'Octobre et de Novembre, qui présentaient un effectif significatif.

IV.4.3.2. Comparaison des plomburies moyennes chez les mécaniciens (124 sujets)

(Tableau 128)

Tableau 128 : Comparaison des plomburies moyennes chez les mécaniciens (test de student)

Paramètre	Groupe	Nombre	Plomb sanguin ($\mu\text{g/l}$)	p value
Type de véhicule	Groupe1 : Lourd	37	13,95 \pm 6,19	NS
	Groupe2 : Léger	87	14,83 \pm 7,01	
Structure d'exercice (Véhicules légers)	Groupe1 : Régionale	22	19,53 \pm 6,06	<0,001
	Groupe 2 : Locale	65	13,24 \pm 6,63	
Contact cutané avec l'essence	Groupe 1 : Oui	26	18,00 \pm 4,88	NS
	Groupe 2 : Non	98	13,65 \pm 6,92	
Ancienneté au poste (ans)	Groupe1 : 1 - 5	18	13,52 \pm 7,61	Groupes (4/2) : <0,001
	Groupe 2 : 6-10	27	11,54 \pm 6,86	Groupes (4/3) : NS
	Groupe 3 : 11-20	48	14,94 \pm 6,05	Groupes (4/1) : NS
	Groupe 4 : 21-40	31	17,23 \pm 6,35	Groupes (3/2) : NS
Age (ans)	Groupe 1 : 20-30	9	9,51 \pm 8,42	NS
	Groupe 2 : 31-40	45	13,68 \pm 6,19	
	Groupe 3 : 41-60	70	15,78 \pm 6,60	
Mois du prélèvement*	Groupe1 : Juillet	51	15,03 \pm 7,08	NS
	Groupe2 : Octobre	30	15,86 \pm 6,94	
	Groupe3 : Novembre	26	12,09 \pm 5,83	

IV.5. Analyse des métabolites S-PMA et S-BMA

Nous avons procédé à l'analyse de trente échantillons urinaires (15 pompistes, 15 mécaniciens) de sujets, à priori, les plus exposés de leurs groupes, et de 10 échantillons témoins. Nous n'avons pas décelé la présence de métabolites dans ces échantillons, ce qui indiquerait une faible exposition au benzène et au toluène.

IV.6. Résultats individuels des paramètres relatifs à la population d'étude**IV.6.1. Population exposée (241 sujets)****IV.6.1.1. Pompistes**

Les résultats individuels des paramètres, chez les pompistes, ont été rapporté au tableau 129.

Tableau 129 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hémobiologiques des pompistes

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Supercarburant (Litres/jour)	Essence Sans Plomb (Litres/jour)	Mois de prélèvement (2019)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémo gl-obine (g/dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
1	35	Blida	03	NF	ND	ND	63,40	27,15	250	150	février	4,58	14,5	5,21	201
2	25	Blida	06	F20	0.46	ND	61,7	31,67	250	150	février	5,21	15,7	10,45	185
3	29	Blida	04	F 10	ND	ND	64,82	26,02	250	150	février	5,53	14,5	11,38	303
4	28	Blida	05	NF	ND	ND	51,25	18,75	100	100	février	5,31	15,8	11,41	295
5	23	Ain Defla	01	F	ND	ND	47,37	ND	50	/	Mars	5,04	15,4	9,71	241
6	33	Ain Defla	09	F	ND	ND	56,25	7,32	100	/	Mars	6,72	14,9	6,72	191
7	25	Ain Defla	02	NF	ND	ND	55,42	19,05	150	/	Mars	5,41	15,4	4,45	204
8	25	Ain Defla	01	NF	ND	ND	69,32	31,7	200	/	Mars	5,05	15,8	7,04	195
9	35	Djelfa	03	NF	ND	ND	51,72	21,2	100	/	Mars	5,02	14,0	8,98	191
10	37	Ain Defla	05	F	ND	ND	60,4	27,1	150	/	Mars	4,70	15,1	8,91	223
11	31	Ain Defla	04	F	ND	ND	53,65	15,90	80	/	Mars	4,84	15,3	9,55	256
12	29	Bouira	05	NF	ND	ND	62,27	23,82	200	/	avril	5,29	15,9	8,54	330
13	36	Bouira	06	F 10	ND	ND	57,95	18,17	80	/	avril	4,87	13,6	6,52	213
14	35	Bouira	05	F	ND	ND	58,4	6,05	50	/	avril	5,34	13,5	7,45	220
15	36	Bouira	04	F 20	ND	ND	52,77	17,35	80	/	avril	5,37	14,5	6,14	184
16	36	Bouira	01	NF	ND	ND	58,3	23,62	100	/	avril	4,72	14,3	5,63	372
17	32	Msila	03	F	ND	ND	44,65	18,97	50	/	avril	4,91	14,8	9,22	240

F : fumeur

NF : non-fumeur

ND : Non Détecté

Tableau 129 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des pompistes (suite)

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Supercarburant (Litres/jour)	Essence Sans Plomb (Litres/jour)	Mois de prélèvement (2019)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
18	33	Msila	06	NF	ND	ND	61,92	26,62	200	/	Avril	4,60	13,5	9,12	284
19	27	Msila	01	NF	ND	ND	48,07	9,42	80	/	Avril	4,93	14,1	9,15	237
20	27	Msila	04	F20	ND	ND	66,12	21,57	200	/	Avril	4,71	13,4	6,27	186
21	30	Msila	06	NF	ND	ND	64,60	25,05	200	/	Avril	4,12	13,7	6,32	215
22	30	Bouira	02	F20	ND	ND	47,35	12,87	80	/	Avril	4,17	12,5	8,29	184
23	32	Bouira	01	NF	ND	ND	51,52	20,45	150	/	Avril	4,86	14,3	7,39	218
24	33	Bouira	02	NF	ND	ND	53,10	14,77	80	/	Avril	4,79	14,8	9,25	256
25	36	Bouira	05	F20	ND	ND	63,12	26,70	150	/	Avril	4,87	13,9	10,74	155
26	33	Djelfa	02	NF	ND	ND	43,75	17,1	100	100	avril	4,87	14,5	6,77	254
27	27	Djelfa	01	F20	ND	ND	57,82	23,3	100	100	avril	4,53	14,7	6,42	187
28	35	Chlef	03	NF	ND	ND	62,02	15,97	150	/	avril	4,51	14,6	7,11	256
29	26	Chlef	04	NF	ND	ND	64,65	25,55	150	/	avril	5,22	15,1	8,95	265
30	22	Chlef	01	F 15C	ND	ND	58,7	27,8	150	/	avril	4,86	14,7	9,26	176
31	45	Chlef	02	NF	ND	ND	51,05	ND	50	/	avril	5,46	14,5	6,02	242
32	40	Chlef	07	NF	ND	ND	68,10	25,62	150	/	avril	5,82	16,2	11,42	195
33	44	Chlef	01	NF	ND	ND	52,95	21,75	150	/	avril	5,37	14,8	9,39	263
34	37	Chlef	04	NF	ND	ND	62,2	18,92	200	/	avril	5,13	14,3	7,81	187
35	29	Chlef	02	NF	ND	ND	51,85	13,67	50	/	avril	5,71	16,1	10,78	205

Tableau 129 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des pompistes (suite)

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Supercarburant (Litres/jour)	Essence Sans Plomb (Litres/jour)	Mois de prélèvement (2019)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
36	32	Blida	01	F 20	ND	ND	45,82	26,57	100	/	avril	4,62	15,0	8,01	223
37	34	Blida	02	NF	ND	ND	57,65	21,47	150	/	avril	4,81	14,5	9,60	267
38	27	Chlef	04	NF	ND	ND	65,1	25,42	150	/	avril	4,48	15,1	5,82	221
39	29	Chlef	03	F20C	ND	ND	55,65	19,32	150	/	avril	4,83	13,0	7,83	300
40	30	Djelfa	01	NF	ND	ND	48,45	17,35	100	/	avril	5,14	14,4	6,41	303
41	43	Chlef	02	NF	ND	ND	54,85	26,67	150	/	avril	5,17	13,4	10,59	231
42	31	Djelfa	02	NF	ND	ND	57,2	12,10	100	/	avril	5,09	15,3	8,37	210
43	33	Chlef	03	F 8C	ND	ND	48,75	10,25	50	50	avril	4,92	14,0	9,64	181
44	35	Chlef	03	F 2PQ	ND	ND	61,4	27,10	300	200	avril	5,15	15,4	12,14	165
45	29	Chlef	06	NF	ND	ND	62,8	23,57	200	200	avril	4,91	14,2	10,83	162
46	36	Chlef	02	20C	ND	ND	53,75	27,1	200	150	avril	4,74	13,2	8,77	180
47	37	Chlef	02	NF	ND	ND	53,5	32,07	200	/	avril	5,61	14,6	6,85	230
48	23	Tipaza	05	F10C	0.51	ND	61,85	28,27	100	300	Mai	5,32	13,8	6,91	156
49	26	Tipaza	04	F10C	ND	ND	59,15	30,05	150	200	Mai	5,45	14,0	8,61	211
50	38	Tipaza	04	NF	ND	ND	67,75	22,3	200	150	Mai	5,20	13,5	9,32	213

Tableau 129 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des pompistes (suite)

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Supercarburant (Litres/jour)	Essence Sans Plomb (Litres/jour)	Mois de prélèvement (2019)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
51	38	Tipaza	06	F20C	ND	ND	61,4	34,75	150	150	Mai	5,49	14,2	8,15	271
52	37	Tipaza	02	F 20	ND	ND	57,05	23,27	150	/	Mai	5,47	15,3	10,18	197
53	34	Tipaza	06	NF	0.62	ND	60,35	32,17	150	150	Juillet	4,04	11,5	5,53	172
54	39	Tipaza	03	NF	ND	ND	52,15	12,15	50	50	Juillet	5,13	11,6	8,68	213
55	30	Tipaza	02	NF	ND	ND	59,15	29,42	150	150	Juillet	4,85	13,4	5,99	165
56	22	Blida	05	NF	ND	ND	61,45	32,05	250	/	Juillet	4,80	14,2	7,40	214
57	36	Blida	04	F 18C	ND	ND	57,1	21,85	150	/	Juillet	4,49	13,4	6,78	155
58	30	Blida	02	F 15C	ND	ND	52,27	27,15	150	/	Juillet	5,47	13,3	9,51	184
59	23	Blida	03	NF	ND	ND	56,02	25,17	200	/	Juillet	4,46	14,5	7,12	190
60	21	Blida	01	F 20	ND	ND	53,15	18,02	100	/	Juillet	4,21	14,3	4,57	265
61	33	Blida	03	F 10C	ND	ND	63,17	21,4	100	/	Juillet	4,65	14,0	9,71	207
62	27	Blida	01	F 20	ND	ND	48,52	24,1	100	/	Octobre	4,72	15,6	7,39	195
63	36	Blida	02	F 20	ND	ND	53,05	13,05	100	/	Octobre	5,17	13,8	7,92	248
64	25	Blida	01	NF	ND	ND	51,9	17,35	100	/	Octobre	4,82	15,1	10,37	243
65	32	Blida	03	NF	ND	ND	61,55	15,90	100	/	Octobre	4,61	15,6	5,24	305
66	27	Blida	01	F10	ND	ND	59,7	24,6	100	/	Octobre	4,26	15,3	5,98	274
67	20	Blida	03	NF	ND	ND	57,17	18,07	150	/	Octobre	5,03	15,3	6,68	242
68	30	Blida	02	NF	ND	ND	61,95	27,22	150	/	Octobre	4,34	13,2	7,87	220
69	28	Blida	02	F20	ND	ND	55,8	25,17	100	/	Octobre	5,24	12,9	9,61	311
70	24	Blida	01	NF	ND	ND	58,32	21,02	200	/	Octobre	5,12	14,2	8,83	304
71	25	Blida	02	F 20	ND	ND	47,37	17,90	100	/	Octobre	4,76	12,7	5,48	284
72	30	Blida	02	NF	ND	ND	52,85	23,12	100	/	Octobre	5,32	13,8	6,45	197
73	31	Blida	01	NF	ND	ND	54,62	13,05	100	/	Octobre	4,22	13,3	5,87	194
74	36	Blida	01	F 20	ND	ND	59,35	21,42	100	/	Octobre	5,39	15,6	7,12	311
75	32	Tipaza	02	F 20	ND	ND	57.17	20,4	100	/	Octobre	4,17	12,8	6,68	241

Tableau 129 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hémobiologiques des pompistes (suite)

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Supercarburant (Litres/jour)	Essence Sans Plomb (Litres/jour)	Mois de prélèvement (2019)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ / mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
76	29	Tipaza	02	F 10	ND	ND	59,55	20,3	150	/	Octobre	5,32	14,7	5,44	176
77	27	Tipaza	06	NF	ND	ND	61,72	23,8	150	/	Octobre	5,65	16,3	9,02	228
78	32	Tipaza	02	NF	ND	ND	51,05	9,97	50	/	Octobre	4,71	13,6	7,88	237
79	37	Tipaza	03	NF	ND	ND	56,35	21,45	150	/	Octobre	5,24	12,7	8,08	297
80	35	Tipaza	04	NF	ND	ND	52,75	7,56	100	/	Octobre	4,84	14,0	8,89	264
81	22	Tipaza	02	NF	ND	ND	48,95	21,17	100	/	Octobre	5,51	15,8	6,95	216
82	30	Blida	03	NF	ND	ND	60,47	22,92	150	/	Octobre	5,12	11,5	7,99	248
83	26	Blida	05	F 20	ND	ND	55,1	31,22	150	/	Octobre	5,23	16,0	9,13	260
84	34	Blida	04	F 20	ND	ND	48,65	ND	50	/	Novembre	5,66	15,8	10,16	252
85	28	Blida	01	NF	ND	ND	52,37	25,8	150	/	Novembre	5,42	15,5	6,08	216
86	33	Boumerdes	03	NF	ND	ND	49,75	27,95	100	/	Novembre	4,92	13,2	4,12	189
87	28	Boumerdes	06	NF	ND	ND	55,1	22,15	150	/	Novembre	5,27	14,2	10,87	249
88	30	Boumerdes	04	F 06	ND	ND	60,05	23,92	150	/	Novembre	5,74	15,3	8,84	277
89	25	Boumerdes	02	F 15	ND	ND	46,1	12,85	100	/	Novembre	4,79	15,9	9,47	347
90	41	Blida	03	NF	ND	ND	58,62	21,05	100	/	Novembre	5,59	14,7	9,07	220
91	22	Blida	02	NF	ND	ND	48,95	23,15	100	/	Novembre	4,96	14,5	6,40	209

Tableau 129 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des pompistes (suite)

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Supercarburant (Litres/jour)	Essence Sans Plomb (Litres/jour)	Mois de prélèvement (2019)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g/dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
92	35	Blida	05	NF	ND	ND	56,35	6,37	100	/	Novembre	5,24	13,1	6,13	175
93	32	Blida	02	F 20	ND	ND	51,25	26,42	150	/	Novembre	4,62	13,6	8,47	245
94	28	Blida	05	NF	ND	ND	60,37	21,5	150	/	Novembre	5,13	14,7	6,34	218
95	35	Blida	03	NF	ND	ND	57,32	17,95	100	/	Novembre	4,07	13,6	5,35	184
96	27	Blida	02	NF	ND	ND	53,45	24,62	100	/	Novembre	4,29	14,2	8,67	248
97	27	Médéa	01	F 10	ND	ND	46,85	29,1	100	/	Novembre	5,72	16,5	7,18	314
98	30	Médéa	05	F 10	ND	ND	53,6	26,27	100	/	Novembre	5,95	15,7	5,80	197
99	32	Médéa	04	NF	ND	ND	54,05	23,92	200	/	Novembre	5,63	14,5	6,14	270
100	34	Médéa	03	F20	ND	ND	45,15	8.25	50	/	Novembre	5,33	13,0	9,07	167
101	25	Blida	04	NF	ND	ND	61,92	28,3	150	/	Novembre	4,82	15,2	6,95	164
102	22	Blida	04	NF	ND	ND	58,1	22,47	150	/	Novembre	4,58	13,4	7,64	252
103	35	Blida	02	NF	ND	ND	47,02	19,62	100	/	Novembre	4,37	12,8	8,75	244
104	38	Blida	04	F10	ND	ND	49,45	9,07	100	/	Novembre	4,69	14,3	8,71	263
105	25	Blida	03	F05	ND	ND	48,22	ND	50	/	Novembre	4,32	12,8	5,79	274
106	32	Blida	03	NF	ND	ND	55,7	21,15	100	/	Novembre	4,65	15,3	6,80	198

IV.6.1.2. Mécaniciens

Les résultats individuels des paramètres, chez les mécaniciens ont été rapportés au tableau 130.

Tableau 130 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des mécaniciens

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Mois de prélèvement (2019)	Catégorie de véhicules	Structure de réparation	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ / mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
107	35	Blida	07	F10	ND	ND*	61,27	21,45	Février	Léger	Locale	5,58	14,6	5,30	224
108	41	Blida	10	NF	ND	ND	50,8	12,92	Février	Léger	Locale	4,42	13,5	7,83	186
109	43	Ain defla	15	NF	ND	ND	49,05	6,15	Mars	Léger	Locale	4,68	12,4	6,56	205
110	37	Ain defla	08	F20	ND	ND	56,72	17,0	Mars	Léger	Locale	4,92	14,9	4,72	173
111*	50	Djelfa	03	F10	ND	ND	51,95	24,37	Mars	Léger	Locale	5,76	15,7	10,04	166
112	42	Bouira	16	NF	ND	ND	57,1	ND	Avril	Léger	Locale	4,43	14,4	7,32	234
113	45	Djelfa	03	F10	ND	ND	63,32	10,05	Avril	Léger	Locale	5,19	14,3	10,04	166
114	38	Bouira	10	NF	ND	ND	57,85	16,35	Avril	Léger	Locale	5,84	16,1	9,71	304
115	49	Chlef	17	F05	ND	ND	61,12	21,60	Avril	Léger	Locale	5,51	13,9	7,99	312
116	33	Chlef	08	F20	ND	ND	54,05	15,27	Avril	Léger	Locale	4,42	14,0	6,72	227
117	41	Bouira	15	NF	ND	ND	57,4	19,05	Avril	Léger	Locale	4,23	15,5	6,96	190
118	38	Chlef	12	F10	ND	ND	62,95	15,37	Avril	Léger	Locale	5,07	15,7	5,41	234
119	51	Chlef	22	NF	ND	ND	51,12	22,62	Avril	Léger	Locale	5,42	14,2	6,35	162
120	34	Bouira	06	F20	ND	ND	60,37	5,8	Avril	Léger	Locale	4,91	12,3	11,14	188
121	36	Bouira	11	NF	ND	ND	55,9	16,07	Avril	Léger	Locale	4,73	14,7	7,93	207
122	47	Tipaza	15	F20	ND	ND	51,17	12,22	Mai	Léger	Locale	4,27	15,8	6,17	254
123	39	Tipaza	10	F10	ND	ND	63,1	18,57	Mai	Léger	Locale	5,46	12,5	5,68	263
124	40	Tipaza	17	NF	ND	ND	62,07	21,15	Juillet	Léger	Locale	4,83	14,6	7,35	254
125	59	Tipaza	20	NF	ND	ND	50,45	16,12	Juillet	Léger	Locale	4,76	12,9	7,6	152
126	42	Tipaza	18	F10	ND	ND	71,6	18,95	Juillet	Léger	Locale	4,53	14,1	8,25	194

ND* : Non Détecté

Tableau 130 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hémobiologiques des mécaniciens (suite)

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Mois de prélèvement (2019)	Catégorie de véhicules	Structure de réparation	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
127*	43	Blida	25	NF	ND	ND	52,15	14,55	Juillet	Léger	Régionale	5,00	14,7	5,97	167
128	50	Blida	29	NF	ND	ND	61,85	25,3	Juillet	Léger	Régionale	5,32	13,3	5,82	177
129	54	Blida	18	F 05C	ND	ND	48,97	11,02	Juillet	Lourd	Régionale	5,21	15,9	8,08	246
130	40	Blida	18	F 10C	ND	ND	57,52	6,92	Juillet	lourd	Régionale	4,79	12,3	7,59	188
131*	38	Blida	21	F 20C	ND	ND	51,15	13,35	Juillet	lourd	Régionale	4,62	13,8	8,49	164
132*	48	Blida	26	F 20C	ND	ND	59,3	17,05	Juillet	Lourd	Régionale	4,61	14,5	6,79	208
133*	54	Blida	33	NF	ND	ND	53.92	13,42	Juillet	Lourd	Régionale	4,48	13,8	5,43	172
134	55	Blida	31	NF	ND	ND	49,2	17,90	Juillet	Lourd	Régionale	4,27	12,8	8,08	167
135	42	Blida	23	F 05C	ND	ND	76.37	15,02	Juillet	Leger	Régionale	4,87	14,4	10,56	218
136	52	Blida	24	NF	ND	ND	68,15	32,6	Juillet	Leger	Régionale	5,12	14,1	6,18	168
137*	47	Blida	27	NF	ND	ND	53,6	22,37	Juillet	Lourd	Régionale	5,16	14,5	10,06	177
138*	39	Blida	12	F 20C	1,15	ND	77,52	19,52	Juillet	léger	Régionale	5,11	15,2	7,69	206
139*	48	Blida	31	F 2C	ND	ND	52,4	21,60	Juillet	Lourd	Régionale	5,70	13,9	7,43	187
140*	48	Blida	25	F 20C	ND	ND	61,1	12,55	Juillet	léger	Régionale	4,75	13,5	8,35	220
141*	55	Blida	27	NF	ND	ND	52,02	29,87	Juillet	léger	Régionale	4,77	14,3	6,93	227
142*	41	Blida	15	F 15	0.71	ND	70,35	17,22	Juillet	léger	Régionale	4,68	14,2	10,81	164
143	53	Blida	37	F 05C	ND	ND	53,45	19.02	Juillet	lourd	Régionale	4,70	13,6	8,62	184
144	49	Blida	26	F 05C	ND	ND	71,17	20.92	Juillet	Leger	Régionale	4,74	14,1	7,18	162
145	35	Blida	07	NF	ND	ND	63,85	16,2	Juillet	Leger	Locale	4,33	13,1	6,52	156
146	52	Blida	30	F 05C	ND	ND	59,8	16,87	Juillet	léger	Locale	4,99	14,7	10,22	185
147	47	Blida	25	F 20C	ND	ND	51,65	21,10	Juillet	lourd	Régionale	4,12	13,0	6,62	205
148	47	Blida	30	F 10	ND	ND	54,6	9,45	Juillet	lourd	Régionale	5.62	14.2	8.47	212
149	46	Blida	25	F 20C	ND	ND	49,55	15.05	Juillet	lourd	Régionale	4,40	14,4	5,39	161
150	21	Blida	03	NF	ND	ND	53,7	ND	Juillet	léger	Locale	5,30	13,4	6,96	184
151	35	Blida	05	NF	ND	ND	57,72	6,32	Juillet	léger	Locale	4,70	14,0	6,58	241

Tableau 130 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hémobiologiques des mécaniciens (suite)

