

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB-BLIDA-1-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU BENZENE

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie.

Session Juillet 2018

Présentée par :

- BARKI Manel.
- BACHIR CHERIF Ghania.

Devant le jury :

- | | |
|---|--|
| ▪ Présidente : Dr. GUERFL.B | Maître assistante en Chimie Thérapeutique. |
| ▪ Examinatrice : Dr. BENHAMIDA.S | Maître assistante en Pharmacologie. |
| ▪ Examinatrice : Dr. BOUFATAH.F | Maître assistante en Toxicologie. |
| ▪ Promoteur : Dr. MAMMERI.K | Maître assistant en Toxicologie. |

Remerciement :

*En préambule à ce mémoire nous remerciant **ALLAH** qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.*

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

*Nous tenant à remercier sincèrement Docteur **MAMMERI Khaled**, qui, en tant que promoteur de mémoire, a toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.*

*Nos remerciements s'adressent à la présidente du jury Dr. **GUERFI.B**, ainsi qu'aux membres de jury Dr. **BENHAMIDA.S** et Dr. **BOUFATAH.F**, de l'intérêt et du temps qu'ils nous ont accordés en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions,*

Ces remerciements vont aussi au corps professoral et administratif de la Faculté de médecine, département de pharmacie pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.



Dédicace

Merci ALLAH de m'avoir donnée la capacité et la force pour arriver à ce jour...

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre ... À cet source de tendresse, de patience et de générosité... À ma mère,

À mon père, école de mon enfance, qui a été ombre protectrice durant toutes les années d'études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à m'aider et me protéger,

À ma petite chère sœur Naouel...

À mes chers frères Abderrazek et Amine...

À toute ma famille...

À tous mes amis...

À tous ceux qui me sont chers...

Barkj Manel



Dédicace

En premier lieu, je remercie le Dieu de m'avoir accordé la puissance et la volonté pour terminer ce travail.

À une personne décédée trop tôt, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde,
À mon père !

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre, À cette source de tendresse, de patience et de générosité,
À ma mère !

*À ceux qui étaient ma force, mon soutien et mon espoir dans la vie,
Mes très chers frères : AËK, Rachid, Moloude, Abdelghani et Hamza !*

*À celles qui ma données la confiance et le courage,
Mes chères sœurs : Fatiha et Rachida !*

À mes neveux et mes nièces, le sucre de la famille : Mohamed, Mouaine, Djallal, Ilyes, Rihab, Iness, Yasser, Assile et Omar !

*À mon école l'association des sciences médicales IBN SINA. !
À tous ceux qui sèment le bonheur dans mon chemin !*

BACHIR CHERIF Ghania

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION GENERALE.....	1
----------------------------	---

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE BENZENE

I.1. HISTORIQUE.....	3
I.2. PROPRIETES PHYSIQUES.....	4
I.3. PROPRIETES CHIMIQUES.....	5
I.4. SOURCES D'EXPOSITIONS.....	6
I.4.1. Sources d'expositions professionnelles.....	6
I.4.2. Sources d'expositions non professionnelles.....	6

CHAPITRE II : DONNEES TOXICOLOGIQUES

II.1. TOXICOCINETIQUE.....	8
II.1.1. Absorption.....	8
II.1.1.1. Voie pulmonaire.....	8
II.1.1.2. Voie orale.....	8
II.1.1.3. Voie cutanée.....	8
II.1.2. Distribution.....	9
II.1.3. Métabolisme.....	9
II.1.4. Élimination.....	11
II.2. MECANISME D'ACTION TOXIQUE.....	13
II.3. SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS.....	14
II.3.1. Toxicité aiguë.....	14
II.3.1.1. Toxicité par inhalation.....	14
II.3.1.2. Toxicité par ingestion.....	14