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Mois de prélèvement (2019)	Catégorie de véhicules	Structure de réparation	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g/dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
152	28	Blida	07	F 10C	ND	ND	63,85	ND	Juillet	léger	Locale	4,94	13,5	7,05	177
153	34	Blida	02	NF	ND	ND	52,32	16,85	Juillet	léger	Locale	5,34	12,9	6,23	272
154	36	Blida	05	F 10C	ND	ND	58,6	10.65	Juillet	léger	Locale	5,42	14,6	9,60	262
155	38	Blida	10	NF	ND	ND	51,55	ND	Juillet	lourd	Régionale	4,29	15,3	7,52	193
156	36	Blida	05	F 05C	ND	ND	53,25	26,8	Juillet	lourd	Régionale	5,05	15,0	6,82	227
157*	52	Blida	25	F 20C	0,86	0,59	51,45	18,6	Juillet	lourd	Régionale	4,37	15,2	7,45	185
158	45	Blida	25	F 06C	ND	ND	52,37	12,65	Juillet	lourd	Régionale	4,58	10,2	9,13	239
159	47	Blida	23	NF	ND	ND	59,77	8.25	Juillet	lourd	Régionale	5,05	14,4	4,44	212
160	32	Blida	10	NF	ND	ND	54,32	ND	Juillet	lourd	Régionale	4,89	14,3	8,19	193
161	45	Blida	22	NF	ND	ND	54,17	19.97	Juillet	lourd	Régionale	5,74	14,6	6,74	231
162	33	Blida	10	NF	ND	ND	54,47	6,67	Juillet	lourd	Régionale	4,91	13,3	9,56	295
163*	57	Blida	36	NF	ND	ND	52.02	18,47	Juillet	lourd	Régionale	5,72	15,1	10,35	293
164	45	Blida	12	F20	ND	ND	68,1	15,22	Juillet	léger	Régionale	5,05	13,7	6,12	198
165	51	Blida	28	NF	ND	ND	53,3	4,02	Juillet	lourd	Régionale	5,57	15,2	9,06	281
166	50	Blida	25	NF	ND	ND	71,35	20,62	Juillet	léger	Régionale	5,31	15,6	8,28	247
167	22	Blida	01	NF	ND	ND	56,47	12,75	Juillet	lourd	Régionale	4,85	14,0	9,08	271
168	48	Blida	15	NF	ND	ND	62,22	15.97	Juillet	léger	Régionale	5.13	14.7	6.52	285
169	38	Blida	10	F20	0,57	ND	56,67	14,05	Juillet	lourd	Régionale	4,92	14,1	6,09	208
170*	32	Blida	08	NF	ND	ND	54.25	16,1	Juillet	lourd	Régionale	5,08	14,7	8,44	299
171	49	Blida	20	F10	ND	ND	50,47	5,35	Juillet	lourd	Régionale	5,29	15,6	7,34	205
172*	42	Blida	11	F 30	0.93	ND	61,07	17,45	Juillet	léger	Régionale	4,60	14,3	9,44	186
173*	35	Blida	05	NF	ND	ND	53,12	13,72	Juillet	lourd	Régionale	5,72	16,1	7,24	231

Tableau 130: Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hémobiologiques des mécaniciens (suite)

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Mois de prélèvement (2019)	Catégorie de véhicules	Structure de réparation	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémog lo-bine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ / mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
174*	45	Blida	20	NF	1,25	ND	59,15	11,07	Juillet	lourd	Régionale	5,13	14,7	11,07	201
175	41	Blida	10	F 10	ND	ND	67,22	8,12	Octobre	léger	Locale	4,81	14,1	6,93	192
176	50	Blida	12	NF	ND	ND	58,05	25,35	Octobre	léger	Locale	4,13	13,2	4,56	247
177	48	Blida	15	NF	ND	ND	62,95	9,02	Octobre	léger	Locale	5,21	13,7	6,32	175
178	43	Blida	13	F 20	ND	ND	64,07	15,55	Octobre	léger	Locale	4,84	12,7	7,42	284
179	49	Blida	10	NF	ND	ND	79,15	ND	Octobre	léger	Locale	4.26	15.7	4.68	214
180*	45	Blida	15	NF	0.83	ND	65,02	28,52	Octobre	léger	Régionale	5.64	14.0	7.21	253
181*	52	Blida	26	F05	ND	ND	77,92	21,3	Octobre	léger	Régionale	4,95	15,7	7,32	164
182*	43	Blida	20	NF	ND	ND	63,12	18,4	Octobre	léger	Régionale	4,31	16,2	6,09	224
183*	36	Blida	10	F10	0.54	ND	71,32	14,35	Octobre	léger	Régionale	5.12	15.3	10.24	304
184	41	Blida	15	F20	ND	ND	61,5	21.97	Octobre	lourd	Régionale	4,67	14,4	6,13	233
185*	29	Blida	05	F20	ND	ND	65,05	19,85	Octobre	léger	Régionale	5,81	14,2	7,35	297
186*	50	Blida	25	NF	1.09	0.47	57,85	14,22	Octobre	lourd	Régionale	5,15	15,3	7,96	236
187	46	Blida	24	F20	ND	ND	53.12	9,67	Octobre	lourd	Régionale	4.84	13.8	9.21	173
188	42	Blida	20	NF	ND	ND	59,75	10.60	Octobre	lourd	Régionale	4.18	12.5	5.69	230
189	35	Blida	08	NF	ND	ND	55,47	6,05	Octobre	lourd	Régionale	4.58	14.3	8.07	215
190*	38	Blida	12	F10	ND	ND	51,15	18,27	Octobre	lourd	Régionale	4.82	13.8	8.56	241
191	41	Blida	12	F05	ND	ND	68,2	20,15	Octobre	léger	Régionale	5.67	15.9	6.76	193
192	47	Blida	18	NF	ND	ND	61,35	27,92	Octobre	léger	Régionale	4.98	12.9	6.52	214
193*	32	Blida	10	F30	ND	ND	54,02	10,35	Octobre	léger	Régionale	4.36	12.6	7.99	161
194	46	Blida	17	NF	ND	ND	50,12	9.87	Octobre	lourd	Régionale	5.12	13.8	6.84	189
195*	29	Blida	05	F20	1.19	ND	52,27	21,65	Octobre	lourd	Régionale	4.72	13.5	8.63	260

Tableau 130 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hémobiologiques des mécaniciens (suite)

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Mois de prélèvement (2019)	Catégorie de véhicules	Structure de réparation	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémog lo-bine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
196	44	Blida	20	NF	0.66	ND	51,6	17,37	Octobre	lourd	Régionale	5.06	15.3	7.02	182
197	35	Blida	09	F05	ND	ND	63,35	12,05	Octobre	léger	Régionale	4.73	13.6	10.84	208
198	31	Tipaza	04	NF	ND	ND	54.1	18,52	Octobre	Léger	Locale	4,85	13,4	7,63	223
199	39	Tipaza	08	NF	ND	ND	64,62	25,47	Octobre	Léger	Locale	5,12	15,3	4,99	214
200	41	Blida	17	NF	ND	ND	58,27	11,62	Octobre	Léger	Locale	4,83	14,3	6,72	206
201	42	Blida	22	NF	ND	ND	66,1	15,85	Octobre	Léger	Locale	4,88	14,7	8,70	253
202	26	Blida	04	F 20	ND	ND	60,1	7.92	Octobre	Léger	Locale	5,21	16,0	9,13	260
203	30	Blida	05	NF	ND	ND	56,2	20,15	Octobre	Léger	Locale	4,61	12,2	6,35	187
204	41	Blida	04	F 20	ND	ND	62,17	8.95	Novembre	Léger	Locale	4,02	13,7	5,18	281
205	39	Blida	10	NF	ND	ND	58,15	9,62	Novembre	Léger	Locale	4,19	14,4	6,35	206
206	34	Blida	08	F 20	ND	ND	68,02	15,2	Novembre	Léger	Locale	5,67	13,9	7,75	177
207	30	Blida	05	F 20	ND	ND	59,22	10.05	Novembre	Léger	Locale	4,93	15,0	10,2	219
208	34	Blida	09	F 5	ND	ND	53.07	17.92	Novembre	Léger	Locale	5,07	14,4	6,03	221
209	32	Blida	12	F 10	ND	ND	62,17	14,35	Novembre	Léger	Locale	4,82	13,6	7,22	184
210	25	Blida	02	NF	ND	ND	50,05	14,82	Novembre	Léger	Locale	5,64	14,8	5,71	201
211	29	Blida	07	F 20	ND	ND	61,75	8,62	Novembre	Léger	Locale	5,43	13,2	6,48	245
212	38	Blida	14	F 20	ND	ND	64,8	15,90	Novembre	Léger	Locale	5,41	15,3	5,79	246
213	42	Blida	16	F	ND	ND	59,57	11,02	Novembre	Léger	Locale	5,15	13,5	7,24	190
214	35	Blida	12	F 10	ND	ND	68,92	10,75	Novembre	Léger	Locale	4,76	14,1	9,30	183
215	38	Tipaza	10	NF	ND	ND	59,8	17,12	Novembre	Léger	Locale	4,22	15,3	5,35	259
216	41	Tipaza	13	F 10	ND	ND	53,47	12,07	Novembre	Léger	Locale	4,37	13,3	7,36	208
217	32	Médéa	07	F20	ND	ND	62,15	6,37	Novembre	Léger	Locale	5,16	14,7	6,44	172
218	28	Médéa	05	F20	ND	ND	58,07	ND	Novembre	Léger	Locale	5,25	15,1	10,12	253
219	43	Médéa	15	NF	0.48	ND	57,02	18,65	Novembre	Léger	Locale	4,21	12,5	7,68	194

Tableau 130 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des mécaniciens (suite)

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Mois de prélèvement (2019)	Catégorie de véhicules	Structure de réparation	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
220	36	Blida	12	NF	ND	ND	56,1	ND	Novembre	Léger	Locale	4,52	14.5	5,41	186
221	42	Blida	18	NF	ND	ND	62,17	15,05	Novembre	Léger	Locale	4,31	14.8	6,52	261
222	46	Blida	20	F20	ND	ND	65,3	12,92	Novembre	Léger	Locale	4,45	13.2	8,13	197
223	35	Blida	14	NF	ND	ND	60,52	14,47	Novembre	Léger	Locale	4,92	15.4	5,75	219
224	31	Blida	07	NF	ND	ND	56,37	17,12	Novembre	Léger	Locale	4,47	13.1	7,02	175
225	46	Boumerdes	15	NF	ND	ND	51,62	22,8	Novembre	Léger	Locale	5,13	15.4	5.58	242
226	41	Boumerdes	19	F20	ND	ND	59,4	16,82	Novembre	Léger	Locale	4,69	14.6	6,07	241
227	49	Boumerdes	21	NF	ND	ND	62,92	ND	Novembre	Léger	Locale	4,44	13.0	7,43	190
228	37	Blida	11	F20	ND	ND	53,85	8,15	Novembre	Léger	Locale	5,03	13.8	9,39	211
229	38	Blida	15	F20	ND	ND	57,62	15,90	Novembre	Léger	Locale	5,16	14.7	7,52	195
230	43	Blida	20	NF	ND	ND	61.12	10.82	Novembre	Léger	Locale	4,65	15.1	8,21	166

IV.6.1.3. Agents de « réparation carburant »

Les résultats individuels des paramètres, chez les agents de « réparation carburant », ont été rapportés au tableau 131.

Tableau 131 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des agentes de « réparation carburant »

N°	Age (ans)	Région	Ancienneté Dans le poste (ans)	Tabagisme (F ou NF)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Mois de prélèvement (2019)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ / mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
231	35	Djelfa	01	NF	ND	ND	49,3	ND	Avril	5,30	15,3	6,98	176
232	28	Djelfa	02	NF	ND	ND	52,47	10,74	Avril	4,55	12,8	5,59	215
233	28	Djelfa	01	NF	ND	ND	54,42	ND	Avril	5,48	14,1	5,1	253
234	33	Djelfa	03	F 20C	ND	ND	46,52	19,1	Avril	5,36	15,1	8,09	210
235	31	Djelfa	03	NF	ND	ND	51,67	15 ,34	Avril	5,12	14,6	5,24	235
236	32	Djelfa	03	NF	ND	ND	48,65	8.12	Avril	4,59	13,1	8,98	185
237	30	Djelfa	03	F 10C	ND	ND	59,52	7.44	Avril	5,03	14,5	7,60	234
238	26	Djelfa	01	NF	ND	ND	51,25	16.97	Avril	5,82	15,2	7,35	176
239	33	Djelfa	03	NF	ND	ND	53,5	15,75	Avril	4,95	14,2	6,86	217
240	24	Djelfa	02	NF	ND	ND	44,65	ND	Avril	5,13	15,2	5,75	184
241	33	Djelfa	04	NF	ND	ND	51,16	12,37	Avril	5,24	14,8	8,61	206

F : Fumeur

NF : Non-Fumeur

ND : Non Détecté

IV.6.2. Population témoin

Les résultats individuels des paramètres, chez les témoins ont été rapportés au tableau 132.

Tableau 132 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des témoins

N°	Age (ans)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
T1	26	ND	ND	31,45	ND	5,01	16,1	10,62	211
T2	23	ND	ND	32,12	ND	5,56	14,7	5,56	194
T3	35	ND	ND	33,07	ND	5,42	14,3	7,27	190
T4	32	ND	ND	28,70	ND	5,20	14,6	6,22	249
T5	23	ND	ND	29,05	ND	4,66	12,1	8,30	189
T6	26	ND	ND	30,65	ND	5,80	13,4	7,45	339
T7	30	ND	ND	27,3	ND	4,65	12,6	7,29	158
T8	32	ND	ND	34,87	ND	4,98	13,6	6,27	289
T9	30	ND	ND	29,15	5,35	5,62	15,6	7,82	317
T10	28	ND	ND	31,6	ND	5,28	15,9	7,59	207
T11	21	ND	ND	31,52	ND	5,41	15,2	7,43	307
T12	31	ND	ND	35,42	ND	5,03	14,1	9,32	240
T13	26	ND	ND	30,1	ND	5,88	15,5	10,89	211
T14	31	ND	ND	27,92	ND	5,50	16,1	5,51	253
T15	20	ND	ND	25,65	ND	5,46	16,3	6,26	231
T16	28	ND	ND	34,22	ND	5,16	13,8	7,13	238
T17	34	ND	ND	35,72	ND	5,50	15,4	7,84	210
T18	31	ND	ND	33,1	4,97	5,12	15,4	8,03	223
T19	28	ND	ND	29,05	ND	5,82	16,1	7,05	265
T20	21	ND	ND	28,97	ND	4,92	15,5	5,87	240
T21	25	ND	ND	27,67	ND	5,04	14,4	6,08	206
T22	22	ND	ND	32,97	5,02	5,07	13,2	9,48	323

ND : Non Détecté

Tableau 132 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des témoins (suite)

N°	Age (ans)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ / mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
T23	22	ND	ND	32,6	ND	5,46	15,0	7,02	272
T24	33	ND	ND	29,25	ND	5,36	14,5	5,36	228
T25	21	ND	ND	36,67	ND	5,09	15,2	7,63	161
T26	20	ND	ND	31,12	5.37	5,76	15,6	7,63	245
T27	27	ND	ND	26,2	ND	5,3	15,3	5,62	310
T28	28	ND	ND	32,05	ND	5,07	14,8	6,80	187
T29	21	ND	ND	22,85	ND	5,22	15,0	5,62	148
T30	21	ND	ND	25,4	ND	4,81	13,7	8,47	223
T31	25	ND	ND	31,02	ND	5,04	14,3	8,87	238
T32	27	ND	ND	26,67	4.52	5,12	13,3	6,70	236
T33	33	ND	ND	32,15	ND	4,67	15,9	7,08	211
T34	31	ND	ND	29,92	ND	4,73	14,5	9,53	174
T35	26	ND	ND	33,7	ND	4,25	12,9	9,16	219
T36	33	ND	ND	27,22	ND	5,54	13,4	5,80	179
T37	28	ND	ND	34,65	ND	4,57	14,8	7,42	204
T38	25	ND	ND	30,75	ND	5,89	13,4	6,21	188
T39	31	ND	ND	27,1	ND	5,61	15,6	6,84	317
T40	26	ND	ND	30,8	5.07	5,24	14,4	7,08	209
T41	23	ND	ND	28,15	ND	4,60	13,0	8,69	171
T42	24	ND	ND	29,52	5.85	5,39	14,8	6,21	195
T43	29	ND	ND	36,9	ND	4,97	13,1	8,54	284
T44	21	ND	ND	34,05	ND	5,05	13,8	7,82	240

Tableau 132 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des témoins (suite)

N°	Age (ans)	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
T45	21	ND	ND	27,3	ND	4,91	15,2	6,13	229
T46	29	ND	ND	26,12	4,67	5,23	14,8	5,85	176
T47	25	ND	ND	30,8	ND	4,62	14,0	7,61	290
T48	35	ND	ND	33,12	ND	5,11	13,6	5,64	198
T49	24	ND	ND	28,62	ND	4,98	14,4	6,29	217
T50	23	ND	ND	26,47	6,12	4,67	14,2	9,31	251
T51	27	ND	ND	35,85	ND	5,34	13,2	8,53	301
T52	31	ND	ND	31,22	ND	5,02	15,6	5,74	195
T53	30	ND	ND	28,1	ND	4,88	14,3	7,39	243
T54	24	ND	ND	34,15	ND	5,14	15,7	6,02	219
T55	21	ND	ND	32,07	4,9	5,40	13,9	5,87	161
T56	25	ND	ND	27,32	ND	4,85	13,3	8,05	252
T57	34	ND	ND	31,12	ND	4,71	15,2	5,84	206
T58	27	ND	ND	28,87	ND	5,24	14,6	7,13	284
T59	20	ND	ND	28,1	ND	4,70	13,4	6,02	193
T60	24	ND	ND	26,05	3,85	5,36	14,8	8,27	216
T61	23	ND	ND	30,62	ND	5,04	14,0	6,75	231
T62	21	ND	ND	34,72	ND	5,55	15,6	7,01	184
T63	25	ND	ND	28,15	5,92	5,41	15,2	6,82	152
T64	32	ND	ND	30,75	ND	4,43	12,4	6,39	246
T65	41	ND	ND	29,02	ND	4,88	13,4	7,96	251
T66	26	ND	ND	27,9	ND	5,03	14,3	9,71	331
T67	22	ND	ND	34,32	ND	5,07	12,8	6,23	244
T68	24	ND	ND	31,52	ND	5,19	14,5	7,50	202
T69	32	ND	ND	29,85	ND	5,34	14,6	7,01	318
T70	31	ND	ND	32,07	ND	4,92	15,3	8,37	204

Tableau 132 : Résultats individuels des paramètres toxicologiques et hématologiques des témoins (suite)

N°	AGE	Benzène (µg/l)	Toluène (µg/l)	Plomb Sanguin (µg/l)	Plomb Urinaire (µg/l)	Hématies (x 10 ⁶ /mm ³)	Hémoglobine (g /dl)	Leucocytes (x 10 ³ / mm ³)	Taux des Plaquettes (x 10 ³ /mm ³)
T71	22	ND	ND	25,6	ND	4,60	14,6	7,52	261
T72	33	ND	ND	29,25	ND	4,48	14,6	6,45	208
T73	21	ND	ND	26,67	ND	5,02	12,7	5,39	197
T74	20	ND	ND	31,05	ND	4,16	13,5	4,92	223
T75	27	ND	ND	36,2	ND	4,55	13,7	5,83	182
T76	28	ND	ND	32,05	5,1	4,23	14,8	5,71	167
T77	21	ND	ND	27,87	ND	4,25	15,2	6,05	183
T78	21	ND	ND	29,05	ND	4,91	14,1	4,57	213
T79	25	ND	ND	31,02	ND	5,71	15,2	10,15	301
T80	27	ND	ND	26,62	ND	5,68	12,6	4,94	192
T81	27	ND	ND	33,35	ND	5,21	13,8	5,96	295
T82	33	ND	ND	29,12	ND	5,32	13,7	5,98	214
T83	26	ND	ND	32,97	ND	4,36	14,2	7,54	296
T84	33	ND	ND	33,12	ND	5,21	14,6	9,13	281
T85	28	ND	ND	34,62	ND	4,54	14,0	6,77	186
T86	25	ND	ND	29,55	ND	4,93	12,9	7,71	245
T87	31	ND	ND	27,4	4,65	5,39	14,5	7,10	218
T88	26	ND	ND	31,10	ND	4,82	13,6	6,54	217
T89	23	ND	ND	31,82	ND	4,67	14,2	5,84	194
T90	24	ND	ND	28,65	ND	4,98	12,7	7,02	238

Chapitre V : Discussion des résultats

V.1. Résultats des témoins

V.1.1. Plombémie

La plombémie moyenne des 90 témoins était de 30.48 ± 2.92 µg/l, avec une valeur maximale de 36.9 µg/l. La médiane était de 30,7µg/l. Cette population n'est pas, professionnellement, exposée au plomb. Ces valeurs sont inférieures aux valeurs de référence, données, chez la population générale : 85 µg/l (ANSES, 2019). Elles sont, toutes, inférieures à 40 µg/l, bien en deçà de la valeur d'intervention de 50 µg/l, recommandée, en France, depuis 2016. Rappelons que nos sujets témoins sont non-fumeurs, ce qui pourrait participer à la réduction de la plombémie.

Il n'y a pas, en Algérie, un tel seuil réglementaire imposant la déclaration d'un saturnisme dans la population générale ; ce seuil d'intervention (valeur d'exposition de référence), qui induit des mesures de lutte et de prise en charge, varie, selon les réglementations étrangères entre 50 et 100 µg/l. L'ANSES (2019) a proposé une valeur d'exposition de référence, intermédiaire de 85 µg/l.

La plombémie moyenne de nos témoins est comparable à celle, rapportée par Zebbiche, en 2020 (30,2 µg/l), à l'issue d'une enquête nationale portant sur plus de 1200 adultes masculins. A l'issue de cette enquête, il est proposé, pour la population générale algérienne, une valeur de référence de 75 µg/l, proche de celle de l'ANSES.

La plombémie des témoins est bien inférieure à celles, relevées, à Alger, aux années 1980 (Azzouz, 1987) et 2000 (Abdi et Alamir, 2003) et qui dépassaient 130 µg/l ; Cette différence pourrait s'expliquer par une relative réduction de l'exposition générale au plomb, compte tenu de l'apparition de l'essence sans plomb, dans notre pays (Tableau 133).

Une étude, réalisée par Abdel Maksouda *et al* (2019), en Egypte., et portant sur un effectif réduit de 10 sujets, non, professionnellement, exposés, à rapporté une plombémie moyenne comparable à la notre (27.62 ± 1.01 µg/l).

Tableau 133 : Plombémie relevée chez de la population générale. Revue de quelques enquêtes internationales.

Pays / Région	Année	Effectif	Sujets	Plombémie moyenne	Référence
ALGERIE					
Alger	1986	132	Adultes masculins	136 µg/l	Azzouz, 1987
Alger	2001	1200	Adultes et enfants des deux sexes	132,4 µg/l	Abdi et Alamir, 2003
Constantine	2008	63	Adultes	69 µg/l	Haouat, 2008
National	2017	1223	Adultes masculins	30,2 µg/l	Zebbiche, 2020
Notre étude (Blida)	2019	90	Adultes Masculins	30,5 µg/l	Mammeri, 2020
AUTRES PAYS					
Italie	2000	1164	Adultes	38,5 µg/l	Apostoli <i>et al.</i> , 2002
France	2006 -2007	1949	Adultes	25,7 µg/l	Fréry <i>et al.</i> , 2011
Canada (Québec)	2003 - 2006	2098	Adultes	19,8 µg/l	INSPQ, 2007
Corée du Sud	2007 - 2008	2369	Adultes	17,2 µg/l	Son <i>et al.</i> , 2009
Canada	2014 - 2015	5948	Adultes et enfants des deux sexes	9,5 µg/l	Santé Canada, 2017
USA	2015 - 2016	2610	Adultes	9,2 µg/l	CDC, 2019

INSPQ : Institut National de Santé Publique du Québec

La plombémie de nos témoins est, relativement, plus élevée que celles, relevées, chez la population générale des pays européens ou américains. En Europe et en Amérique, la plombémie moyenne, chez la population générale, a baissé, concomitamment, à la réduction de l'exposition au plomb, notamment, par la suppression du plomb dans l'essence ; cette suppression est intervenue, très tôt, en Amérique, plus tard, en Europe. Il est à rappeler que, depuis 1990, l'essence au plomb est interdite au Canada (LCPE, 1990).

V.1.2. Plomburie

La plomburie moyenne des témoins était de $0.79 \pm 1.87 \mu\text{g/l}$. La valeur maximale était de $6.12 \mu\text{g/l}$. 14 valeurs de plomburie ont dépassé la valeur de référence de $1.4 \mu\text{g/l}$, donnée par NHANES (2019).

Il convient de rappeler que la plomburie spontanée est un médiocre indicateur de l'exposition au plomb et de sa dose interne. Les prélèvements d'urine comportent, en outre, un risque majeur de contamination externe (INRS, 2020), raison pour laquelle, peu d'études se sont intéressés à la plomburie dans l'évaluation de l'exposition de la population générale.

V.1.3. Benzène et toluène

Les solvants n'ont pas été détectés dans les urines des témoins. Rappelons que tous nos sujets étaient non-fumeurs. Dotés d'une technique HS-GC-MS, plus performante ($\text{LOD} = 0.015 \mu\text{g/l}$). Fustioni *et al* (2005) n'ont pu détecter de benzène, chez des sujets témoins fumeurs. Toutefois, une très faible exposition (pollution, tabagisme) n'est pas exclue.

V.1.4. Paramètres hématologiques

Leucocytes : toutes les valeurs étaient dans l'intervalle de référence.

Hématies : 03 valeurs étaient, légèrement, inférieures à la valeur normale de $4,28 \times 10^6/\text{mm}^3$, les 03 sujets représentaient 3,33% des témoins. Leur moyenne était de $4,21 \times 10^6/\text{mm}^3$. Les plombémies des 3 sujets restaient dans l'ordre de la moyenne ($31,05 - 33,7 \mu\text{g/l}$).

Hémoglobine : 08 valeurs étaient, légèrement inférieures à la valeur normale (13 g/dl), les 08 sujets représentaient 8,88% des témoins. Leur moyenne était de $12,63 \text{ g/dl}$. Les plombémies des sujets se situaient dans la moyenne ($29 - 34,3 \mu\text{g/l}$), voire, en deçà de la moyenne ($26,6 - 27,3 \mu\text{g/l}$).

V.2. Résultats de la population exposée (241 sujets)

V.2.1. Plombémie

La plombémie moyenne des 241 sujets exposés était de $57.21 \pm 6.41 \mu\text{g/l}$, avec une valeur maximale de $79.15 \mu\text{g/l}$ et une médiane de $57,1 \mu\text{g/l}$. Ces valeurs sont inférieures à la norme d'exposition de $180 \mu\text{g/l}$. (ANSES, 2019). Toutefois, 88,4% de ces sujets (213), présentaient des valeurs supérieures à $50 \mu\text{g/l}$, quand cette dernière n'a été relevée, chez aucun témoin. Près du tiers des sujets exposés (32,8%), affichaient des plombémies comprises entre 60 et $80 \mu\text{g/l}$.

La plombémie moyenne des sujets exposés était, significativement, plus élevée que celle des témoins ($30,48 \pm 2,92 \mu\text{g/l}$), à $p < 0,001$, soulignant la réalité de l'exposition du personnel travaillant dans le domaine des carburants.

V.2.1.1. Poste de travail

Les 124 mécaniciens apparaissaient comme étant plus exposés, avec une plombémie moyenne de $58,90 \pm 6,59 \mu\text{g/l}$, une valeur maximale de $79,15 \mu\text{g/l}$ et une médiane de $58,12 \mu\text{g/l}$. La plombémie moyenne des 106 pompistes était de $55,85 \pm 5,69 \mu\text{g/l}$, avec une valeur maximale de $67,57 \mu\text{g/l}$ et une médiane de $56,13 \mu\text{g/l}$. Les 11 agents de réparation présentaient la moyenne, la plus basse du groupe ($51,13 \pm 3,98 \mu\text{g/l}$), avec une valeur maximale de $59,52 \mu\text{g/l}$ et une médiane de $51,25 \mu\text{g/l}$. La différence est très significative, entre les 3 plombémies moyennes, à $p < 0,001$ (Figure 70).

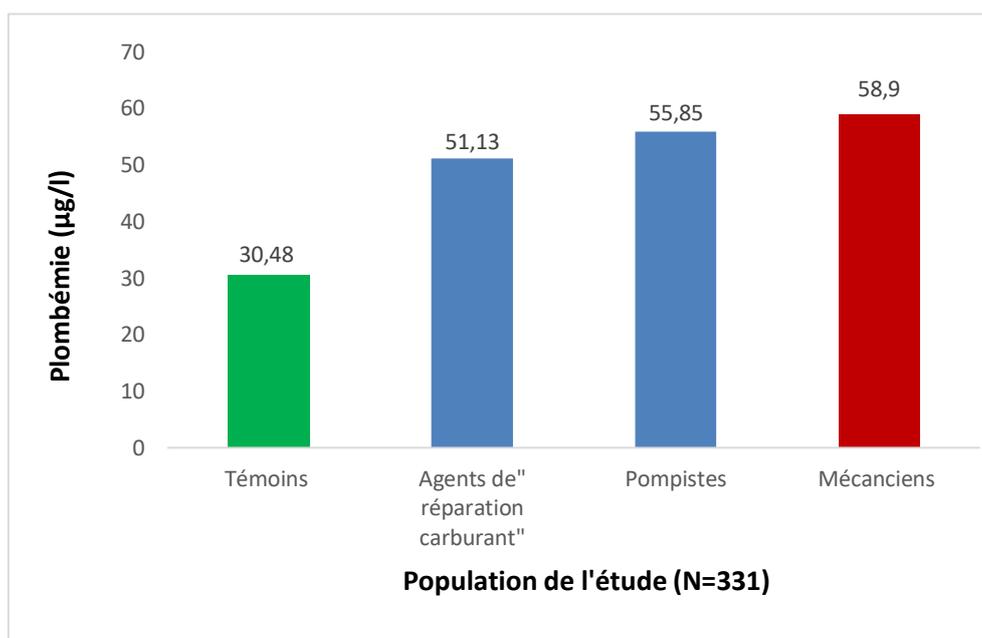


Figure 70 : Plombémies moyennes des sujets exposés et des témoins

L'exposition des mécaniciens, pourrait être liée à leurs conditions de travail ; ils reçoivent des véhicules, de toute sorte et travaillent, en intérieur, dans des ateliers où est disposé un bassin d'essence (20 l) destiné au nettoyage des pièces. A l'exposition, par voie respiratoire, liée aux rejets des véhicules et aux émanations du bassin d'essence, vient s'ajouter l'exposition, par voie cutanée, attendu qu'il est fréquent que les mécaniciens nettoient les pièces mécaniques, à l'essence, de même que leurs mains, en fin de travail.

V.2.1.2. Ancienneté au poste

Les deux groupes, les plus exposés sont ceux des mécaniciens et des pompistes ; chaque groupe occupe des postes spécifiques à sa fonction ; il reste que la source d'exposition, représentée par les carburants, est commune.

Nous avons regroupé les plombémies des 2 groupes et recherché une corrélation entre ces plombémies et l'ancienneté au poste, quelque soit ce dernier (Figure 71).

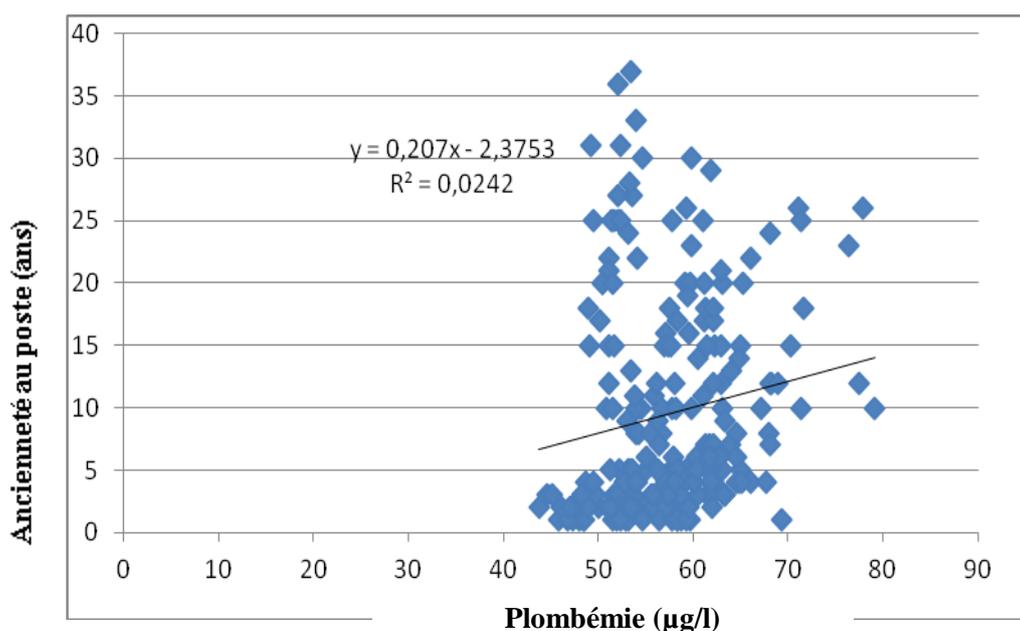


Figure 71 : Mécaniciens et pompistes. Corrélation : Plombémie (µg/l) / Ancienneté au poste (ans)

La corrélation est significative, à $p < 0,05$: Coefficient de corrélation = 0,1555, ddl = 228

V.2.1.3. Tabagisme

Il n'y avait pas de différence significative entre les plombémies moyennes des fumeurs ($57,89 \pm 7,26$ $\mu\text{g/l}$; valeur maximale de $77,92$ $\mu\text{g/l}$; médiane de $57,88$ $\mu\text{g/l}$) et des non-fumeurs ($56,61 \pm 5,52$ $\mu\text{g/l}$; valeur maximale de $79,15$ $\mu\text{g/l}$; médiane de $56,25$ $\mu\text{g/l}$). Le calcul de l'odds ratio, rapporté au tabagisme, au seuil de la plombémie de 50 $\mu\text{g/l}$ (OR = $0,56$; $p = 0,16$), comme au seuil de 60 $\mu\text{g/l}$ ($1,61$; $0,08$), n'est pas significatif, ce qui confirme l'absence du risque d'élévation accrue de la plombémie au regard du seul tabagisme.

V.2.2. Plomburie

La plomburie moyenne des 241 sujets exposés était de $17,03 \pm 7,86$ $\mu\text{g/l}$, avec une valeur maximale de $34,75$ $\mu\text{g/l}$, inférieure à la norme admise de 50 $\mu\text{g/l}$ (DFG, 2008).

V.2.2.1. Poste de travail

A la différence de la plombémie, les pompistes présentaient la plomburie la plus élevée ($20,67 \pm 7,51$ $\mu\text{g/l}$) avec une valeur maximale de $34,75$ $\mu\text{g/l}$ et une médiane de $21,66$ $\mu\text{g/l}$; celle des mécaniciens, était de $14,57 \pm 6,77$ $\mu\text{g/l}$, avec une valeur maximale de $32,60$ $\mu\text{g/l}$ et une médiane de $15,21$ $\mu\text{g/l}$. Les agents de réparation, comme pour la plombémie, présentaient la valeur, la plus basse, avec $9,62 \pm 7,12$ $\mu\text{g/l}$ avec une valeur maximale de $19,10$ $\mu\text{g/l}$ et une médiane de $10,74$ $\mu\text{g/l}$. La différence était très significative ($p < 0,001$) entre pompistes, d'une part, et mécaniciens et agents de réparation, d'autre part (Figure 72).

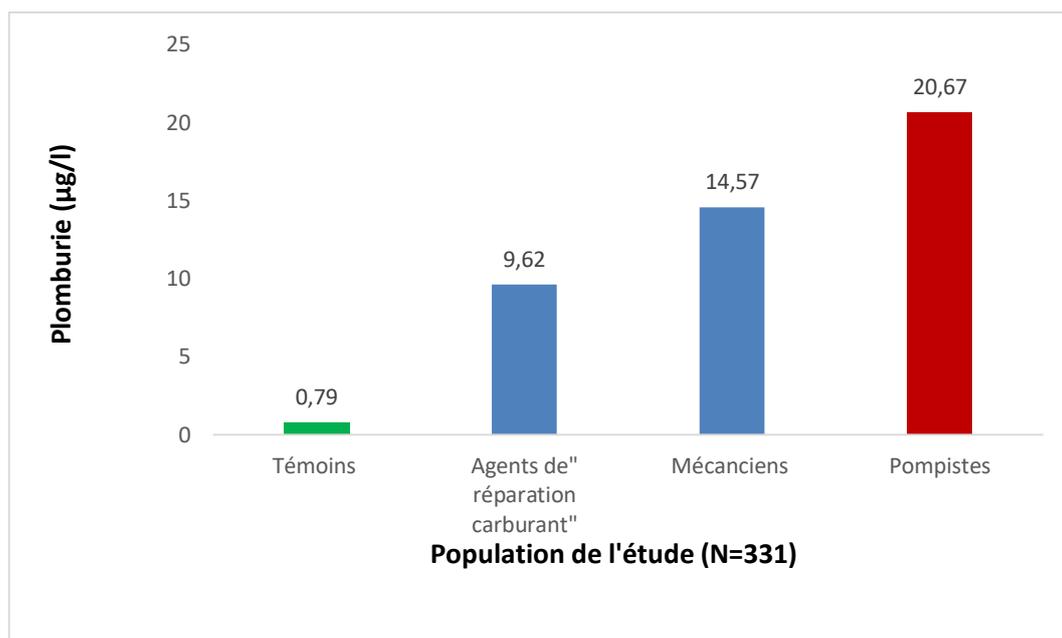


Figure 72 : Plomburies moyennes des sujets exposés et des témoins

L'élévation de la plomburie des pompistes pourrait, être liée, à une exposition plus marquée au plomb organique, présent dans l'essence.

V.2.2.2. Tabagisme

Tout comme pour la plombémie, il n'y avait pas de différence significative entre fumeurs ($16,80 \pm 7,77$ µg/l ; valeur maximale de 34,75 µg/l ; médiane de 17,28 µg/l) et non-fumeurs ($17,23 \pm 7,96$ µg/l ; valeur maximale de 32,60 µg/l ; médiane de 17,35 µg/l)

V.2.3. Benzène et toluène urinaires

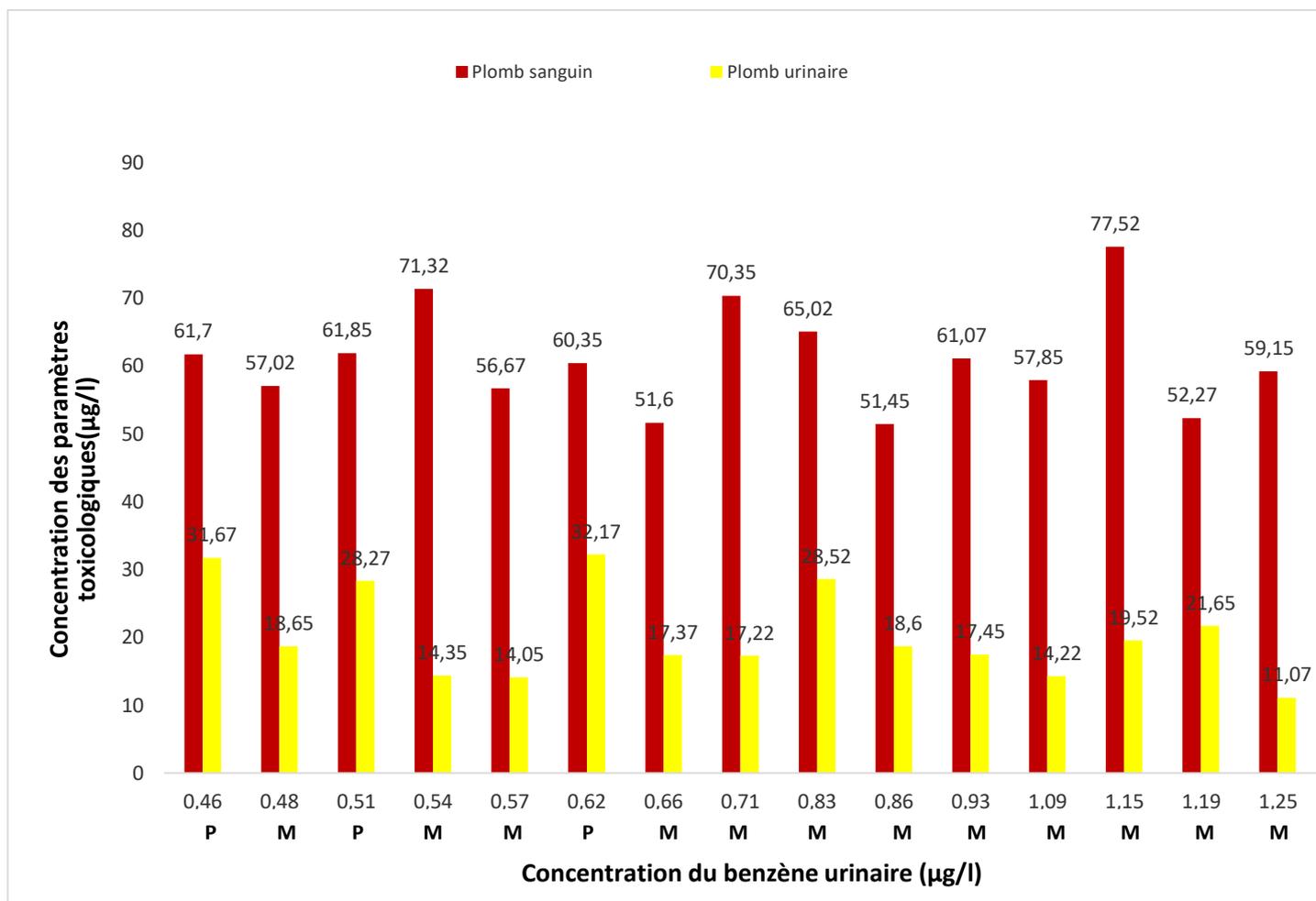
Le benzène urinaire a été détecté chez 15 sujets, parmi les 241 sujets exposés, soit 6,2% de la population : 03 pompistes et 12 mécaniciens. Les valeurs extrêmes étaient de 0,46 à 1,25 µg/l.

Neuf (09) sujets, soit, près des deux tiers, sont fumeurs, avec une moyenne de benzène urinaire de $0,77 \pm 0,28$ µg/l. La moyenne des 6 non-fumeurs était de $0,82 \pm 0,3$ µg/l, sans différence significative.

Les plombémies des 2 groupes, ne sont pas, statistiquement, différentes. La plombémie moyenne des fumeurs était de 62,7 µg/l, contre 58,5 µg/l pour les non fumeurs.

Le toluène a été détecté chez 02 sujets, aux concentrations de 0,47 µg/l et 0,59 µg/l, les deux sujets étaient des mécaniciens, l'un, fumeur et l'autre, non-fumeur.

La figure 73 présente les valeurs de la plombémie, de la plomburie, du benzène et du toluène urinaires, relevées chez les 15 sujets.



Figures 73 : Plombémie, plomburie, benzène et toluène urinaires, relevées chez les 15 sujets.

Les mécaniciens semblent être, plus exposés aux solvants, présents, notamment, dans l'essence sans plomb, comme le benzène. On relève, chez ces sujets, trois valeurs de plombémie, comprises entre 70 et 77,5 µg/l, deux valeurs supérieures à 60 µg/l (61 – 65 µg/l).

La plombémie des 3 pompistes varie de 60 à 62 µg/l.

V.2.4. Paramètres hématologiques

Leucocytes : 06 valeurs étaient, légèrement, supérieures à la valeur normale de $11 \times 10^3/\text{mm}^3$ (2,07% des sujets exposés), sans signification particulière ; les solvants n'ont pas été détectés chez les 06 sujets

Il convient, toutefois, de signaler la présence, parmi ces 6 sujets, de 4 plombémies supérieures à 60 µg/l (60 à 68 µg/l).

Hématies et hémoglobine : 19 valeurs de numération d'hématies, étaient inférieures à la valeur normale de $4,28 \times 10^6/\text{mm}^3$ (7,88% des sujets exposés). 25 valeurs d'hémoglobine étaient inférieures à la valeur normale de 13 g/dl (5,39% des sujets exposés). On relève, chez ces 25 sujets, 6 valeurs de plombémie, supérieures à 60 µg/l (60 – 64 µg/l), soit près du quart de l'effectif.

Globalement, il ne semble pas exister d'effet notable de l'exposition sur les paramètres hémobiologiques. C'est ce qui ressort, également, du calcul de l'odd ratio, non significatif, impliquant la réduction du taux d'hémoglobine (<13 g/dl) et l'exposition au carburant.

V.3. Résultats des pompistes

V.3.1. Plombémie

La plombémie moyenne des pompistes était 55.85 ± 5.69 µg/l ; la valeur maximale de 67.57 µg/l, était inférieure à la norme de 180 µg/l. (ANSES, 2019).

On a relevé 86 valeurs supérieures à 50 µg/l, soit 81,13 % des pompistes.

La différence entre la plombémie moyenne des pompistes est celle des sujets témoins (30.48 ± 2.92 µg/l) était, statistiquement, très significative. ($p < 0.001$)

V.3.1.1. Volume de carburant distribué

La plombémie moyenne s'élevait avec le volume de supercarburant distribuée, avec une moyenne maximale de 62.59 ± 1.35 µg/l, chez le groupe qui délivrait un volume supérieur à 200 l/jour. La différence entre la plombémie moyenne du deuxième groupe (58.91 ± 4.30 µg/l), avec 101 – 200 l/jour et celle du premier groupe (52.38 ± 4.78 µg/l), avec un volume inférieur à 100 l/jour, était, statistiquement, significative, à $p < 0.001$ (Figure 74).

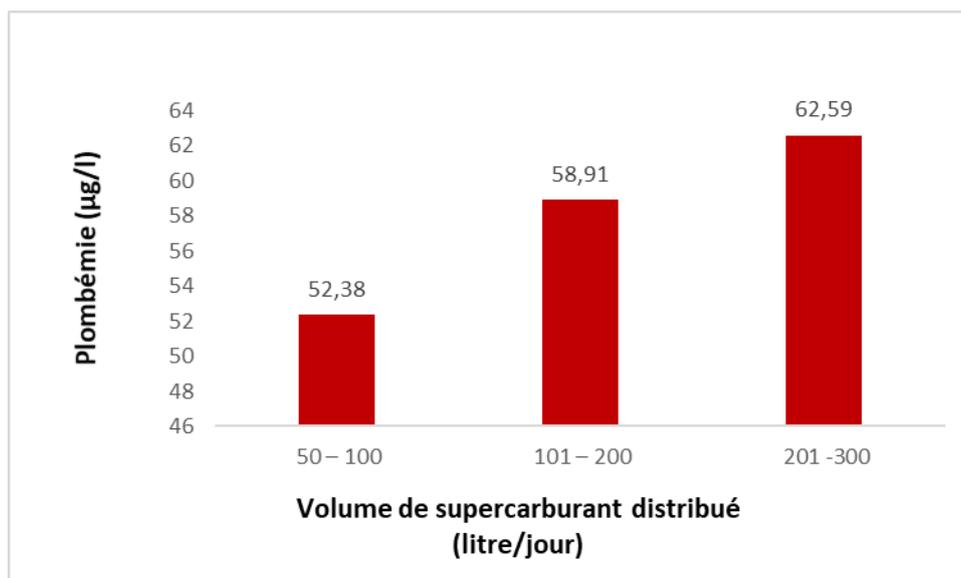


Figure 74 : Plombémies moyennes des pompistes, selon le volume de carburant distribué.

La plombémie moyenne du groupe des 16 pompistes, qui distribuaient du supercarburant et de l'essence sans plomb ($58.89 \pm 5.99 \mu\text{g/l}$), était supérieure, de façon significative ($p < 0.001$), à celle des 90 pompistes qui ne distribuaient que du supercarburant ($55.31 \pm 5.50 \mu\text{g/l}$). Cette différence est, probablement liée au volume de carburant distribué, sachant que les 16 pompistes du premier groupe délivraient plus de 200 litres de supercarburant, par jour (Figure 75).

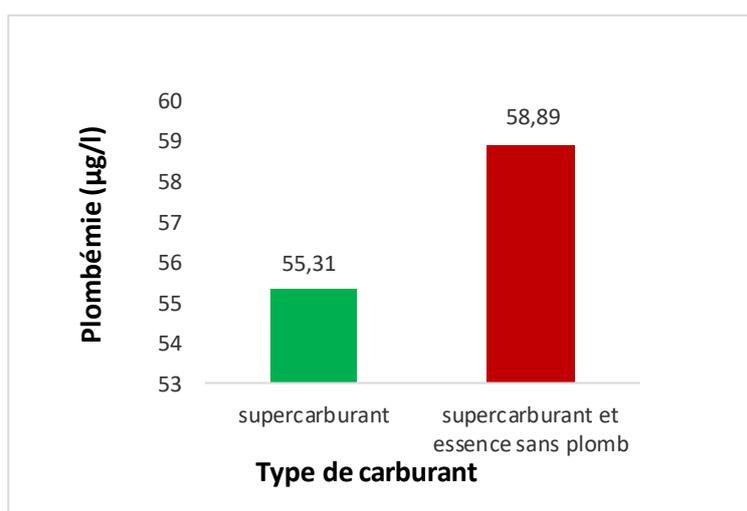


Figure 75 : Plombémies moyennes des pompistes, selon le type de carburant distribué.

V.3.1.2. Ancienneté au poste (Figure 76)

La plombémie progresse avec l'ancienneté au poste. Il n'existe pas de différence significative entre les moyennes du premier groupe (1 – 2 ans) du deuxième groupe (3 – 4 ans). Par contre, la différence est très significative entre les moyennes du deuxième et du troisième groupe (5 – 10 ans) ($p < 0.001$).

Abdel Maksouda *et al* (2019) ont retrouvé des résultats comparables, chez une population de 40 sujets travaillant dans des stations de carburant. Les sujets, présentant une ancienneté de plus de 6 ans, affichaient une plombémie moyenne de $72.42 \pm 1.41 \mu\text{g/l}$; la moyenne était de $59.45 \pm 3.48 \mu\text{g/l}$, chez les sujets présentant une ancienneté de plus de 05 ans.

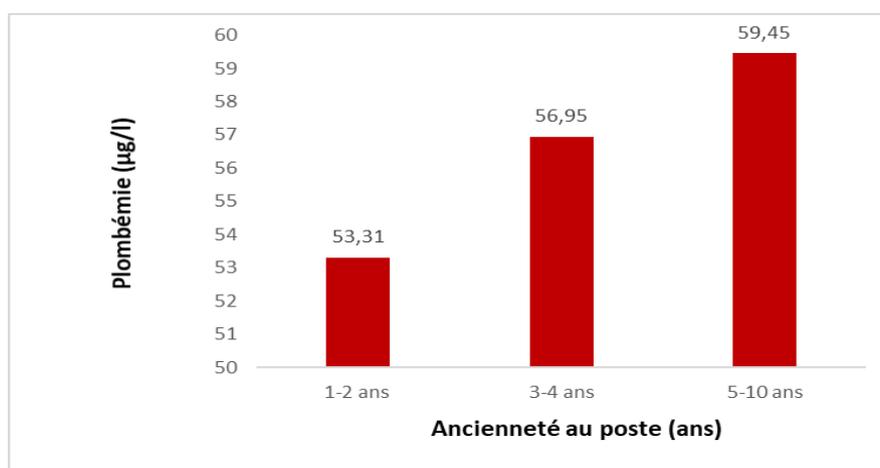


Figure 76 : Plombémies moyennes des pompistes, selon l'ancienneté au poste.

V.3.1.3. Importance de l'exposition

La valeur maximale de $67.75 \mu\text{g/l}$ a été enregistrée, chez un travailleur (N°50) âgé de 38 ans, qui était en poste, à Tipaza, depuis 04 ans ; le volume distribué de supercarburant était de 200 l/jour. Bien que plus élevée, cette plombémie n'était pas très éloignée de celles des sujets délivrant des volumes de supercarburant, plus importants, tels que les pompistes N° 01 ($63,40 \mu\text{g/l}$) et N° 44 ($61,4 \mu\text{g/l}$), avec, respectivement, 250 l/j et 300 l/j.

Au regard des valeurs d'interprétation de la plombémie, chez les sujets exposés ($180 \mu\text{g/l}$), l'exposition des pompistes n'est pas élevée. Il faut souligner que le volume de carburant distribué par les pompistes de notre étude est, nettement, moins important que celui délivré par d'autres structures telles que celles de NAFTAL.

V.3.2. Plomburie

La plomburie moyenne des pompistes était de $20.67 \pm 7.51 \mu\text{g/l}$ (médiane = $21,66 \mu\text{g/l}$). La valeur maximale de $34.75 \mu\text{g/l}$, est inférieure à la norme de $50 \mu\text{g/l}$. (DFG, 2008).

Toutefois, la différence entre la plomburie moyenne des pompistes et celle des sujets témoins ($0.79 \pm 1.87 \mu\text{g/l}$) est très significative ($p < 0.001$).

La relative exposition de nos sujets pompistes pourrait être lié au fait que cette population est exposée au plomb organique, rapidement, distribué dans les organes et éliminé dans les urines (INRS, 2020).

V.3.2.1. Volume de carburant distribué

Comme pour les plombémies, les plomburies moyennes s'élevaient avec le volume de supercarburant distribué, avec une moyenne maximale de $27,92 \mu\text{g/l}$, chez le troisième groupe qui délivrait un volume supérieur à 200 l/jour . La différence entre la plomburie moyenne du deuxième groupe ($24.65 \pm 4.12 \mu\text{g/l}$) et celle du premier groupe ($16.33 \pm 7.64 \mu\text{g/l}$) est, statistiquement, significative, à $p < 0.001$ (Figure 77).

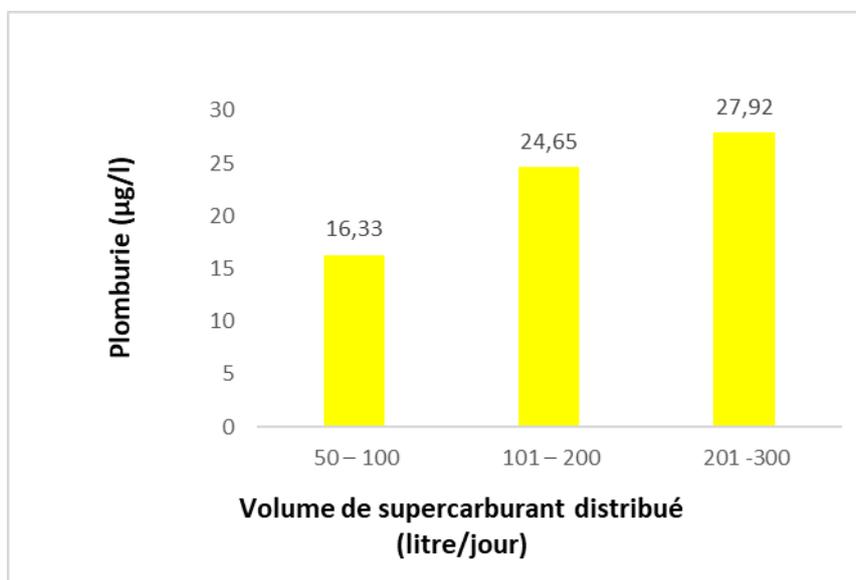


Figure 77 : Plombémies moyennes des pompistes, selon le volume de supercarburant distribué.

La plomburie moyenne du groupe des 16 pompistes qui distribuait du supercarburant et de l'essence sans plomb ($25.73 \pm 5.97 \mu\text{g/l}$) est supérieure, de façon significative, à celle des 90

pompistes qui ne distribuait que du supercarburant ($19.78 \pm 7.43 \mu\text{g/l}$) ($p < 0.001$). Cette différence est, probablement, liée au volume de carburant distribué, sachant que les pompistes du premier groupe (16) délivraient plus de 200 litres de supercarburant, par jour.

V.3.2.2. Ancienneté au poste

La plomburie ne progresse pas avec l'ancienneté au poste. On rappelle que cette population de pompistes semble, principalement, exposée au plomb organique dont l'élimination urinaire est rapide ce qui fait que cet indicateur reflète l'exposition récente et pas la charge interne (INRS, 2020).

V.3.3. Benzène et toluène urinaire

Rappelons que le benzène urinaire a été détecté chez 03 sujets, parmi les 106 pompistes, soit 2,83% de la population. La valeur maximale était de $0,62 \mu\text{g/l}$. On compte 2 fumeurs parmi les 03 sujets.

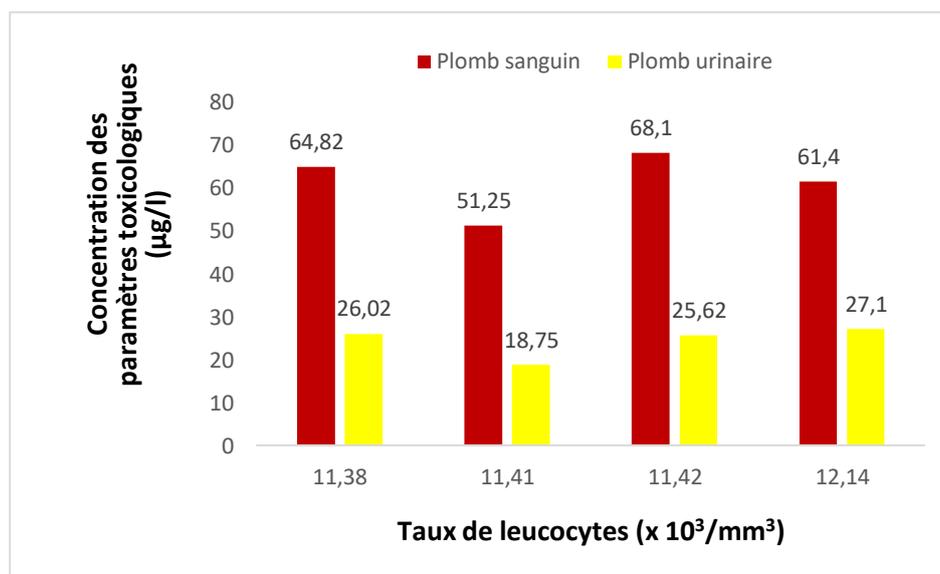
Le toluène n'a été détecté chez aucun pompiste, cela peut être expliqué par une faible exposition de cette population d'autant plus que seulement 0.06% du toluène inhalé est éliminé dans les urines sous forme inchangée. (Janasik *et al.*, 2008).

Une étude a été réalisée par Fustinoni *et al* (2005), en Italie, sur une population de 78 pompistes (69 hommes et 9 femmes), âgés de 42.3 ± 12.7 ans, avec 41 % de fumeurs. Le benzène urinaire a été détecté chez 06 sujets, soit 7.69%, taux supérieur à celui de notre étude (2.83%). Cette population était plus exposée que la nôtre, elle présentait des valeurs extrêmes de benzène de 0.14 à $5.61 \mu\text{g/l}$. Les valeurs extrêmes, relevées dans notre étude, étaient de $0.46 \mu\text{g/l}$ à $0.62 \mu\text{g/l}$, inférieures au seuil de $7,5 \mu\text{g/l}$, limite d'exposition tolérable, en fin de poste (DFG, 2016).

Il est à noter que la technique de dosage de Fustinoni *et al* (2005), est plus sensible que la nôtre (espace de tête « purge et piège » - chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectroscopie de masse après micro extraction en phase solide). Sa limite de détection ($0.015 \mu\text{g/l}$) lui permet de doser des valeurs très basses. Notre technique affichait une limite de détection de $0.43 \mu\text{g/l}$.

V.3.4. Paramètres hématologiques

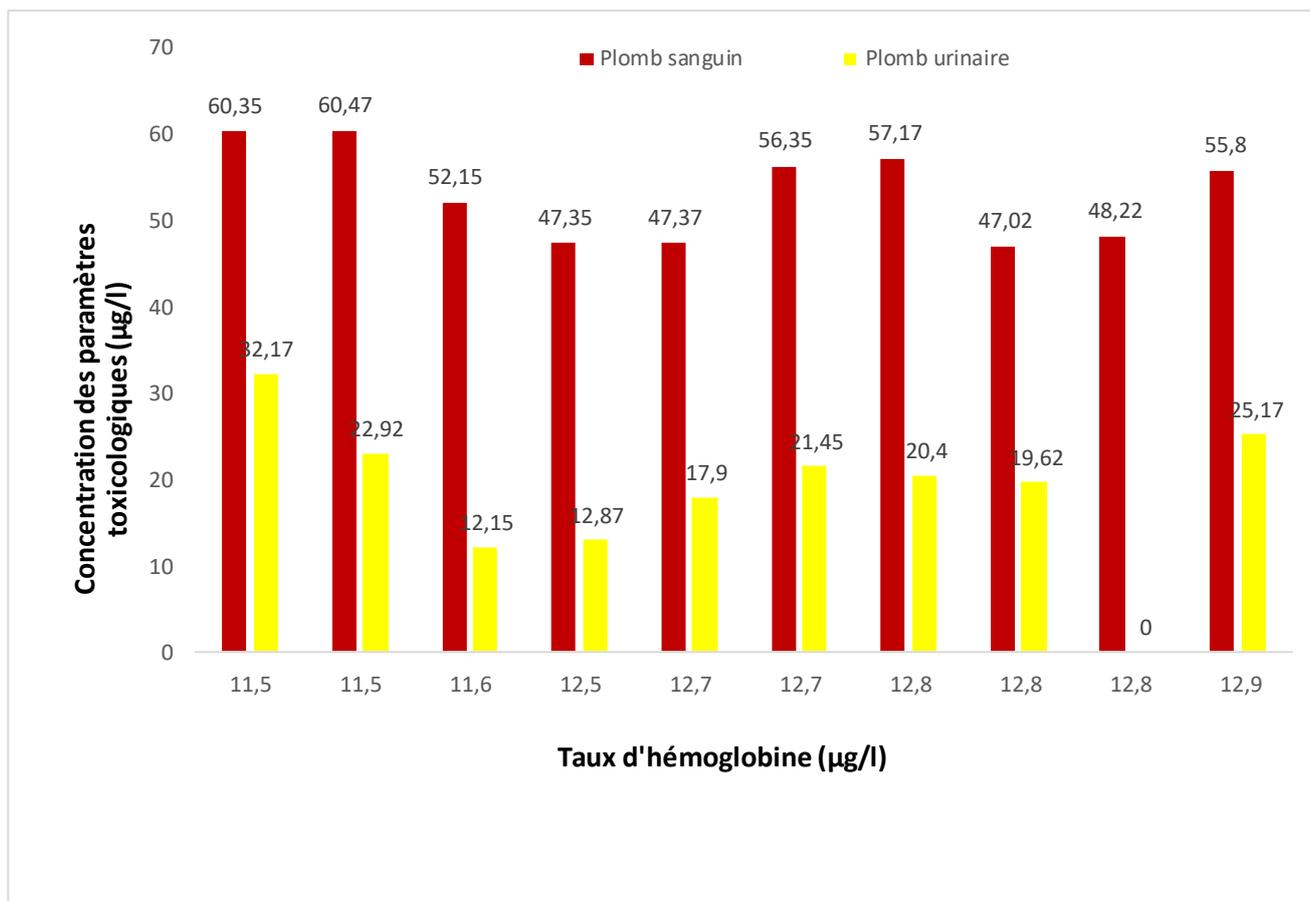
Leucocytes : 04 valeurs étaient supérieures à la valeur normale de $11 \times 10^3/\text{mm}^3$, les 04 sujets représentaient 3,77% des pompistes (Figure 78). Les solvants n'ont pas été détectés chez les 04 sujets. Trois sujets présentaient, toutefois, des plombémies supérieures à $60 \mu\text{g/l}$ (61 à $68 \mu\text{g/l}$).



Figures 78 : Plombémie, plomburie, relevées chez les 04 pompistes présentant un taux de leucocytes supérieur à la normale ($11 \times 10^3/\text{mm}^3$).

Hématies : 08 valeurs étaient inférieures à la valeur normale de $4,28 \times 10^6/\text{mm}^3$, les 08 sujets représentaient 7,54% des pompistes. Les plombémies variaient de 47 à $65 \mu\text{g/l}$. Les solvants n'ont pas été détectés chez les 08 sujets.

Hémoglobine : 10 valeurs étaient, légèrement, inférieures à la valeur normale (13 g/dl), les 10 sujets représentaient 9,43% des pompistes (Figure 79).



Figures 79 : Plombémie et Plomburie relevées chez les 10 pompistes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à la norme (13 g/dl).

V.4. Résultats des mécaniciens

V.4.1. Plombémie

La plombémie moyenne des mécaniciens était de $58,90 \pm 6,59$ µg/l (médiane de 58,12 µg/l), avec une valeur maximale de 79,15 µg/l, inférieure à la norme de 180 µg/l. (ANSES, 2019). La différence entre la plombémie moyenne des sujets exposés est celle des sujets témoins ($30,48 \pm 2,92$ µg/l) est, statistiquement, très significative ($p < 0.001$).

V.4.1.1. Type de véhicule

Le groupe, travaillant sur les véhicules légers, est plus exposé au plomb, avec une plombémie moyenne de 60.02 ± 6.52 µg/l; le groupe, travaillant sur les véhicules lourds présente une

plombémie moyenne ($53.92 \pm 3.21 \mu\text{g/l}$), plus basse ; la différence est significative, à $p < 0.001$ (Figure 80).

Rappelons que l'exposition des mécaniciens relève des deux voies, respiratoire (gaz d'échappement et émanations d'essence) et cutanée (nettoyage, à l'essence, des pièces mécaniques). Le contact cutané permet le passage du plomb organique (plomb tétra éthyle et plomb tétra méthyle) ; le plomb inorganique est issu des gaz d'échappement, une source conditionnée par la nature des véhicules pris en charge ; à cet égard, les véhicules légers, qui fonctionnent, principalement, à l'essence (plomb), émettent, à priori, plus de plomb. Les véhicules lourds fonctionnent au gasoil.

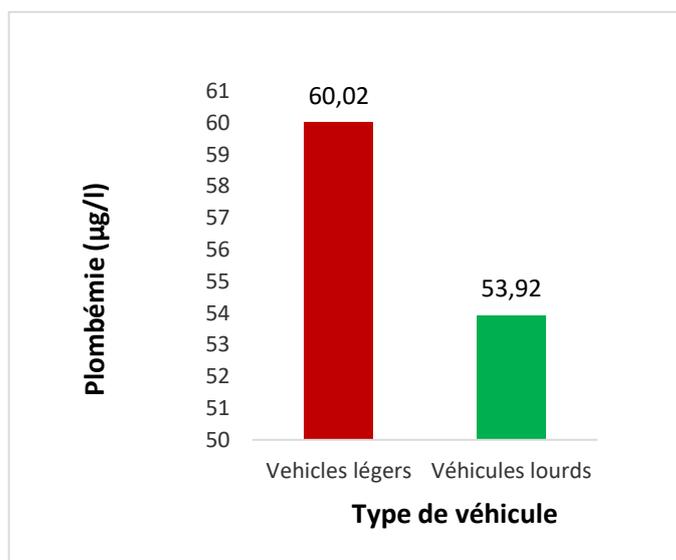


Figure 80 : Plombémie moyenne des mécaniciens selon le type de véhicule

V.4.1.2. Structure d'exercice

La plombémie moyenne du groupe exerçant dans la structure régionale ($65.58 \pm 7.38 \mu\text{g/l}$) est plus élevée que celle des sujets des structures locales ($59.48 \pm 5.46 \mu\text{g/l}$) ; la différence est très significative. ($p < 0.001$). Cette différence est, probablement, liée au niveau d'activité plus intense, dans la structure de réparation régionale.

V.4.1.3. Importance de l'exposition

Aucune valeur de plombémie n'a dépassé le seuil de $180 \mu\text{g/l}$, limite d'exposition tolérable, en début de poste (ANSES, 2019), notant la relative exposition de cette population.

La valeur maximale de $77.52 \mu\text{g/l}$ a été enregistrée, chez un travailleur (N°138) âgé de 39 ans, qui était en poste, dans la structure régionale de réparation, depuis 12 ans.

Il n'existe pas de différence notable entre la plombémie moyenne du groupe qui avait procédé, le jour du prélèvement, au nettoyage, à l'essence ($58.62 \pm 8.19 \mu\text{g/l}$) et celle des autres sujets ($58,97 \pm 6,14$). Rappelons que l'exposition cutanée est liée aux dérivés organiques du plomb, une forme pour laquelle le dosage de la plombémie totale constitue un médiocre indicateur (INRS, 2020).

V.4.2. Plomburie

La plomburie moyenne des mécaniciens était de $14.57 \pm 6.77 \mu\text{g/l}$ (médiane de $15,21 \mu\text{g/l}$), avec une valeur maximale de $32.60 \mu\text{g/l}$, inférieure à la norme de $50 \mu\text{g/l}$ (DFG, 2008). La différence entre la plomburie moyenne des mécaniciens et celle des sujets témoins ($0.79 \pm 1.87 \mu\text{g/l}$) est très significative ($p < 0.001$), soulignant l'exposition des mécaniciens.

V.4.2.1. Structure d'exercice des mécaniciens « véhicules légers »

Comme pour la plombémie, la plomburie moyenne des sujets relevant de la structure régionale ($19.53 \pm 6.06 \mu\text{g/l}$) est plus élevée que celle des sujets des structures locales ($13.24 \pm 6.63 \mu\text{g/l}$) ; la différence est significative, à $p < 0.001$.

V.4.2.2. Ancienneté au poste (Figure 81)

Il est à souligner la différence très significative ($p < 0.001$) entre les moyennes urinaires du quatrième groupe (21 – 40 ans) et du deuxième groupe (6 – 10 ans). Par contre, la différence n'est pas significative entre les moyennes des autres groupes. Il convient de rappeler que le plomb urinaire total (spontané et sans chélateur), est un médiocre indicateur de la charge interne en plomb (INRS, 2020).

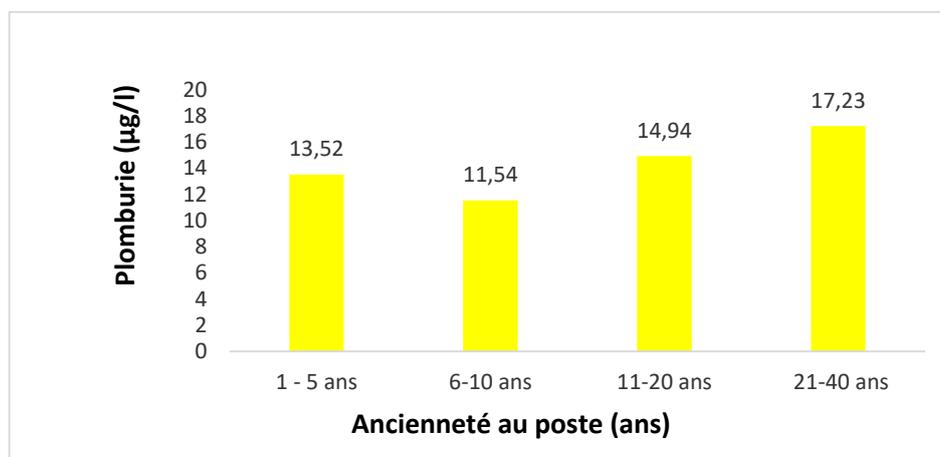


Figure 81 : Plomburies moyennes des mécaniciens, selon l'ancienneté au poste.

V.4.2.3. Importance de l'exposition

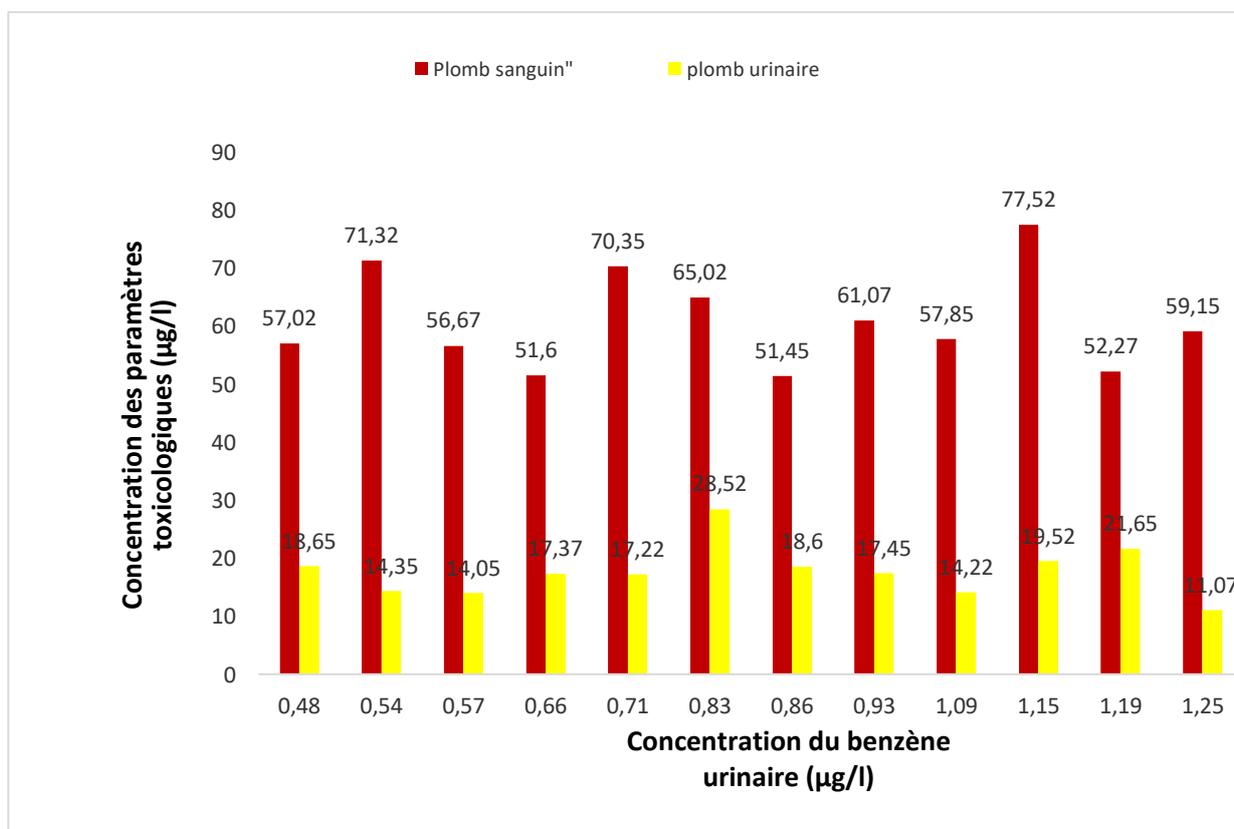
Aucune valeur n'a dépassé le seuil de 50 $\mu\text{g/l}$, limite d'exposition tolérable, en fin de poste (DFG, 2019).

La valeur maximale de 32.60 $\mu\text{g/l}$, a été relevée, chez un travailleur (N°136) âgé de 52 ans, en poste, dans la structure de réparation régionale, depuis 24 ans.

Sans être significative, il existe une différence entre la plomburie moyenne des mécaniciens qui avait eu un contact cutané avec l'essence, le jour de prélèvement ($25.71 \pm 8.3 \mu\text{g/l}$) et celle des autres sujets ($13.65 \pm 6.92 \mu\text{g/l}$).

V.4.3. Benzène et toluène urinaires

Il est à rappeler que le benzène urinaire a été détecté chez 12 mécaniciens, soit 9,67% des sujets. La valeur maximale était de 1,25 $\mu\text{g/l}$. Sur les 12 sujets, sept (07), sont fumeurs (Figure 82).



Figures 82 : Plombémie, plomburie et benzène urinaire, relevés chez 12 mécaniciens.

Neuf (09) sujets avaient eu un contact cutané, avec l'essence, le jour du prélèvement, ce qui pourrait témoigner de l'absorption cutané du benzène, en absence de gant de protection. La possibilité de passage transcutané du benzène, chez des mécaniciens, a été rapportée dans une étude de Gaudin *et al.* (2002). Selon Laitien *et al.* (1994), le passage transcutané du benzène pourrait aller jusqu'à 80 %.

Le benzène a été détecté (12 sujets) plus que le toluène (02 sujets). Il semble qu'il y'a une différence de capacité de pénétration transcutanée propre à chaque solvant ; une étude d'Adami *et al.* (2006), portant sur la pénétration transcutanée des BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes) présents dans l'essence, a montré que le benzène, avec le plus grand coefficient de pénétration, est, plus, rapidement, absorbé à travers la peau, que le toluène et les autres solvants.

A cela s'ajoute, le fait que, seulement, 0.06% du toluène inhalé est éliminé dans les urines, sous forme inchangée, objet de notre dosage (Janasik *et al.*, 2008).

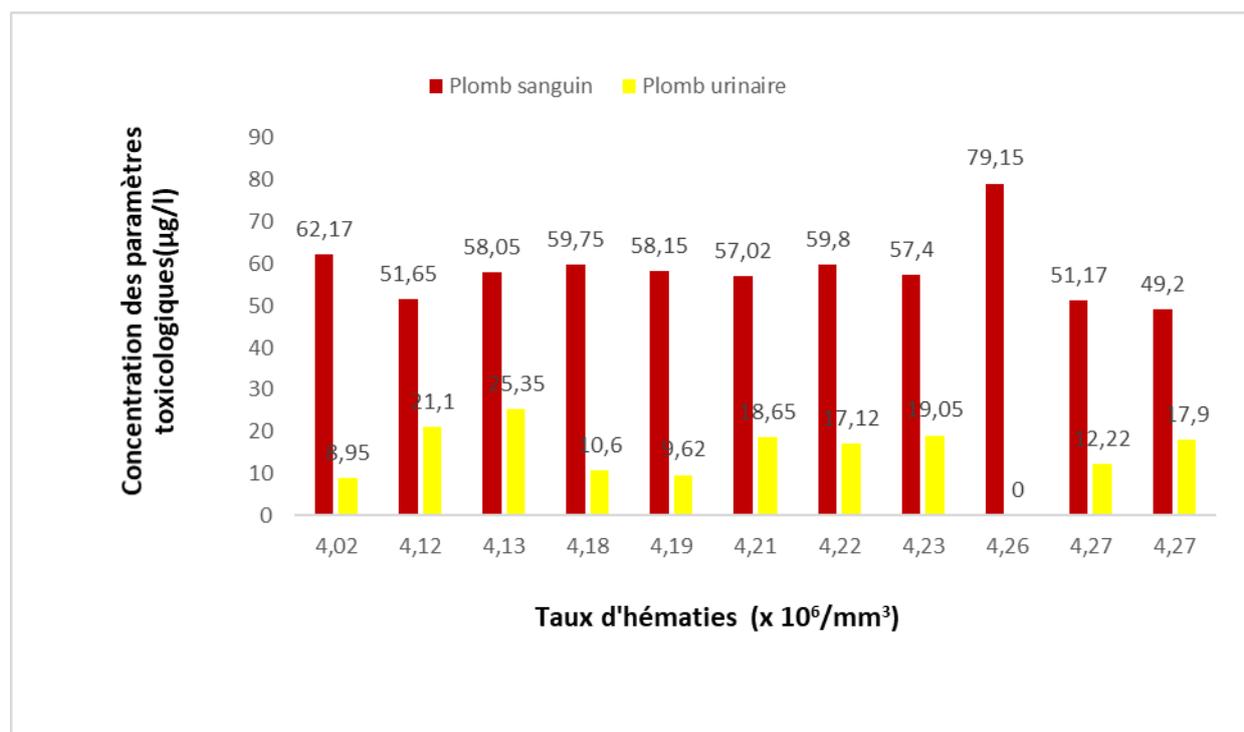
Les normes toxicologiques des deux solvants, respectivement, de 7,5 µg/l, pour le benzène (DFG, 2016) et 30 µg/l, pour le toluène (INRS, 2020), ne sont dépassées, dans aucun cas, témoignant d'une exposition, relativement, faible.

V.4.4. Paramètres hématologiques

Leucocytes : 02 valeurs (1,61%) étaient, très légèrement, supérieures à la valeur normale de $11 \times 10^3/\text{mm}^3$, sans signification biologique.

Hématies : 11 valeurs étaient inférieures à la valeur normale de $4,28 \times 10^6/\text{mm}^3$, les 10 sujets représentaient 8,87% des mécaniciens. Leur moyenne était de $4,19 \times 10^6/\text{mm}^3$ (figure 83).

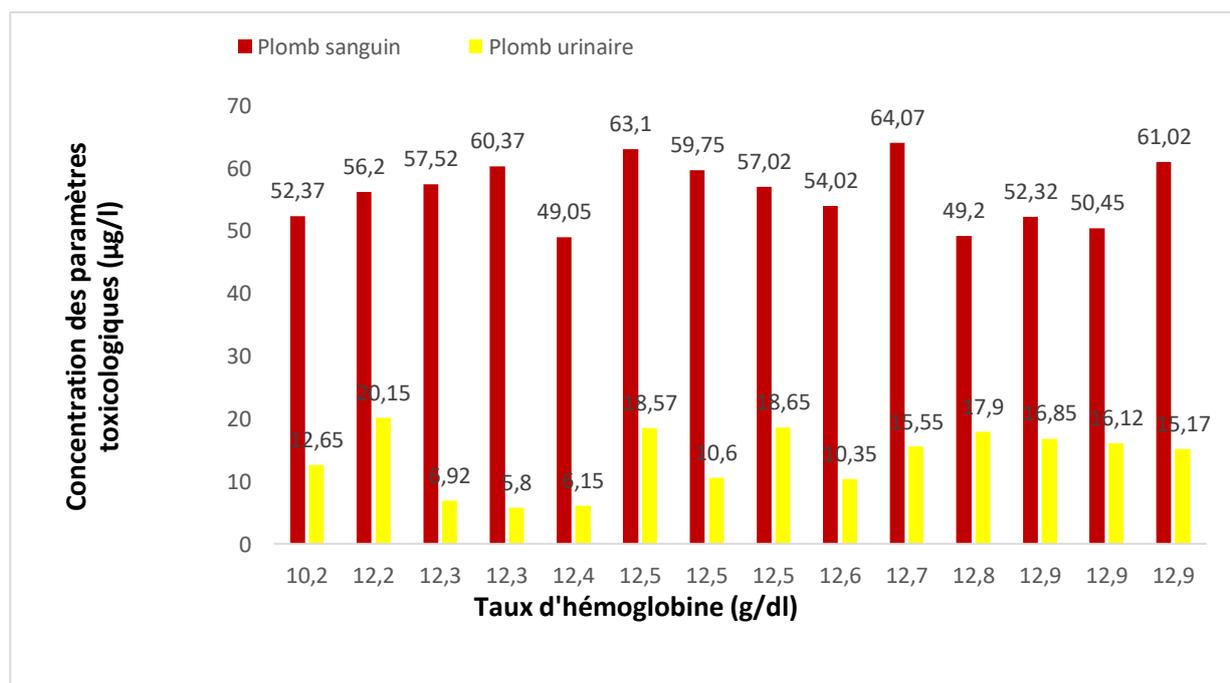
On note que, dans un seul cas, la plombémie est supérieure à 79 µg/l et, dans 9 cas, elle est de 50 – 60 µg/l.



Figures 83 : Plombémie et plomburie relevées chez les 10 mécaniciens présentant taux d'hématies inférieur à la norme ($4,28 \times 10^6/\text{mm}^3$).

Hémoglobine : 14 valeurs (10,48%) étaient, légèrement, inférieures à la valeur normale (13 g/dl). Leur moyenne était de 12,4 g/dl (figure 84).

Dans 4 cas, la plombémie était comprise entre 60 et 64 $\mu\text{g/l}$; elle était de 50 à 60 $\mu\text{g/l}$, dans 8 cas.



Figures 84 : Plombémie et plomburie relevées chez 14 mécaniciens présentant un taux d'hémoglobine inférieur à la norme (13 g/dl).

V.5. Agents de « réparation carburant »

La plombémie moyenne des agents de « réparation carburant » était de $51,13 \pm 3,98$ µg/l (médiane de 51,25 µg/l), avec une valeur maximale de 59,52 µg/l, inférieure à la norme de 180 µg/l. (ANSES, 2019). Toutefois, ces sujets sont plus exposés que les sujets témoins puisque leur plombémie est bien supérieure à celle de ces derniers ($30,48 \pm 2,92$ µg/l) ; la différence étant, statistiquement, très significative ($p < 0.001$).

La plomburie moyenne de ce groupe était de $9,62 \pm 7,12$ µg/l (médiane de 10,74 µg/l), avec une valeur maximale de 19,10 µg/l, toujours inférieure à la norme de 50 µg/l (DFG, 2008). La différence entre la plomburie moyenne des sujets exposés est celle des sujets témoins ($0,79 \pm 1,87$ µg/l) est, statistiquement, très significative ($p < 0.001$).

Le benzène et le toluène, n'ont été détectés chez aucun sujet. Toutes les valeurs hématologiques étaient dans les normes, à l'exception d'une seule valeur d'hémoglobine, à 12,8 g/l, très proche de la valeur normale (13 g/dl).

V.6. Apports et limites de l'étude

V.6.1. Apports de l'étude

Ce travail constitue la première étude du genre, en Algérie, portant sur la détermination simultanée du plomb sanguin et urinaire, ainsi que du benzène et du toluène urinaire chez les professionnels du carburant. Le choix de ces paramètres est dicté par le fait que ces sujets sont exposés au supercarburant au plomb, comme à l'essence sans plomb, renfermant du benzène et, éventuellement, du toluène.

D'autres indicateurs d'exposition spécifiques aux solvants ont, également, été recherchés : l'acide S-phénylmercapturique (S-PMA), pour le benzène et l'acide S-benzylmercapturique (S-BMA), pour le toluène. A notre connaissance, aucune étude algérienne n'a rapporté, à ce jour, ce type de déterminations, notamment, chez les professionnels du carburant.

Pour la réalisation de ces objectifs, l'étude a fait appel à différentes techniques performantes de recherche et de dosage : spectrométrie d'absorption atomique (SAA-ET), chromatographie en phase gazeuse (HS-CG-FID) et chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-ESI-QTOF). Ces techniques ont été mises au point et validées (SAA-ET, HS-CG-FID).

V.6.2. Limites de l'étude

Les prélèvements atmosphériques du plomb et des solvants n'ont pas pu être réalisés, en raison de contraintes techniques, ce qui a empêché la recherche de corrélations entre les taux atmosphériques des polluants et les taux biologiques, relevés, chez nos sujets.

D'autres contraintes ont rendu inaccessible, une population, à priori, plus exposée au carburant et qui faisait l'objet de notre choix initial ; celle des professionnels de NAFTAL. L'étude d'une telle population, aurait, probablement, donné plus d'informations sur les caractéristiques de ce type d'exposition.

Tributaires des moyens et des conditions de travail du laboratoire d'accueil, nous n'avons pas pu parachever la validation de la technique de dosage chromatographique des métabolites mercapturiques, dont les performances sont à préciser, notamment, la limite de détection.

CONCLUSION

CONCLUSION

En Algérie, et, d'une manière générale, peu d'études d'évaluation **bio-métrologique** (**détermination de bio-indicateurs sanguins et urinaires**) de l'exposition au **benzène** et au **toluène** ont été publiées. Ces études sont, encore, plus rares, voire inexistantes quand il s'agit **d'exposition professionnelle aux carburants**. Dans notre pays, notre enquête est l'une des premières du genre, et, à notre connaissance, la première à cibler l'évaluation de l'exposition aux carburants par la détermination **d'indicateurs sensibles et spécifiques** comme le benzène, le toluène urinaire et leurs métabolites mercapturiques.

Dans le contexte industriel, il convient de citer le travail de Djafer (2007, 2011) qui a mesuré les taux urinaires de phénols, chez des sujets exposés au benzène, employés de la cokerie du complexe d'El Hadjar – Annaba. Les phénoluries, ont été, également, mesurées chez des travailleurs exposés à la pollution **benzénique** issue des **carburants (pompistes, mécaniciens, « tôliers »)**. La métrologie de l'ambiance a montré que les travailleurs de la cokerie de Annaba étaient exposés à une concentration élevée de benzène, supérieure à la valeur d'exposition réglementaire (1ppm).

Quant au travail de Rezkallah (1999, 2000), il a porté sur l'évaluation de l'exposition au benzène, chez des sujets travaillant dans une entreprise de peinture, à Oran. Ont été dosés les phénols urinaires ainsi que le benzène atmosphérique prélevé par capteurs dynamiques individuels.

D'autres enquêtes biométrologiques, en milieu professionnel (cokerie, entreprise de peinture) ont été rapportées. Elles portaient sur le dosage du benzène sanguin ou ses métabolites urinaires, acide trans trans muconique (t,t-MA) ou phénols ou bien, encore, sur le dosage du toluène sanguin (Zaoui, 1995 ; Lachgueur, 2002 ; Boudjemaa, 2003 ; Allaoua et Kerkoub, 2013).

Tout comme pour les solvants, les enquêtes bio-métrologiques, impliquant la détermination de la **plombémie** dans l'évaluation de l'exposition au plomb des **carburants**, manquent dans notre pays.

D'une manière générale, il existe peu d'enquêtes urbaines, en Algérie, qui soient publiées et qui se rapportent à la plombémie de la population générale : Azzouz (1987), à Alger ; Abdi et Alamir, 2003, à Alger et Rouiba ; Haouat (2008), à Constantine et, plus récemment, une enquête d'envergure nationale (Zebbiche, 2020).

CONCLUSION

Notre enquête a permis l'évaluation de l'exposition, principalement, au plomb et au benzène, chez un groupe de 241 sujets exposés au carburant, entre pompistes, mécaniciens et agents de réparation.

Les résultats de plomb et de benzène, ont montré une exposition significative des professionnels du carburant par rapport au groupe des 90 témoins non exposés, quelque soit le poste (pompistes, mécaniciens, agents de réparation).

Globalement, le groupe des mécaniciens apparaît plus exposé que celui des pompistes, lui-même, plus exposé que celui des agents de réparation.

Les mécaniciens sont plus exposés au plomb et au benzène, au vu des plombémies et des taux de benzène, ce dernier étant, principalement, détecté, chez ces sujets (12 valeurs, chez les mécaniciens et 3 valeurs, chez les pompistes).

L'exposition des mécaniciens est liée au fait qu'ils exercent, en intérieur, et que leur activité est plus intense. A cet égard, l'activité des mécaniciens, exerçant dans la structure régionale, est, relativement, plus importante que celle des structures locales ; cette différence est bien soulignée par les plombémies comme par la présence de benzène (détecté chez 11 mécaniciens de la structure régionale contre un seul sujet des structures régionales).

Les mécaniciens sont exposés, par voie respiratoire (gaz d'échappement, émanations d'essence), comme par voie cutané, attendu qu'ils procèdent, régulièrement, au nettoyage de pièces mécaniques, à l'essence, disposée, au demeurant, dans des bassins, à l'air libre.

Cependant, les pompistes présentent une plomburie plus élevée que celle des mécaniciens, ce qui tend à suggérer que les pompistes seraient, relativement, plus exposés au plomb organique, présent dans le supercarburant.

Il existe, chez les 2 groupes, les plus exposés, mécaniciens et pompistes réunis, une corrélation entre la plombémie et l'ancienneté au poste.

Le tabagisme ne semble ne pas influencer sur les taux de plomb et de benzène. L'exposition est à rapporter, principalement, aux polluants présents dans le carburant.

L'exposition de nos sujets ne semble pas avoir un impact significatif sur le bilan hémobiologique, même si on relève une relative réduction de l'hémoglobine, chez les sujets présentant des plombémies supérieures à 60 µg/l.

CONCLUSION

Recommandations

Elargir l'enquête à l'ensemble des professionnels du carburant, sur le plan national (NAFTAL), ce qui pourrait permettre de dégager les grandes tendances et les facteurs d'exposition.

Mettre à profit et améliorer les moyens et les techniques analytiques mises au point dans notre étude.

Déterminer la part de l'exposition qui reviendrait aux facteurs de confusion, à l'exemple du tabagisme, chez les professionnels du carburant.

Mettre l'accent sur les mesures préventives médicales (contrôle clinico-biologique régulier) et techniques (moyens de protection individuels et généraux, efficaces).

Réaliser, régulièrement, des prélèvements et des dosages atmosphériques des polluants émis par les carburants. Mettre en œuvre les dispositifs individuels et la métrologie d'ambiance.

Préciser le cadre réglementaire national, relatif aux mesures de prévention et de prise en charge des sujets exposés (normes, protocole...).

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. Abdel Maksouda HA, Elharrib MG, Mahfouza MK, Omnia MA, Abdullahc MH, Eltabey ME (2019) Biochemical study on occupational inhalation of benzene vapours in petrol station. *Respiratory Medicine Case Reports*.27.
2. Abdi A et Alamir B (2003). Les biomarqueurs toxicologiques : résultats d'une enquête « pollution et impact chez une population générale de la wilaya d'Alger. Rapport de collaboration CNT et OMS.
3. AFSSET. (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2010). Valeurs toxicologiques de référence (VTR) fondées sur les effets reprotoxiques. Elaboration de VTR reprotoxiques pour le di-n-butylphtalate, le benzyl-butyl phtalate, les phénols, le toluène et l'éther éthylique de l'éthylène glycol. Maisons-Alfort. 138.
4. Ahamed M, Verma S, Kumar A, Siddiqui MK (2005). Exposition environnementale au plomb et sa corrélation avec les indices biochimiques chez les enfants. *Science of the Total Environment*. 346: 48–55.
5. Ahamed M, Siddiqui MKJ (2007). Low level lead exposure and oxidative stress: Current opinions. *Clin Chim Acta*. 383:57–64.
6. Aksoy M, Dincol K, Erdem S, et al (1972). Détails des changements sanguins chez 32 patients présentant une pancytopenie associée à une exposition à long terme au benzène. *Indian Journal of Medical Research*. 29 : 56-64.
7. Albertini R, Oiseau M, Doerrer N, et al (2006). L'utilisation de données de biosurveillance dans les évaluations des risques d'exposition et de santé humaine. *Journal of Environmental Health Perspectives*. 114: 1755-62.
8. Allaoua A, Kerkoub F (2012). Surveillance biologique en milieu professionnel : application à une industrie de peinture. Dosage des BTX sanguins par HS-CPG-FID. Mémoire de DEMS de Toxicologie. Faculté de Médecine d'Alger. Directeurs: Azzouz M, Abtroun R.
9. Alleman L (2007). Prélèvement et analyse des métaux dans les particules en suspension dans l'air ambiant. Guide Technique et Méthodologique de l'Analyse de l'Arsenic, Cadmium, Nickel et Plomb dans l'Air Ambiant. Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité d'Air. France. 2 : 1-36.
10. Ameno.K, Kiriou.T, Fuke.C, Ameno.S, Shinohara.T, Ijiri.I (1992). "Regional brain distribution of toluene in rats and in a human autopsy. *Archives of Toxicology*. 66 (2):153-6.

Bibliographie

11. Angerer.J, Schildbach.M, Krämer.A (1998). S-p-toluymlcapturic acid in the urine of workers exposed to toluene: a new biomarker for toluene exposure. Archives of Toxicology. 72(2):119-23.
12. Anderson S, Wells J, Fedorowicz A, Butterworth L, Meade B, Munson A (2007). Evaluation of the Contact and Respiratory Sensitization Potential of Volatile Organic Compounds Generated by Simulated Indoor Air Chemistry. Journal of Toxicological Science. 97(2):355-63.
13. Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) (2012). Valeur toxicologique de référence par inhalation du toluène pour les effets neurotoxiques. Maisons-Alfort.
14. Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) (2014). Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et reprotoxiques dans les produits de consommation. Maisons-Alfort.
15. Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) (2015). Guide de validation des méthodes d'analyses. PR3/07/01 version a.
16. Apostoli P, Baj A, Bavazzano P, Ganzi A et al. (2002). Blood lead reference values: the results of an italian polycentric study. Science of the Total Environment. 287 : 1 – 11.
17. Arnold SM et al (2011). Définir la contribution des sources non métaboliques de benzène dans l'urine : implications pour la biosurveillance et l'évaluation des risques. Journal of Chemical- Biological Interaction. 184: 299-301.
18. ASQAB. (Association pour la Surveillance de la Qualité de l'Air dans l'Agglomération Bisontine et le Sud Franche-Comté) (2007). <http://www.atmo-franche-comte.org/index.html>.
19. Atkinson TJ (2009). Un examen du rôle des métabolites et des mécanismes du benzène dans la transformation maligne : des preuves sommaires d'un manque de recherche sur les types de cancer non mélongènes. International journal of hygiene and environmental health. 212: 1-10.
20. ATSDR, (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2007). Toxicological profile for lead. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA. 442.

Bibliographie

21. ATSDR. (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2015). Toxicological Profile for Toluene. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA.437.
22. Azzouz M. Niveau de la pollution atmosphérique à Alger (1987). Thèse Doctorat en Sciences Médicales. Département de Pharmacie. Université d'Alger. 311 p.
23. Beauchamp M et Malherbe L (2014). Calcul Des Statistiques Relatives À La Surveillance de La Qualité de L'air. Définitions, Critères et Règles de Calcul, Version 43.
24. Bleasdale C, Kennedy G, Macgregor JO, et al (1996). Chimie des muconaldehydes d'importance possible pour la toxicologie du benzène. *Journal of Environmental Health Perspectives*. 104: 1201-1209.
25. Belgaied JE (2003). Release of Heavy Metals from Tunisian Traditional Earthenware, *Journal of Food and Chemical Toxicology*. 41(1):95-98.
26. Bellinger DC (2008). Très faibles expositions au plomb et neurodéveloppement des enfants. *Journal of Current Opinion in Pediatrics*. 20: 172–177.
27. Boogaard PJ, Van Sittert NJ (1995). Surveillance biologique de l'exposition au benzène : une comparaison entre l'acide S-phénylmercapturique, l'acide trans, trans-muconique et le phénol. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 52 : 611-20.
28. Boogaard PJ, Van Sittert NJ (1996). “Suitability of S-Phenyl Mercapturic Acid and Trans-Trans-Muconic Acid as Biomarkers for Exposure to Low Concentrations of Benzene. *Journal of Environmental Health Perspectives*. 104: 1151–57.
29. Boogaard PJ (2009). *Biomonitoring of the Workplace and Environment. General and Applied Toxicology*. 3rd Edition. Unated Kingdom. 2559–89.
30. Bonnard N, Brondeau MT, Jargot D, Lafon D, Miraval S (2011). Benzène, Fiche toxicologique n°49. Fiche établie par les services techniques et médicaux, Institut national de recherche et de sécurité, Paris, France.
31. Bouchoux G, Sablier M. (2005). Spectrométrie de masse - Principe et appareillage. *Techniques de l'ingénieur*. Paris. <https://hal-polytechnique.archives-ouvertes.fr/hal-00931531>.
32. Boudjemaa S. (2003). Surveillance de l'exposition aux C.O.V : exposition au benzene dans une cokerie annaba. Mémoire de DEMS de Toxicologie. Faculté de Médecine d'Alger. Directeur : Azzouz M. Co-directeur : Djafer R.

Bibliographie

33. Bressler J, Kim KA, Chakraborti T, Goldstein G (1999). Mécanismes moléculaires de la neurotoxicité du plomb. *Journal of Neurochemical Research*. 24: 595–600.
34. Bruinen de Bruin Y, Koistinen K, Kephelopoulos S, Geiss O, Tirendi S, Kotzias D (2008). Characterization of urban inhalation exposures to benzene, formaldehyde and acetaldehyde in the European Union: comparison of measured and modelled exposure data. *Journal of Environmental Science and Pollution Research*. 15(5):417-30.
35. Brunton LL, Goodman LS, Blumenthal D, Buxton I, Parker KL (2007). *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. McGraw-Hill Medical; 2nd edition. 1087 -1096
36. Burmistrov SO, Arutyunyan.A V, Stepanov MG (2001). Effect of chronic inhalation of toluene and dioxane on activity of free radical processes in rat ovaries and brain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 132: 832-836.
37. Carlsson.A (1982). Exposure to toluene: uptake, distribution and elimination in man. *Journal of Environmental Health Perspectives*. 8(1):43-55.
38. Carrieri M, Bonfiglio E, Scapellato M L, et al (2006). Comparison of Exposure Assessment Methods in Occupational Exposure to Benzene in Gasoline Filling-Station Attendants. *Toxicology Letters*. 162 : 146–52.
39. Casarett et Doull (2007). *La science fondamentale des poisons* (septième édition). McGraw Hill Professional. 612 - 619.
40. CDC. Centers for Disease Control and prevention (2019). National report on exposure to environmental chemicals. Volume 1. www.cdc.gov/exposurereport/index.html.
41. Chen Y, Li G, Yin S., et al (2007). Les polymorphismes génétiques impliqués dans les enzymes métabolisant les substances toxiques et le risque d'intoxication chronique par le benzène dans la population exposée en Chine. 27 : 103-12.
42. Cleveland LM. Minter ML, Cobb KA, Scott AA, German VF (2008). Risques de plomb pour les femmes enceintes et les enfants. 108: 40–49.
43. Colombano S, Saada A, Victoire E, Guerin V, Zornig C, Amalric L, Blessing M, Widory D, Hube D et Blanc C. Avec la collaboration de Honrado J-C et Gassiat B (2014). Nature des produits pétroliers et origine du vieillissement : tentative de l'identification de la source via la prise en compte des impacts et l'analyse de l'âge approximatif des déversements. Rapport final. 163.
44. CNESST (Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail) (2003). Fiche toxicologique du benzène 71-43-2. Québec.

Bibliographie

45. Cory-Slechta DA, Gilbert ME, Tiffany-Castiglioni E, Zawia NH, Virgolini M, Rossi-George A, Lasley SM, Qian YC, Basha MR (2007). Concepts nouveaux et évolutifs en neurotoxicologie du plomb. *Journal of Toxicology and Applied Pharmacology*. 225 : 1–27.
46. Cruz S, Mirshahi T, Thomas B (1998). Effects of the abused solvent toluene on recombinant N-methyl-D-aspartate and non-N-Methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 286, 334-340.
47. Del-Gratta.F, Durif M, Fagault Y, Zdanévitch I (2004). Exposition par inhalation au benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes (BTEX) dans l'air: Sources, Mesures et concentrations. Ministère de l'Écologie et du Développement Durable. PARIS.1-26
48. Conseil des Communautés Européennes (CCE). Directive 78/611/CE. Parlement européen et du conseil du 29 juin 1978 concernant le rapprochement des législations des états membres relatives à la teneur en plomb essence. 18.
49. Conseil des Communautés Européennes (CCE). Directive 85/210/CE. Parlement européen et du conseil du 20 mars 1985 concernant le rapprochement des législations des états membres relatives à la teneur en plomb essence. 56.
50. Conseil des Communautés Européennes Directive 1998/70/CE. Parlement européen et du conseil du 13 octobre 1998 concernant la qualité de l'essence et des carburants diesel modifiant la directive 93/12/CEE du Conseil, in *Journal officiel des Communautés européennes*. 58-68.
51. Djafer R, Touati K, Benchaar M, Aoucheri W, Chapuis F, Azzouz M. (2007). L'exposition au benzène des ouvriers de la cokerie du complexe sidérurgique d'Annaba (Algérie). *Environnement, Risques & Santé – Vol. 6, n° 1, janvier-février 2007*.
52. Djafer, R. (2011). Toxicologie des benzols : Evaluation de l'exposition professionnelle au benzène à Annaba. Thèse de doctorat en sciences médicales. Département de pharmacie, Université de Annaba. Directeur : Azzouz M.
53. Dowty B.J, Laseter JL and Storer J (1976). The transplacental migration and accumulation in blood of volatile constituents, *Pediatr. Res.*10: 696-701.
54. Durif M, Alsac N, Ramel M (2010). Stratégie De Mesure des Niveaux De Concentration En Benzène, Toluène, Ethylbenzène et Xylènes Dans L'air Ambiant Auteur D'installations Classées : Cas Des Sites Industriels.

Bibliographie

55. Elichegaray C, Bouallala S, Ba M (2009). Etat et évolution de la pollution atmosphérique. Département Surveillance de la Qualité de l'Air. Revue des maladies respiratoires. 26 :191-206.
56. EMA (European Medicines Agency) (2012). Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
57. Engelke M, Tahti H, Vaalavirta L (1996). Perturbation of artificial and biological membranes by organic compounds of aliphatic, alicyclic, and aromatic structure. Journal of Toxicology in Vitro. 10: 111-115.
58. EU (European Union) (2003). Risk Assessment Report of toluene. Institute for Health and Consumer Protection. European Chemicals Bureau. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
59. Flora SJS (2002). Nutritional components modify metal absorption, toxic response and chelation therapy. Journal of Nutritional and Environmental Medicine. 12:53–67
60. Flora SJS, Pachauri V, Saxena G (2012). Toxicity of lead: A review with recent updates. Journal of Interdisciplinary Toxicology. 5(2): 47–58.
61. Flores-Montoya MG, Sobin C (2014). Early chronic lead exposure reduces exploratory activity in young C57BL/6J mice. Journal of Applied Toxicology. 35(7) : 759–765.
62. Frank H Reid, Walter R Halpin (2007). Determination of Halogenated and Aromatic Hydrocarbons in Air by Charcoal Tube and Gaz Chromatography. American Journal of Industrial Hygiene Association. 29 (4) : 1968.
63. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G (2011). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes.
64. Fustinoni S, Consonni D, Campo L., et al (2005). Surveillance de l'exposition au benzène : évaluation comparative des biomarqueurs urinaires, influence du tabagisme et polymorphismes génétiques. Journal of Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 14: 2237-2244.
65. Fustinoni S, Mercadante R, Campo L (2009). Self-collected urine sampling to study the kinetics of urinary toluene (and o-cresol) and define the best sampling time for biomonitoring. International Archives Journal of Occupational and Environmental Health. 82(6):703-713.

Bibliographie

- 66.** Garnier R (2000). Hydrocarbures Aromatiques. Toxicologie Clinique. Flammarion Médecine-sciences. Paris. 760-764.
- 67.** Garnier R (2005). Toxicité du plomb et de ses dérivés. EMC - Toxicol-Pathol. Consultation de pathologie professionnelle et environnementale, hôpital Fernand-Widal, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, Paris, France.
- 68.** Garnier R (2015). Le plomb et le saturnisme de la Recherche Aux Actions de Réduction Des Expositions. EMC - Centre antipoison de Paris, AP-HP, Hôpitaux universitaires Saint-Louis-Lariboisière-Fernand-Widal, Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-Cité, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, Paris, France.
- 69.** Garza A, Vega R, Soto E (2006). Mécanismes cellulaires de la neurotoxicité du plomb. *Journal of Medical Science Monitor.* 12: 57–65.
- 70.** Gaskell M, Mcluckie KI, Farmer PB (2005). Comparison of the Repair of DNA Damage Induced by the Benzene Metabolites Hydroquinone and P-Benzoquinone: A Role for Hydroquinone in Benzene Genotoxicity. *Journal of Carcinogenesis.* 26: 673–80.
- 71.** Gérard M et plusieurs de ses collègues (2001). Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé, fait au nom de l'Office parlementaire Français d'évaluation des choix scientifique et technique.
- 72.** Ghantous H, Danielsson BR (1986). Transfert placentaire et distribution du toluène, du xylène et du benzène et de leurs métabolites pendant la gestation chez la souris. *Journal of Biological Research.* 7: 98- 105.
- 73.** Gidlow DA (2015). Lead toxicity. *Occupational Medicine.* Oxford University.65(5):348-356.
- 74.** Giraud A.et Boy de La Tour X (1987). Géopolitique du pétrole et du gaz. Editions Technip. Paris. 1: 213-217.
- 75.** Gomes RP, Pena CB, Rezende J, Coutrim MX (2016). Validation of a new high-throughput method to determine urinary S-phenylmercapturic acid using low-temperature partitioning extraction and ultra-high performance liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Separation Science.* 40 (2):550-557, 27
- 76.** Gordon SM, Wallace LA, MC Brinkman, et al (2002). Composés organiques volatils comme biomarqueurs respiratoires pour le tabagisme actif et passif. *Journal of Environmental health Perspectives.* 110 (7): 689-698.

Bibliographie

- 77.** Goullé JP, Mahieu L, Saussereau E, Bouige D, Guerbet M, Lacroix C (2008). Dosage multiélémentaire dans le plasma et le sang total par ICP-MS : influence du matériel de prélèvement. *Annales de toxicologie analytique*. 20 : 97-102.
- 78.** Gratta FD, Durif.M, Fagault Y, Zdanévitch I (2004). Exposition Par Inhalation Au Benzène, Toluène, Éthylbenzène et Xylènes (BTEX) Dans L'air ; Sources, Mesures et Concentrations. Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable. France.26.
- 79.** Grob RL, Barry EF (2004). *Modern Practice of Gas Chromatography*, Fourth Edition. *Journal of Science Separation*. 27: 23-63.
- 80.** Grossetete C, Genevieve B et Guy B (1996). *Physiques Chimie 2e*, Edition Belin, Paris.167- 175.
- 81.** Guidotti TL, McNamara J, Moses MS (2008). L'interprétation de l'analyse des oligo-éléments dans les fluides corporels. *Indian Journal of Medical Research*. 128: 524–532.
- 82.** Hamilton EI, Minski MJ, Cleary JJ (1973). The concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from the United Kingdom. *Science of the Total Environment* . 1(4) :341-374.
- 83.** Hanway R, Cavicchioli A, Kaur B, et al (2000). Analyse de la S-phényl-l-cystéine dans la globine en tant que marqueur de l'exposition au benzène. *Journal of Biomarkers*. 5: 252-62.
- 84.** Haouat S (2008). Le plomb dans l'environnement : exposition urbaine au plomb à Constantine. Mémoire de DEMS en Toxicologie. Faculté de Médecine, Université d'Alger.
- 85.** Harnandez.L, and Probst JL (2003). Heavy metal distribution in some French forest soils: evidence for atmospheric contamination. *Science of the Total Environment*. 312: 195–219
- 86.** Hays SM, Pyatt DW, Kirman CR, et al (2012). Biomonitoring Equivalents for Benzene. *Journal of Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 62: 62–73.
- 87.** HEI (The Health Effects Institute) (2007). Mobile-source air toxics: a critical review of the literature on exposure and health effects. special report of the Institute's Air Toxics Review Panel. Boston.
- 88.** Hultberg B, Andersson A, Isaksson A (2001). Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol. *Journal of Toxicology*. 156:93–100.

Bibliographie

- 89.** IARC (International Agency for Research on Cancer) (1987). Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Human. Lyon. 29: 93-127
- 90.** IARC (International Agency for Research on Cancer) (2006). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Inorganic and Organic Lead Compounds. Lyon. 87: 124 – 167.
- 91.** Inoue O, Kawai T, Ukai H, Maejima Y, Fukui Y, Ohashi F, Okamoto S, Takada S, Sakurai H, Ikeda M (2008). Limited validity of o-cresol and benzylmercapturic acid in urine as biomarkers of occupational exposure to toluene at low levels. Indian Journal of Medical Research. 46(4):318-25.
- 92.** INSPQ. (Institut National de Santé Publique du Québec). Plante R, Benedetti JL, Carrier G, Deshaies P, Gaudreault P, Kosatsky T et al (1998). Monographie. Définition nosologique d'une maladie à déclaration obligatoire ou d'une intoxication et d'une exposition significative au plomb.
- 93.** INERIS. (Institut national de l'environnement industriel et des risques) (2016). Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Fiche toxicologique du toluène. Paris. France.
- 94.** INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques) (2004). Exposition par inhalation au benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes (BTEX) dans l'air. Paris. France.
- 95.** INRS (Institut national de la recherche scientifique) (2015). Prélèvement des aérosols par cassette fermée. Paris. France.
- 96.** INRS (Institut national de la recherche scientifique) (2019). Base de données fiches toxicologiques. Benzene Fiche toxicologique n°49. Paris. France.
- 97.** INRS (Institut national de la recherche scientifique) (2020). Base de données fiches toxicologiques. Plomb Fiche toxicologique n°59. Paris. France.
- 98.** INRS (Institut national de la recherche scientifique) (2012). Base de données Fiches toxicologiques. Toluène: Fiche toxicologique n°74. Paris. France.
- 99.** IOMC (The Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (2003). Guide succinct des méthodes de dosage du plomb dans le sang. Catalogage à la source : Bibliothèque de l'Organisation Mondiale de la Santé. 292.

Bibliographie

- 100.** Jangid AP, John PJ, Yadav D, Mishra S, Sharma P (2012). Impact de l'exposition chronique au plomb sur certains marqueurs biologiques. *Journal of Clinical Biochemistry*. 27: 83–89.
- 101.** Janasik.B, Jakubowski.M, Jałowiecki.P (2008). Excretion of unchanged volatile organic compounds (toluene, ethylbenzene and xylene) in urine as result of experimental human volunteer exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health* :81(4) :443-9.
- 102.** Jean-Claude Guibet (1997). Carburants et moteurs. Tome 1 ; Éditeur Editions Technip. France. 101-104.
- 103.** Johnson ES, Langard S, Lin YS (2007). Une critique de l'exposition au benzène dans la population générale. *Science of the Total Environment* . 374 : 183-98.
- 104.** Jumeni L, Gerard N (2015). Impact Des Concentrations de Plomb Dans L'eau de Robinet Sur La Plombémie Des Enfants Âgés de 1 À 5 Ans, et Estimation Du Rôle Modifiant Des Facteurs Nutritionnels, et Sociodémographiques. Université Laval. Canada.
- 105.** Kaminsky P, Klein M, Duc M (1993). Physiopathology of inorganic lead poisoning. *Journal of Environmental Health Perspectives*. 14(3):163 70.
- 106.** Kang S K, Rohlman D S, Lee M Y, Lee H S, Chung S Y, Anger W K (2005). Neurobehavioral performance in workers exposed to toluene. *Journal of Environmental toxicology and pharmacology*. 19(3):645–650.
- 107.** Karri SK, Saper RB, Kales SN (2008). Encéphalopathie au plomb due aux médicaments traditionnels. *Current Drug Safety*. 3: 54–9.
- 108.** Kennedy DA, Woodland C, Koren G (2012). Lead Exposure, Gestational Hypertension and Pre- Eclampsia: A Systematic Review of Cause and Effect. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 32(6):512-517
- 109.** Kezic S, Monster A C, Van D, Gevel I A, Krüse J, Opdam J, Verberk M (2001). Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers. *American Journal of Industrial Hygiene Association*. 62(1) :128.
- 110.** Kim S, Vermeulen R, Waidyanatha S., et al (2006). Modelling the human metabolism of benzene following occupational and environmental exposures. *Biomarqueurs Journal of Preventive Epidemiology*. 15: 2246-52.

Bibliographie

- 111.** Kirrane E, Loomis D, Egeghy P., et al (2007). Personal Exposure to Benzene from Fuel Emissions among Commercial Fishers: Comparison of Two-Stroke, Four-Stroke and Diesel Engines. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 17 : 151–8.
- 112.** Kosnett MJ (2005). Toxicologie des soins intensifs : diagnostic et prise en charge du patient gravement intoxiqué. Gulf Professional Publishing. *Journal of Environmental Health Perspectives*. 115(3): 463–471
- 113.** Kurttio P, Komulainen H, Leino A, Salonen L, Auvinen A, Saha H (2005). Bone as a possible target of chemical toxicity of natural uranium in drinking water. *Journal of Environmental Health Perspectives*. 113 (1): 68-72.
- 114.** Lan PTN, Sakamoto M, Benno Y (2004). Effects of two probiotic *Lactobacillus* strains on jejunal and cecal microbiota of broiler chicken under acute heat stress condition as revealed by molecular analysis of 16s rRNA genes. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 917-929.
- 115.** Labat L (2010). La préparation des matrices biologiques pour l'analyse des métaux. *Annale de toxicologie analytique*. 22(2) : 81-88.
- 116.** Lachegueur N. 2002. Dosage de l'acide trans,trans-muconique urinaire par HPLC : Exposition au benzène dans une entreprise de peinture. Oran. Mémoire de DEMS de Toxicologie. Faculté de Médecine d'Alger. Directeur : Azzouz M. Co-directeur : Rezk-kellah H.
- 117.** Lauwerys RR, Buchet JP (1994). Acide Trans trans Muconique dans l'urine : un indicateur fiable de l'exposition professionnelle au benzène. *American Journal of Industrial Hygiene Association*. 25 : 297-300.
- 118.** LCSQA. (Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité d'Air). Alleman L, Malet B (2000). Prélèvement et analyse des métaux dans les Particules en suspension dans l'air ambiant. France.
- 119.** Leggett R W (1994). Basis for the ICRP's age-specific biokinetic model for uranium. *Health Physics*. 67: 589- 610.
- 120.** Lee BL, Ong HY, Shi CY, et al (1993). Simultaneous determination of hydroquinone, catechol and phenol in urine using high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *Journal of Chromatography*. 619: 259–266.
- 121.** Lestaevel P, Bussy C, Paquet F, Dhieux B., Clarencon D., Houpert P, and Gourmelon P (2005). Changes in sleep-wake cycle after chronic exposure to uranium in rats. *Journal of*

Bibliographie

Neurotoxicology and Teratology .27(6), 835-40.

122. Lidsky TI, Schneider JS (2003). Neurotoxicité du plomb chez l'enfant : mécanismes de base et corrélats cliniques. *Cerveau* 126 : 5–19.

123. Lindstrom AB, Yeowell-O'Connell K, Waidyanatha S., et al (1997). Mesure de l'oxyde de benzène dans le sang des rats après l'administration de benzène. *Journal of Carcinogène*. 18: 1637-41.

124. Liu J, Liu X, Wang W, McCauley L, Pinto-Martin J, Wang Y, Li L, Yan J and Rogan W (2014) Blood lead concentrations and children's behavioral and emotional problems: A cohort study. *JAMA Pediatrics*. 332.

125. Lof.A, Wallén.M, Wigaeus.H.E (1990). Influence of paracetamol and acetylsalicylic acid on the toxicokinetics of toluene. *Journal of Toxicology and Applied Pharmacology*. 66(2):138-41.

126. Lof A, Wigaeus H E, Colmsjo A, Lundmark B O, Norstrom A (1993). Sato A. Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to 2H8-toluene. *Indian Journal of Medical Research*. 50(1):55-9.

127. Lovreglio.P, Barbieri.A, Carrieri.M, Sabatini.L, Fracasso.M.E, Doria.D, Drago.I, Basso.A (2009). Of new biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low concentrations of benzene and toluene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 83 : 341-356.

128. Low LK, Meeks JR, Norris KJ., *et al* (1989). Pharmacocinétique et métabolisme du benzène dans la glande zymbale et dans d'autres tissus cibles clés après administration orale chez le rat. *Journal of Environmental Health Perspectives*. 82 : 215-22.

129. Manini P, Palma G, Andreoli R., *et al* (2006). Surveillance environnementale et biologique de l'exposition au benzène dans une cohorte de chauffeurs de taxi italiens. *Toxicology Letters*. 167: 142-51.

130. Martin N.A (2003). Atmospheric Environment, Studies Using the Sorbent Carbopack X for Measuring Environmental Benzene with Perkin-Elmer -Type Pumped and Diffusive Samplers). *Journal of Atmospheric Environment*. 37: 871-879.

Bibliographie

- 131.** Masson- Samoyault C (2017). Evaluation du risque de saturnisme chez les patients ayant du plomb intracorporel et mise en place d'un suivi. Médecine humaine et pathologie Université de Bordeaux.
- 132.** Mates JM (2000). Effects of antioxidant enzymes in molecular control of the toxicology of reactive oxygen species. *Journal of Toxicology*. 153: 83-104.
- 133.** McDonald TA, Holland NT, Skibola C., et al (2001). Hypothesis: Phenol and Hydroquinone Derived Mainly from Diet and Gastrointestinal Flora Activity Are Causal Factors in Leukemia. *Leukemia*. 15: 10–20.
- 134.** McHale CM, Zhang L et Smith MT (2012). Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. *Journal of Carcinogenesis*. 33(2): 240 – 252.
- 135.** McMahan TF, Birnbaum LS (1991). Age-Related Changes in Disposition and Metabolism of Benzene in Male C57Bl/6N Mice. *Drug Metabolism and Disposition*. 19:1052–1067.
- 136.** Meek ME, Klaunig JE (2010). Proposed Mode of Action of Benzene Induced Leukemia: Interpreting Available Data and Identifying Critical Data Gaps for Risk Assessment. *Journal of Clinical Biochemistry*. 184, 279–85.
- 137.** Melikian AA, Qu Q, Shore R., et al (2002). Exposition personnelle à différents niveaux de benzène et à ses relations avec les métabolites urinaires: acide S-phénylmercapturique et acide trans, transmuconique. *Journal of Chromatography*. 778 : 211-21.
- 138.** Meyer PA, McGeehin MA, Falk H (2003). Une approche globale de la prévention de l'empoisonnement par le plomb chez l'enfant. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 206: 363–369.
- 139.** Miller D J, Hawthorne S B (2000). Solubility of Liquid Organic Flavor and Fragrance Compounds in Subcritical (Hot / Liquid) Water from 298 K to 473 K. *Journals of Chemical and Engineering*. 45, 315–318.
- 140.** Mistretta V, Charlier C (2013). La surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques en toxicologie industrielle et de l'environnement. *Annals de biologie Clinique* 71(3): 257-67.
- 141.** Modjtahedi BS, Maibach HI (2008). In Vivo Percutaneous Absorption of Benzene in Man: Forearm and Palm. *Journal of Food and Chemical Toxicology*. 46, 1171–4.

Bibliographie

- 142.** Nakajima.T, Wang.R.S (1994). Induction of cytochrome P450 by toluene. *International Journal of Biochemistry*. 26(12):1333-40.
- 143.** Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ (2007). Lead exposure and cardiovascular disease. *Journal of Environmental Health Perspectives* .115 : 472–482.
- 144.** Nebert DW, Stuart GW, Solis WA, and Carvan MJ (2002). Use of reporter genes and vertebrate DNA motifs in transgenic zebrafish as sentinels for assessing aquatic pollution. *Environmental health perspectives* 110(1): 15.
- 145.** Neubert D, Gericke C, Hanke.B (2001). Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Journal of Toxicology*. 168: 139-183.
- 146.** OMS (Organization Mondiale de la Santé) (2001). *Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation*.
- 147.** Ong CN, Lee WR (1980). High affinity of lead for fetal hemoglobin. *Indian Journal of Medical Research*. 37 : 292-298.
- 148.** Ong CN, Lee BL (1995). Evaluation of biomarkers for occupational exposure to benzene. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 52: 528-533.
- 149.** ONS (Office National des Statistiques) (2014). Parc automobile nationale au 31/12/2018. N° 705. Algérie.
- 150.** ONS (Office National des Statistiques) (2018). Parc automobile nationale au 31/12/2018. N° 882. Algérie.
- 151.** Orloff KG, Mistry K, Charp P, Metcalf S, Marino R, Shelly T (2004). Human exposure to uranium in groundwater. *Environmental Research*. 94:319–326.
- 152.** Pagliara p (2003). Lead Nitrate and Gadolinium Chloride Administrations Modify Hepatocytes Cell Surfaces. *Journal of Cell and Tissue Research*. 312 : 41–48.
- 153.** Papet Y, Brunet B, Mura P (2010). Headspace (HS) et micro-extraction en phase solide (SPME). Théorie et applications. *Annales de Toxicologie Analytique*. 22(2) : 75-79.
- 154.** Paramei G V, Meyer-Baron M, Seeber A (2004). Impairments of colour vision induced by organic solvents: a meta-analysis study. *Neurotoxicology*. 25(5) : 803-816.

Bibliographie

- 155.** Patrick L (2006). Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Alternative Medicine Review*. 11 : 114–127.
- 156.** Pearson HA, Schonfeld DJ (2003). Lead. *Rudolph's Pediatrics*. 21st editions. McGraw Hill professional. New York.
- 157.** Piechalak A, Tomaszewska B, Baralkiewicz D, Malecka A (2002). Accumulation and detoxification of lead ions in legumes. *Phytochemistry*. 60 :153–167.
- 158.** Pelou C (2018). Étude d'un cas clinique : saturnisme chronique suite à un traumatisme balistique. *Médecine humaine et pathologie*. Université De Bordeaux. France.
- 159.** Piloret C, Dananche B, Luce D, Fevotte J (2007). *Eléments techniques sur l'exposition professionnelle aux carburants et solvants pétroliers*. Institut de veille sanitaire. France.
- 160.** Pillière F, Hervé-Bazin B, Courtois B, Goutet P, Guillemin M *et al.*, (2004). Le risque cancérigène du plomb. Evaluation du risque cancérigène lié à l'exposition professionnelle au plomb et à ses composés inorganiques. *Avis d'experts*. Édition Diffusion Presse Sciences.105-154.
- 161.** Piomelli S (2002). Empoisonnement au plomb chez l'enfant. *Pediatric Clinics of North America*. 49: 1285– 1304.
- 162.** Pirkle JL, Brody DJ, Gunter EW, Kramer RA, Paschal DC, Flegal KM, Matte TD (1994). The decline in blood lead levels in the united states: the national health and nutrition examination surveys. 272: 284-291.
- 163.** Powley MW, Carlson GP (2000). Cytochromes P450 Involved with Benzene Metabolism in Hepatic and Pulmonary Microsomes. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 14: 303–9.
- 164.** Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD (1976). Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *Journal of Clinical Investigation*.58: 260-70.
- 165.** Rad HD, Babaei AA, Goudarzi G, Angali KA, Ramezani Z, Mohammadi MM (2014). Levels and sources of BTEX in ambient air of Ahvaz metropolitan city. *Air Quality, Atmosphere, and Health Journal*. 7 :515–524.
- 166.** Rhainds M, Levallois P (1993). Umbilical cord blood lead levels in the Quebec City area. *Archives of Environmental Health*. 48(6):421-427.

Bibliographie

- 167.** Rhainds, M, Levallois P, Dewailly E, Ayotte P (1999). Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Archives of Environmental Health*. 54 (1): 40-47.
- 168.** Rastogi SK (2008). Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 12: 103–106.
- 169.** Regev L, Wu M, R Zlotolow (2012). Hydroquinone, a benzene metabolite, and leukemia: A case report and review of the literature. *Journal of Toxicology and Industrial Health*. 28: 64-73.
- 170.** Rezk kallah H. et al. (1999). Evaluation des niveaux d'exposition aux hydrocarbures aromatiques dans une entreprise de fabrication de peinture. *Arch. Mal. Prof. Vol 60. 5* :490-49
- 171.** Rezk kallah H. (2000). Evaluation des expositions professionnelles aux substances chimiques « essais ergotoxiques ». Thèse de doctorat en sciences médicales. Département de pharmacie, Faculté de Médecine d'Oran. Directeurs de these: Azzouz M., Mohamed Brahim,.
- 172.** Roberts L G (2007). Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat II. Developmental toxicity. *Reproductive Toxicology*. 23 (4): 521-531.
- 173.** Rossi G, Pelizzari AM, Bellotti D (2000). Cytogenetic analogy between myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in elderly patients. *Leukemia*. 14: 636-41.
- 174.** Rothman N, Haas R, Hayes RB (1995). Benzene Induces Geneduplicating but Not Gene-Inactivating Mutations at the Glycophorin a Locus in Exposed Humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 92: 4069–4073.
- 175.** Rubin R, Strayer DS (2008). Rubins pathology; Clinicopathologic Foundations of Medicine. 5th ed. Lippincot Williams and Wilkins. 867-872.
- 176.** Sabourin PJ, Chen BT, Lucier G (1987). Effect of dose on the absorption and excretion of benzene administered orally or by inhalation in rats and mice. *Journal of Toxicology and Applied Pharmacology*. 87: 325-36.
- 177.** Sabourin PJ, Sun JD, MacGregor JT (1990). Effect of Repeated Benzene Inhalation Exposures on Benzene Metabolism, Binding to Hemoglobin, and Induction of Micronuclei. *Journal of Toxicology and Applied Pharmacology*. 103, 452–62.

Bibliographie

- 178.** Saleh HA, El-Aziz GA, El-Fark MM, El-Gohary M (2009). Effect of maternal lead exposure on craniofacial ossification in rat fetuses and the role of antioxidant therapy. *Anatomia Histologia Embryologia. Journal of veterinary medicine.* 38: 392–399.
- 179.** Santé Canada (2017). 4ème rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 4 (2014 à 2015). Canada.
- 180.** Schaper.M, Seeber.A, Van.T.C (2008). The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an evaluation based on repeated measurements in the german printing industry. *Journal of Occupational Medicine and Environmental Health.* 21(3):191–200
- 181.** Schnaas L, Rothenberg SJ, Flores MF, Martinez S, Hernandez C, Osorio E (2004). Blood Lead Secular Trend in a Cohort of Children in Mexico City (1987-2002). *Journal of Environmental Health Perspectives.* 112(10) :1110-1115.
- 182.** Schnatter AR, Rosamilia K, Wojcik NC (2005). Review of the literature on benzene exposure and leukemia subtypes. *Journal of Clinical Biochemistry.* 9 (21):153-154.
- 183.** Schnatter AR, verre D, Tang G (2012). Myelodysplastic Syndrome and Benzene Exposure Among Petroleum. *Journal of the National Cancer Institute.*104 (22) : 1724–1737.
- 184.** Schutz A, Bergdahl IA, Ekholm A, Skerfving S (1996). Measurement by ICP.MS of lead in plasma and whole blood of lead workers and controls. *Journal of Occupational and Environmental Medicine.* 53: 736-740.
- 185.** Seregin IV, Shpigun LK, Ivanov VB (2004). Distribution and toxic effects of cadmium and lead on maize roots. *Russian Journal of Plant Physiology.* 51(4):525–533.
- 186.** SFSTP (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques) (2003). Validation des procédures analytiques quantitatives : harmonisation des démarches, partie I- Généralités : STP Pharma Prat. Vol 7, 101- 138.
- 187.** Shoeib.M, Harner.T (2002). Characterization and Comparison of Three Passive Air Samplers for Persistent Organic Pollutant. *Journal of Environmental Science and Technology.* 36 (2002) 4142–4151.
- 188.** Singh R, Mistry V, Sandhu K (2006). Analysis of urinary 8-oxo-7,8-dihydro-purine-2'-deoxyribonucleosides by LC-MS/MS and improved ELISA. *Free Radical Research Journal.* 27: 178-96.

Bibliographie

- 189.** Skender L, Brčić I, Žužul S (2002) determination of benzene in urine by static headspace gas chromatography. Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb, Croatia. 53: 197–202
- 190.** Snyder R., Hedli, C. (1997). An overview of benzene metabolism. *Journal of Environmental Health Perspectives*, 104(6): 1165–1171.
- 191.** Snyder R (2007). La toxicité de Benzène : une brève revue consolidée des études humaines et animales par HA Khan. *Human and Experimental Toxicology*. 26: 687-96.
- 192.** Son JY, Lee J, Paek D, Lee JT (2009). Blood levels of lead, cadmium and mercury in the Korean population: results from the Second Korean National Human Exposure and Biomonitoring Examination. *Environmental Research*. 109, 738 – 744.
- 193.** Tillar R, Shafer TJ, Woodward JJ (2002). Toluene inhibits voltage-sensitive calcium channels expressed in pheochromocytoma cells. *Neurochemistry International Journal*. 41(6): 391-397.
- 194.** Troussard X, Cornet E, Bardet V, Couaillac JP, Fossat C, Luce JC (2014). Étude des valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte : un besoin pour une meilleure interprétation et pour l'accréditation du laboratoire. *Annales de Biologie Clinique*. 72 (5): 561-81.
- 195.** Tsuga H., Haga T. and Honma T (2002). Effects of toluene exposure on signal transduction: toluene reduced the signaling via stimulation of human muscarinic acetylcholine receptor m2 subtypes in CHO cells. *Japanese Journal of Pharmacology*. 89, 3, 282-289.
- 196.** Tymen H, Gerasimo P, Hoffschir D, Tymen, P. Gerasimo, D. Hoffschir H (2000). Contamination and decontamination of rat and human skin with plutonium and uranium, studied with a Franz's chamber. *International Journal of Radiation Biology*. 76 (10):1417–24.
- 197.** Qu Q, Shore R, Li G (2002). Changements hématologiques chez les travailleurs chinois ayant une large gamme d'exposition au benzène. *Am J Ind Med*. 42: 275-85.
- 198.** U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency) (2002). Toxicological Review of Benzene (Noncancer Effects). Available online at: www.epa.gov/iris.
- 199.** US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2005). Toxicological review of Toluene. Integrated Risk Information System.

Bibliographie

- 200.** Van Sittert NJ, Boogaard PJ, Beulink GD (1993). Suitability of S-phenyl mercapturic acid and trans-trans-muconic acid as biomarkers for exposure to low concentrations of benzene. *Environ Health Perspect.* 50: 460-469.
- 201.** Vij AG (2009). Hemopoietic, Hemostatic and Mutagenic Effects of Lead and Possible Prevention by Zinc and Vitamin C. *Al Ameen Journal of Medical Sciences.* 2: 27–36.
- 202.** Von Euler G (1994). Toluene and dopaminergic transmission.: The vulnerable brain and environmental risk, toxins in air and water. Isaacson Editions. 301-321.
- 203.** Walgraeve.C, Demeestere.K, Dewulf.J, Van.Huffel.K, Van Langenhove.H (2011). Uptake rate behavior of tube-type passive samplers for volatile organic compounds under controlled atmospheric conditions. *Atmospheric Environment.* 45 (2011) 5872–5879.
- 204.** Wallace L (1996). Environmental exposure to benzene: an update. *Journal of Environmental Health Perspectives.* 6:1129-1136.
- 205.** Wani AL, Ara A, Usmani JA (2015) Lead toxicity: a review. *Interdisciplinary Toxicology.* 8(2): 55–64.
- 206.** Watt F, Landsberg JP, Powell J, Ede R, Thompson R, Cargnello JA (1990). Analysis of copper and lead in hair using the nuclear microscope; results from normal subjects and patients with Wilson's disease and lead poisoning. *Analyst.* 120: 789-791.
- 207.** Wedeen R.P (1988). Bone lead, hypertension, and lead nephropathy. *Journal of Environmental Health Perspectives.* 78 : 57-60.
- 208.** Weisel CP (2010). Benzene exposure: An overview of monitoring methods and their findings. *Journal of Chemical- Biological Interaction.* 184: 58-66.
- 209.** World Health Organization (WHO) (2000). Air quality guidelines for Europe, 2nd edition. Toluene. Regional office for Europe. Copenhagen.
- 210.** Winebrake, JJ, Wang MQ, He D (2001). Toxic emissions from mobile sources: A total fuel-cycle analysis for conventional and alternative fuel vehicles. *Journal of the Air and Waste Management Association* 51: 1073-1086.
- 211.** Woolfenden.E (2010). Sorbent-based sampling methods for volatile and semi-volatile organic compounds in air: Part 1: Sorbent-based air monitoring options. *Journal of Chromatography.* 42: 2674–2684.

Bibliographie

- 212.** Xu J, Yan HC, Yang B, Tong LS, Zou YX, Tian Y (2009). Effects of lead exposure on hippocampal metabotropic glutamate receptor subtype 3 and 7 in developmental rats. *Journal of Negative Results in BioMedicine*. 8: 5.
- 213.** Xu X (1998). Association of Petrochemical Exposure with Spontaneous Abortion. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 55 (1): 31-6.
- 214.** Yassaa.N, Brancaleoni.E, Frattoni.M, Cicciolo.P (2006). Isomeric analysis of BTEXs in the atmosphere using β -cyclodextrin capillary chromatography coupled with thermal desorption and mass spectrometry. *Chemosphere*. 63 : 502–508.
- 215.** Yu CC, Lin JL, Lin-Tan DT (2004). Environmental exposure to lead and progression of chronic renal diseases: a four-year prospective longitudinal study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 15: 1016–1022.
- 216.** Yu R, Weisel CP (1996). Measurement of the urinary benzene metabolite trans, trans-muconic acid from benzene exposure in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 48: 453-77.
- 217.** Zaoui C. (1995). Evaluation de la phénolurie chez les travailleurs d'une cokerie (usine d'El Hadjer, Annaba). Mémoire de DEMS de Toxicologie. Faculté de Médecine d'Alger. Directeurs : Azzouz M., Djafer R.
- 218.** Zebbiche Y (2020). Biosurveillance de l'exposition de la population algérienne au plomb. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Faculté de Médecine. Université d'Alger.

ANNEXES

Annexe 2 : Fiche de renseignements

Fiche de biométrie à remplir par le médecin ou l'infirmier

Structure du travail

Nom de la structure

Secteur de la structure

Identification du préleveur de l'échantillon

Numéro de l'échantillon.....

Nom de préleveur

Qualité du préleveur.....

Nom du médecin de la structure

Numéro de téléphone.....

Date de prélèvement :

Date d'envoi au laboratoire :

Recueil et transport de l'échantillon

N° de l'échantillon.....

Date de prélèvement.....

Date d'envoi au laboratoire du CRMC.....

Renseignements individuels

Nom :

Prénom :

Age :

Tabagisme : non oui Nombre de cigarette/jours :

Antécédents pathologiques :

Traitement en cours :

Activité professionnelle

Fonction :

Ancienneté dans le poste :

Les postes précédents :

Exposition extra professionnelle à l'essence.....

Partie réservée aux **pompistes** :

Volume de carburant distribué (litre par jour)

• Essence sans plomb

• Supercarburant.....

Partie réservée aux **mécaniciens**

• Catégorie Léger lourd

• Nettoyage des pièces mécanique avec de l'essence le jour du prélèvement

oui non



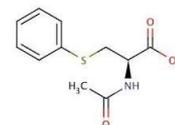
Distributed by :



S-phenylmercapturic acid

Reference Material

Product code: P267P100
Batch # P267A190104
Expiration date: January 4th 2022
Recommended Storage: 4°C±4°C in the dark
Weight/Vol: 100mg
Operator: MS



	Name	Purity %	CAS	Raw Material	Quantity*
1	S-phenylmercapturic acid	99.6 ±1%	4775-80-8	203645	100mg ±0.2mg

Chemistry data

Name : S-phenylmercapturic acid **Formula:** C₁₁H₁₃NO₃S

Molecular Weight: 239.29 g mol⁻¹

State: Crystals **Color:** White

Melting Point: 129 °C

Boiling Point: NA **Density:** NA

EINECS: NA

Analysis

NMR ¹H:

HPLC-DAD: GC-FID:

Safety Data :

Not a hazardous substance or mixture according to Regulation (EC) No. 1272/2008.

This substance is not classified as dangerous according to Directive 67/548/EEC.

Hazard statements: SAFE

Precautionary statements: SAFE

A2S is a brand of Analytical Standard Solutions company distributed by

Edition Date
January 8th 2019

Signature Miss VIGIER Q.C.
Manager

A2S - Analytical Standard Solutions

284, rue Blaise Pascal

33127 Saint Jean d'Illac

FRANCE

T: +33(0)9.66.95.05.49 F:

+33(0)5.57.80.05.49

www.a-2-s.com

Certificate Number
1547214570

This product is for routine laboratory analysis and research purposes ONLY. Not for human consumption.

* For all details of uncertainty see below



A2S is certified to ISO 9001: 2008 for all its activities on August 20th, 2012 ref N°2012/51356.1.

GENERAL & QUALITY INFORMATION

1- **General Information:** Analytical Standard Solutions – A2S is a producer of Reference Materials in neat, pure in solution and mixture forms. A2S is located in France, 284, rue Blaise Pascal 33127 SAINT JEAN D'ILLAC.

2- **Quality Standards and Documentation:**

A2S is certified ISO 9001: 2008 Quality Management System – Requirements AFNOR Certification Number N°2012/51356.2.



3- **Intended Use:** The product covered by this certificate is designed for calibration or for use in quality control procedures for the specified chemical compound listed on the first page. This product can be used for quantification and/or identification. This product can also be used as a reference material to validate analytical procedures, subject to the conditions under Section 11. For neat products quantities sold are integrate in a range between the quantity request and 5% more. If dilution is required, use only Class A glassware and diluents compatible with all certified analytes in this preparation. All solutions should be thoroughly mixed prior to use. Concentration is corrected for chromatographic purity, residual water, residual solvent and residual inorganics. No adjustment required before use.

4- **Raw Materials:** Reference standards are prepared from the highest quality starting materials with defined purities. All analytes and solvents are obtained from pre-qualified vendors and then analyzed or evaluated prior to use.

5- **Manufacturing:** All the weighing and volumetric equipment is controlled and calibrated either by internal procedure or by ISO/IEC 17025 accredited calibration laboratory.

Equipment	Frequency	Quality Norms
Weight	Annually (ISO 17025 Lab)	OIML R76-1
Balances	Annually (ISO 17025 Lab) & daily (internal procedure)	NF EN 45501
Micropipettes	Annually (ISO 17025 Lab) & monthly (internal procedure)	NF EN ISO 8655

6- **Homogeneity Assessment:** Homogeneity of the finished product is assessed by analyzing sample batches or by other method consistent with the intended use of the product and by procedures that comply with the appropriate Quality System requirements, and ISO Guide 35 §7.

7- **Stability Assessment:** The manufacturer guarantees the stability of this solution through the expiration date stated on the label, when handled and store according to the conditions stated on the label. To ensure a uniform solution, mix the contents of the sealed container thoroughly prior to use. Care should be taken not to contaminate the contents of the original container.

8- **Analytical Quality Control:** All products sold are tested by validated analytical methods specified in the manufacturer's quality system. Spectrums and/or chromatograms are supplied in the way to assure the quality (identification, purity, concentration) of the MR.

9- **Uncertainty Statistics and Confidence Limits:** Uncertainty of the concentration is expressed as an expanded uncertainty in accordance with ISO Guide 34 at the approximate 95% confidence interval using a coverage factor of k=2 and has been calculated by statistical analysis of our production system and incorporates uncertainty of the mass balance, purity factor, material density, balance, micropipettes volume uncertainty.



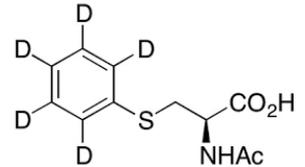
Distributed by :



S-phenylmercapturic acid D5

Reference Material

Product code: P849P010
Batch # P849A190104
Expiration date: January 4th 2022
Recommended Storage: 4°C±4°C in the dark
Weight/Vol: 10mg
Operator: MS



	Name	Purity %	CAS	Raw Material	Quantity*
1	S-phenylmercapturic acid D5	98.0 ±1%	NA	203315	10mg ±0.2mg

Chemistry data

Name : S-phenylmercapturic acid D5
Formula: C₁₁H₈D₅NO₃S
Molecular Weight: 244.32 g·mol⁻¹
State:
Color:
Melting Point: 132-137°C
Boiling Point: NA
Density: NA
EINECS: NA

Analysis

NMR ¹H:
 HPLC-DAD:
 GC-FID:

Safety Data :

Not a hazardous substance or mixture according to Regulation (EC) No. 1272/2008.
 This substance is not classified as dangerous according to Directive 67/548/EEC.

Hazard statements: SAFE

Precautionary statements: SAFE

A2S is a brand of Analytical Standard Solutions company distributed by

A2S - Analytical Standard Solutions
 284, rue Blaise Pascal
 33127 Saint Jean d'Ilac
 FRANCE
 T: +33(0)9.66.95.05.49
 F: +33(0)5.57.80.05.49
www.a-2-s.com

Edition Date

January 4th 2019

Certificate Number

1547215385

Signature Mr Cyril RUBIO
CEO

This product is for routine laboratory analysis and research purposes ONLY. Not for human consumption.

* For all details of uncertainty see below



A2S is certified to ISO 9001: 2008 for all its activities on August 20th, 2012 ref N°2012/51356.1.

GENERAL & QUALITY INFORMATION

- 1- **General Information:** Analytical Standard Solutions – A2S is a producer of Reference Materials in neat, pure in solution and mixture forms. A2S is located in France, 284, rue Blaise Pascal 33127 SAINT JEAN D'ILLAC.
- 2- **Quality Standards and Documentation:**

A2S is certified ISO 9001: 2008 Quality Management System – Requirements AFNOR Certification Number N°2012/51356.2.	
---	---



- 3- **Intended Use:** The product covered by this certificate is designed for calibration or for use in quality control procedures for the specified chemical compound listed on the first page. This product can be used for quantification and/or identification. This product can also be used as a reference material to validate analytical procedures, subject to the conditions under Section 11. For neat products quantities sold are integrate in a range between the quantity request and 5% more. If dilution is required, use only Class A glassware and diluents compatible with all certified analytes in this preparation. All solutions should be thoroughly mixed prior to use. Concentration is corrected for chromatographic purity, residual water, residual solvent and residual inorganics. No adjustment required before use.
- 4- **Raw Materials:** Reference standards are prepared from the highest quality starting materials with defined purities. All analytes and solvents are obtained from pre-qualified vendors and then analyzed or evaluated prior to use.
- 5- **Manufacturing:** All the weighing and volumetric equipment is controlled and calibrated either by internal procedure or by ISO/IEC 17025 accredited calibration laboratory.

Equipment	Frequency	Quality Norms
Weight	Annually (ISO 17025 Lab)	OIML R76-1
Balances	Annually (ISO 17025 Lab) & daily (internal procedure)	NF EN 45501
Micropipettes	Annually (ISO 17025 Lab) & monthly (internal procedure)	NF EN ISO 8655

- 6- **Homogeneity Assessment:** Homogeneity of the finished product is assessed by analyzing sample batches or by other method consistent with the intended use of the product and by procedures that comply with the appropriate Quality System requirements, and ISO Guide 35 §7.
- 7- **Stability Assessment:** The manufacturer guarantees the stability of this solution through the expiration date stated on the label, when handled and store according to the conditions stated on the label. To ensure a uniform solution, mix the contents of the sealed container thoroughly prior to use. Care should be taken not to contaminate the contents of the original container.
- 8- **Analytical Quality Control:** All products sold are tested by validated analytical methods specified in the manufacturer's quality system. Spectrums and/or chromatograms are supplied in the way to assure the quality (identification, purity, concentration) of the MR.
- 9- **Uncertainty Statistics and Confidence Limits:** Uncertainty of the concentration is expressed as an expanded uncertainty in accordance with ISO Guide 34 at the approximate 95% confidence interval using a coverage factor of k=2 and has been calculated by statistical analysis of our production system and incorporates uncertainty of the mass balance, purity factor, material density, balance, micropipettes volume uncertainty.
- 10- **Warranties:** The manufacturer warrants that its products shall conform to the description of such products as provided in its catalog or on the specific product label. This warranty is exclusive, and the manufacturer makes no other warranty, express or implied, including any implied warranty of merchantability of fitness for any particular purpose.
- 11- **Legal Notice and Limit of Liability:** **This product is for routine laboratory analysis and research purposes only.** Due to the hazardous nature, only trained personnel should handle this product. The company's liability will be limited to the replacement of the product or refund of purchase price. Notice of claims must be made within thirty (30) days from the date of delivery.



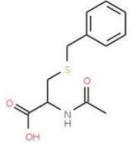
Distributed by :



S-Benzylmercapturic acid

Reference Material

Product code: B133P010
Batch # B133A190104
Expiration date: January 4th 2022
Recommended Storage: 4°C±4°C in the dark
Weight/Vol: 10mg
Operator: MS



	Name	Purity %	CAS	Raw Material	Quantity*
1	S-Benzylmercapturic acid	99.8 ±1%	19542-77-9	203646	10mg ±0.2mg

Chemistry data	Analysis
<p> Name : S-Benzylmercapturic acid Formula: C₁₂H₁₅NO₃S Molecular Weight: 253.32 g·mol⁻¹ State: Solid Color: White Melting Point: 144-146 °C Boiling Point: NA Density: NA EINECS: NA </p>	<p> NMR ¹H: HPLC-DAD: GC-FID: </p> <p> Safety Data : Not a hazardous substance or mixture according to Regulation (EC) No. 1272/2008. This substance is not classified as dangerous according to Directive 67/548/EEC. Hazard statements: SAFE Precautionary statements: SAFE </p>

<p>A2S is a brand of Analytical Standard Solutions company distributed by</p>	<p>Edition Date January 4th 2019</p> <p>Certificate Number 1547215518</p>	<p>Signature Mr Cyril RUBIO CEO</p>
<p>A2S - Analytical Standard Solutions 284, rue Blaise Pascal 33127 Saint Jean d'Ilac FRANCE T: +33(0)9.66.95.05.49 F: +33(0)5.57.80.05.49 www.a-2-s.com</p>		

This product is for routine laboratory analysis and research purposes ONLY. Not for human consumption.

* For all details of uncertainty see below



A2S is certified to ISO 9001: 2008 for all its activities on August 20th, 2012 ref N°2012/51356.1.

GENERAL & QUALITY INFORMATION

- 1- **General Information:** Analytical Standard Solutions – A2S is a producer of Reference Materials in neat, pure in solution and mixture forms. A2S is located in France, 284, rue Blaise Pascal 33127 SAINT JEAN D'ILLAC.
- 2- **Quality Standards and Documentation:**

A2S is certified ISO 9001: 2008 Quality Management System – Requirements AFNOR Certification Number N°2012/51356.2.



- 3- **Intended Use:** The product covered by this certificate is designed for calibration or for use in quality control procedures for the specified chemical compound listed on the first page. This product can be used for quantification and/or identification. This product can also be used as a reference material to validate analytical procedures, subject to the conditions under Section 11. For neat products quantities sold are integrate in a range between the quantity request and 5% more. If dilution is required, use only Class A glassware and diluents compatible with all certified analytes in this preparation. All solutions should be thoroughly mixed prior to use. Concentration is corrected for chromatographic purity, residual water, residual solvent and residual inorganics. No adjustment required before use.
- 4- **Raw Materials:** Reference standards are prepared from the highest quality starting materials with defined purities. All analytes and solvents are obtained from pre-qualified vendors and then analyzed or evaluated prior to use.
- 5- **Manufacturing:** All the weighing and volumetric equipment is controlled and calibrated either by internal procedure or by ISO/IEC 17025 accredited calibration laboratory.

Equipment	Frequency	Quality Norms
Weight	Annually (ISO 17025 Lab)	OIML R76-1
Balances	Annually (ISO 17025 Lab) & daily (internal procedure)	NF EN 45501
Micropipettes	Annually (ISO 17025 Lab) & monthly (internal procedure)	NF EN ISO 8655

- 6- **Homogeneity Assessment:** Homogeneity of the finished product is assessed by analyzing sample batches or by other method consistent with the intended use of the product and by procedures that comply with the appropriate Quality System requirements, and ISO Guide 35 §7.
- 7- **Stability Assessment:** The manufacturer guarantees the stability of this solution through the expiration date stated on the label, when handled and store according to the conditions stated on the label. To ensure a uniform solution, mix the contents of the sealed container thoroughly prior to use. Care should be taken not to contaminate the contents of the original container.
- 8- **Analytical Quality Control:** All products sold are tested by validated analytical methods specified in the manufacturer's quality system. Spectrums and/or chromatograms are supplied in the way to assure the quality (identification, purity, concentration) of the MR.
- 9- **Uncertainty Statistics and Confidence Limits:** Uncertainty of the concentration is expressed as an expanded uncertainty in accordance with ISO Guide 34 at the approximate 95% confidence interval using a coverage factor of k=2 and has been calculated by statistical analysis of our production system and incorporates uncertainty of the mass balance, purity factor, material density, balance, micropipettes volume uncertainty.
- 10- **Warranties:** The manufacturer warrants that its products shall conform to the description of such products as provided in its catalog or on the specific product label. This warranty is exclusive, and the manufacturer makes no other warranty, express or implied, including any implied warranty of merchantability of fitness for any particular purpose.
- 11- **Legal Notice and Limit of Liability:** **This product is for routine laboratory analysis and research purposes only.** Due to the hazardous nature, only trained personnel should handle this product. The company's liability will be limited to the replacement of the product or refund of purchase price. Notice of claims must be made within thirty (30) days from the date of delivery.



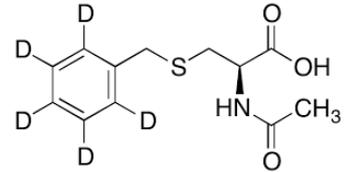
Distributed by :



S-Benzylmercapturic acid D5

Reference Material

Product code: B381P010
Batch # B381A190104
Expiration date: January 4th 2022
Recommended Storage: 4°C±4°C in the dark
Weight/Vol: 10mg
Operator: MS



	Name	Purity %	CAS	Raw Material	Quantity*
1	S-Benzylmercapturic acid D5	99.0 ±1%	NA	203420	10.03mg ±0.2mg

Chemistry data

Name : S-Benzylmercapturic acid D5
Formula: C₁₂H₁₀D₅NO₃S
Molecular Weight: 258.35 g·mol⁻¹
State:
Color:
Melting Point: NA
Boiling Point: NA
Density: NA
EINECS: NA

Analysis

NMR ¹H:
 HPLC-DAD:
 GC-FID:

Safety Data :

Not a hazardous substance or mixture according to Regulation (EC) No. 1272/2008.
 This substance is not classified as dangerous according to Directive 67/548/EEC.

Hazard statements: SAFE

Precautionary statements: SAFE

A2S is a brand of Analytical Standard Solutions company distributed by

A2S - Analytical Standard Solutions
 284, rue Blaise Pascal
 33127 Saint Jean d'Illac
 FRANCE
 T: +33(0)9.66.95.05.49
 F: +33(0)5.57.80.05.49
www.a-2-s.com

Edition Date

January 4th 2019

Certificate Number

1547215696

Signature Miss VIGIER
Q.C. Manager

This product is for routine laboratory analysis and research purposes ONLY. Not for human consumption.

* For all details of uncertainty see below

A2S is certified to ISO 9001: 2008 for all its activities on August 20th, 2012 ref N°2012/51356.1.



GENERAL & QUALITY INFORMATION

- 1- **General Information:** Analytical Standard Solutions – A2S is a producer of Reference Materials in neat, pure in solution and mixture forms. A2S is located in France, 284, rue Blaise Pascal 33127 SAINT JEAN D'ILLAC.
- 2- **Quality Standards and Documentation:**

A2S is certified ISO 9001: 2008 Quality Management System – Requirements AFNOR Certification Number N°2012/51356.2.	
---	---



- 3- **Intended Use:** The product covered by this certificate is designed for calibration or for use in quality control procedures for the specified chemical compound listed on the first page. This product can be used for quantification and/or identification. This product can also be used as a reference material to validate analytical procedures, subject to the conditions under Section 11. For neat products quantities sold are integrate in a range between the quantity request and 5% more. If dilution is required, use only Class A glassware and diluents compatible with all certified analytes in this preparation. All solutions should be thoroughly mixed prior to use. Concentration is corrected for chromatographic purity, residual water, residual solvent and residual inorganics. No adjustment required before use.
- 4- **Raw Materials:** Reference standards are prepared from the highest quality starting materials with defined purities. All analytes and solvents are obtained from pre-qualified vendors and then analyzed or evaluated prior to use.
- 5- **Manufacturing:** All the weighing and volumetric equipment is controlled and calibrated either by internal procedure or by ISO/IEC 17025 accredited calibration laboratory.

Equipment	Frequency	Quality Norms
Weight	Annually (ISO 17025 Lab)	OIML R76-1
Balances	Annually (ISO 17025 Lab) & daily (internal procedure)	NF EN 45501
Micropipettes	Annually (ISO 17025 Lab) & monthly (internal procedure)	NF EN ISO 8655

- 6- **Homogeneity Assessment:** Homogeneity of the finished product is assessed by analyzing sample batches or by other method consistent with the intended use of the product and by procedures that comply with the appropriate Quality System requirements, and ISO Guide 35 §7.
- 7- **Stability Assessment:** The manufacturer guarantees the stability of this solution through the expiration date stated on the label, when handled and store according to the conditions stated on the label. To ensure a uniform solution, mix the contents of the sealed container thoroughly prior to use. Care should be taken not to contaminate the contents of the original container.
- 8- **Analytical Quality Control:** All products sold are tested by validated analytical methods specified in the manufacturer's quality system. Spectrums and/or chromatograms are supplied in the way to assure the quality (identification, purity, concentration) of the MR.
- 9- **Uncertainty Statistics and Confidence Limits:** Uncertainty of the concentration is expressed as an expanded uncertainty in accordance with ISO Guide 34 at the approximate 95% confidence interval using a coverage factor of k=2 and has been calculated by statistical analysis of our production system and incorporates uncertainty of the mass balance, purity factor, material density, balance, micropipettes volume uncertainty.
- 10- **Warranties:** The manufacturer warrants that its products shall conform to the description of such products as provided in its catalog or on the specific product label. This warranty is exclusive, and the manufacturer makes no other warranty, express or implied, including any implied warranty of merchantability of fitness for any particular purpose.
- 11- **Legal Notice and Limit of Liability:** **This product is for routine laboratory analysis and research purposes only.** Due to the hazardous nature, only trained personnel should handle this product. The company's liability will be limited to the replacement of the product or refund of purchase price. Notice of claims must be made within thirty (30) days from the date of delivery.

Name: MAMMERI Khaled

Title: Evaluation of professional exposure to benzene, toluene and lead of workers in a fuel company.

Thesis done to obtain a PHD in Medical Sciences in Toxicology

Summary

Objectives:

In Algeria, the addition of lead to gasoline varied for many years between 0.5 and 0.6 g/l. currently, the lead content of gasoline is 0.4 g/l, resulting in significant exhaust emissions to the atmosphere. In the world, as a result of the statutory regulations on the removal of lead from gasoline, benzene classified in group 1 of cancerogenics has again been added to gasoline, first at a maximum permitted content of 5% (by volume), then revised downward to 1%, since 2000. However, in Algeria, this maximum content is maintained at 5%.

Our work focuses on the evaluation of exposure to benzene, toluene and lead on subjects employed in the field of fuel: pumps, auto mechanics and fuel-specific equipment repair agents.

Methods:

The study has been conducted on 331 subjects; 241 subjects and 90 witnesses. The exposed population consists of: 124 mechanics, 106 pumps and 11 fuel-specific equipment repair officers. A questionnaire was sent to each of the subjects to collect various information.

A blood and urinary sampling was carried out for the determination of biological parameters (blood count and urinary creatinine dosage) and toxicological parameters (benzene and toluene urinary dosing, blood and urinary lead dosing). Solvent dosing was performed by gas chromatography- flame ionization (GC-FID). The blood and urinary lead dosing was performed by atomic absorption spectrometry-electro thermic (AAS-ET).

Results

In controls, as in exposed subjects, toxic concentrations did not exceed the thresholds set in the literature. However, significant differences ($p < 0.001$) were recorded between blood levels ($57.21 \pm 6.41 \mu\text{g/l}$) and urinary levels ($17.03 \pm 7.86 \mu\text{g/l}$) of exposed persons and those of control subjects ($30.48 \pm 2.92 \mu\text{g/l}$ and $0.79 \pm 1.87 \mu\text{g/l}$, respectively).

Benzene and toluene were detected in only 15 exposed individuals at an average of $0.79 \mu\text{g/l}$ ($0.46 \mu\text{g/l}$ - $1.25 \mu\text{g/l}$). Toluene was detected in only 20 exposed individuals at $0.49 \mu\text{g/l}$ and $0.57 \mu\text{g/l}$.

We found a significant difference ($p < 0.001$) between the average plumbing of mechanics ($58,90 \pm 6,59 \mu\text{g/l}$), pumpers ($55,85 \pm 5,69 \mu\text{g/l}$) and repair agents ($51,13 \pm 3,98 \mu\text{g/l}$). The analysis of the results of each group showed significant differences ($p < 0.001$) depending on the volume of gasoline distributed during the day, seniority in the station (pump), and the type of vehicle to be repaired (mechanics).

Conclusion

The study showed a relative exposure to lead and benzene of personnel employed in the field of fuels. This exposure, which is significantly higher than that of non-professionally exposed controls, deserves special attention because of the risk posed by the toxic substances lead and benzene.

Keywords: fuel, bio control, benzene, toluene, lead, professional exposure

Thesis Director: AZZOUZ Mohammed - University of Algiers 1

الاسم الكامل: معمري خالد

العنوان: تقييم التعرض المهني للبنزين والتولوين والرصاص عند العاملين في مؤسسة للوقود

أطروحة مقدمة لنيل شهادة دكتوراه العلوم الطبية في علم السموم

الملخص

الأهداف:

تفاوتت كمية الرصاص المضافة إلى البنزين في الجزائر على مدى سنوات عديدة بين 0،5 و0،6 غرام/لتر. وفي الوقت الراهن يبلغ محتوى الرصاص في البنزين 0،4 ميكروغرام/لتر مما يتسبب في تسربات جوية كبيرة جراء تدفق غازات عادم المركبات.

في جميع أنحاء العالم، نتيجة الإجراءات التنظيمية المتعلقة بإزالة مادة الرصاص من البنزين والمصنفة ضمن المجموعة 1 من المواد المسرطنة، تمت إعادة اضافته في البداية عند الحد الأقصى المسموح به بنسبة 5 في المائة، ثم مراجعة التعديل بالتخفيض إلى 1 في المائة منذ عام 2000. إلا أنه في الجزائر لا تزال النسبة 5 في المائة.

وقد ركزنا في عملنا على تقييم التعرض للبنزين والتولوين والرصاص في المجالات المتعلقة بالوقود: عمال محطات الوقود والميكانيكيون والعاملون في إصلاح المعدات الخاصة بالوقود

الطرق:

أجريت الدراسة على 331 شخصا. 241 شخصا معرضا و90 شاهدا. ويتألف الأشخاص المعرضين من: 124 من عمال ميكانيك و106 عمال محطات الوقود و11 من موظفي إصلاح المعدات الخاصة بالوقود. وقد أرسل استبيان إلى كل شخص من العينة من أجل جمع معلومات متنوعة.

وقد أجريت عملية فحص للدم والبول لتحديد المعايير البيولوجية (تعداد الكميات الدموية وجرعة الكرياتينين البولية) والمعايير السمية (مزيج والتولوين البولي وقياس الرصاص الدموي والبولي عن طريق البنزين وقياس المذيبات فقد اجري بواسطة جهاز قياس المواد الغازية). مطياف الامتصاص

النتائج

لم تتجاوز تركيزات السمية بالنسبة للشهود والأشخاص المتعرضين التراكمي المحددة نظريا. غير أن هناك اختلافات كبيرة سجلت بين معدلات الدم (6.41 ± 57.21 ميكروغرام/لتر) والبول (7.86 ± 17.03 ميكروغرام/لتر) الخاصة بالأفراد المتعرضين للمواد السامة ومعدلات الدم والبول للشهود المقدر ب 2.92 ± 30.48 ميكروغرام/لتر و 1.87 ± 0.79 ميكروغرام/لتر) على التوالي.

ولم يعثر على البنزين والتولوين إلا عند 15 شخصا معرضا يبلغ متوسطها 0.79 ميكروغرام/لتر (0.46 ميكروغرام/لتر و1.25 ميكروغرام/لتر). ولم يعثر على التولوين إلا في 02 من الأشخاص الذين تعرضوا للمواد المدروسة 0.49 ميكروغرام/لتر و0.57 ميكروغرام/لتر.

لقد لاحظنا اختلافا كبيرا بين السباكة المتوسطة للميكانيكيين (6.59 ± 58.90 ميكروغرام/لتر) وعمال ضخ الوقود (5.69 ± 55.85 ميكروغرام/لتر) وعمال إصلاح عتاد مضخات الوقود (3.98 ± 51.13 ميكروغرام/لتر). وقد أظهر تحليل أداء كل مجموعة اختلافات كبيرة (حسب حجم الوقود الذي وزع في اليوم وطول مدة الخدمة في مركز العمل وطبيعة المؤسسة ونوع المركبات التي يتعين إصلاحها).

خلاصة

أظهرت الدراسة تعرض الموظفين العاملين في مجال الوقود بصفة تناسبية فيما يتعلق بالتعرض للرصاص والبنزين. وهذا التعرض الذي يزيد كثيرا مقارنة بتعرض الشهود غير المهنيين حيث يستحق اهتماما خاصا نظرا إلى خطر الإصابة الناجمة عن التعرض لهذه المواد.

الكلمات الرئيسية: الوقود، المراقبة الحيوية، البنزين، التولوين، الرصاص، التعرض المهني

Nom et Prénom : MAMMERI Khaled

Titre : Evaluation de l'exposition professionnelle au benzène, au toluène et au plomb chez les travailleurs d'une entreprise de carburant.

Thèse en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Toxicologie

Résumé

Objectifs :

En Algérie, l'adjonction du plomb dans l'essence, a varié, pendant de longues années, entre 0,5 et 0,6 g/l. Actuellement, la teneur de l'essence, en plomb, est de 0,4 g/l, ce qui génère d'importants rejets atmosphériques liés aux gaz d'échappement.

Dans le monde, suite aux dispositions réglementaires relatives à la suppression du plomb de l'essence, le benzène classé dans le groupe 1 des substances cancérigènes, a été, de nouveau, ajouté dans l'essence, d'abord, à une teneur maximale autorisée de 5% (en volume), ensuite, révisée à la baisse, à 1%, depuis 2000. Cependant, en Algérie, cette teneur maximale, est maintenue à 5%.

Notre travail a porté sur l'évaluation de l'exposition au benzène, au toluène et au plomb chez des sujets employés dans le domaine des carburants : pompistes, mécaniciens automobiles et agents de réparation du matériel spécifique au carburant.

Méthodes :

l'étude a été menée auprès de 331 sujets ; 241 sujets exposés et 90 sujets témoins. La population exposée est composée de : 124 mécaniciens, 106 pompistes et 11 agents de réparation du matériel spécifique au carburant. Un questionnaire a été adressé à chacun des sujets en vue de collecter diverses informations.

Un prélèvement sanguin et urinaire a été effectué, destiné à la détermination des paramètres biologiques (numération sanguine et dosage de la créatinine urinaire) et des paramètres toxicologiques (dosage du benzène et du toluène urinaires, dosage du plomb sanguin et urinaire). Le dosage des solvants a été réalisé par chromatographie gazeuse à ionisation de flamme (GC-FID). Le dosage du plomb sanguin et urinaire a été réalisé par spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET).

Résultats

Chez les témoins, comme chez les sujets exposés, les concentrations des toxiques n'ont pas dépassé les seuils fixés dans la littérature. Néanmoins, des différences significatives ($p < 0,001$) ont été enregistrées, entre les taux sanguins ($57,21 \pm 6,41 \mu\text{g/l}$) et urinaires ($17,03 \pm 7,86 \mu\text{g/l}$) des sujets exposés et ceux des témoins (respectivement, $30,48 \pm 2,92 \mu\text{g/l}$ et $0,79 \pm 1,87 \mu\text{g/l}$).

Le benzène et le toluène n'a été détecté que chez 15 sujets exposés, à une moyenne de $0,79 \mu\text{g/l}$ ($0,46 \mu\text{g/l}$ - $1,25 \mu\text{g/l}$). Le toluène n'a été détecté que chez 02 sujets exposés, à $0,49 \mu\text{g/l}$ et $0,57 \mu\text{g/l}$.

Nous avons relevé une différence significative ($p < 0,001$) entre les plombémies moyennes des mécaniciens ($58,90 \pm 6,59 \mu\text{g/l}$), des pompistes ($55,85 \pm 5,69 \mu\text{g/l}$) et des agents de réparation ($51,13 \pm 3,98 \mu\text{g/l}$). L'analyse des résultats de chaque groupe, a montré des différences significatives ($p < 0,001$) selon le volume d'essence distribué dans la journée, l'ancienneté au poste (pompistes) et selon la structure d'exercice et le type de véhicule à réparer (mécaniciens).

Conclusion

L'étude a montré une exposition relative, au plomb et au benzène, du personnel employé dans le domaine des carburants. Cette exposition, significativement, plus élevée par rapport à celle des témoins, non professionnellement, exposés mérite une attention particulière en raison du risque représenté par les toxiques que sont le plomb et le benzène.

Mots clés : carburant, biosurveillance, benzène, toluène, plomb, exposition professionnelle

Directeur de thèse : AZZOUZ Mohammed – Université d'Alger 1