II.3.1.3. Toxicité par voie cutanéomuqueuse.....	14
II.3.2. Toxicité chronique.....	15
II.3.2.1. Toxicité non hématologique.....	15
II.3.2.2. Toxicité hématologique non maligne.....	15
II.3.2.3. Hémopathies malignes et lymphopathies.....	15
II.3.2.4. Effet génotoxique.....	16
II.3.2.5. Effet sur la reproduction.....	16
CHAPITRE III : SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION AU BENZENE	
III.1. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.....	17
III.1.1. Prélèvement.....	17
III.1.2. Choix des biomarqueurs de l'exposition au benzène.....	17
III.1.2.1. Benzène sanguin et urinaire.....	17
III.1.2.2. Benzène dans l'air expiré.....	19
III.1.2.3. Phénol, catéchol et hydroquinone.....	19
III.1.2.4. Acide trans-trans muconique.....	20
III.1.2.5. Acide S- phénylmercapturique.....	21
III.1.2.6. Adduits d'ADN et adduits protéiques du benzène.....	22
III.2. SURVEILLANCE ATMOSPHERIQUE.....	25
III.2.1. Méthodes de prélèvement.....	25
III.2.1.1. Prélèvement actif.....	25
III.2.1.2. Prélèvement passif.....	27
III.2.1.2.a. Tubes axiaux.....	27
III.2.1.2.b. Tubes radiaux.....	28
III.2.2. Analyse.....	30
III.3. PREVENTION.....	31
III.3.1. Mesures de prévention technique.....	31
III.3.2. Mesures de prévention individuelle.....	32
III.3.3. Mesures médicales.....	32
III.4. ACTUALITES SUR LE SUJET.....	34
III.4.1. Etudes en Algérie.....	34
III.4.1.1. Etude à Annaba.....	34
III.4.1.2. Etude à Alger.....	35

III.4.1.3. Etude à Médéa.....	36
III.4.2. Etudes à l'étranger.....	36
III.4.2.1. Etude en japon.....	36
III.4.2.2. Etude en Iran.....	37
III.4.2.3. Etude à Delhi (Inde).....	38
III.4.2.4. Etude en Tunisie.....	38
III.4.2.5. Etude à Cotonou (Benin, Afrique).....	39

PARTIE PRATIQUE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	41
II. MATERIELS ET METHODES.....	42
II.1. Population d'étude.....	42
II.2. Matériels et moyens.....	42
III. RESULTATS ET ANALYSE.....	44
III.1. Description de la population.....	46
III.2. Résultats des dosages.....	50
IV. DISCUSSION.....	56
CONCLUSION.....	59

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

ANNEXES.

LISTE DES ABREVIATIONS

AASQA: association agréée de surveillance de la qualité de l'air.

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

ADN: Acide Désoxyribonucléique.

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

ATC: antécédents médicaux.

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

BAR: Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwerte.

BTEX : Benzène; Toluène; Éthylbenzène; Xylènes.

C : carbone.

CAS : Chemical Abstracts Service.

CBC : Complete blood count.

CE : communauté européenne.

CIRC : Le Centre international de recherche sur le cancer.

Cm : concentration massique.

cm : centimètre.

CNESST : Commission des Normes, de l'Équité, de la Santé et de la Sécurité du Travail.

COV : composés organiques volatils.

CPG : chromatographie en phase gazeuse.

CSCQ : Centre Suisse de Contrôle de Qualité.

CYP 450 : cytochrome P 450.

DFG : Deutsche Forschungs Gemeinschaft: Fondation Allemande pour la recherche.

FID : Détecteur à ionisation de flamme.

FIOH: Finnish Institute of Occupational Health.

FSH : Hormone Folliculo Stimulante.

GB : Globules Blancs.

GC : chromatographie en phase gazeuse.

GC/FID : chromatographie en phase gazeuse couplé à la détection à ionisation de flamme.

GC/MS : chromatographie en phase gazeuse couplé à spectrométrie de masse.

g/dl : gramme par décilitre.

g/mol : gramme par mole.

G/L : Giga par litre.

GR: Globules Rouges.

h: heure.

HB: hémoglobine.

HCT: Hématocrite.

He: Hélium.

HPLC: High-Performance Liquid Chromatography.

HPLC/MS: High-performance liquid chromatography-mass spectrometry.

HPLC/UV: High-performance liquid chromatography UV detector.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

ICRT: International Consumer Research and Testing.

IgA: immunoglobuline A.

IgG: immunoglobuline G.

INRS: Institut national de recherche et sécurité.

KPa: kilopascal.

LMA: leucémie myéloïde aigue.

m : masse.

m²/g : mètre carré par gramme.

mg/dl : milligramme par décilitre.

mg/g : milligramme par gramme.

mg/l : milligramme par litre.

mg/m³ : milligramme par mètre cube.

ml/min : millilitre par minute.

MPO : myéloperoxydase.

MS : spectrométrie de masse.

N₂ : diazote.

NFS : Numération de la Formule Sanguine.

ng : nanogramme.

ng/m³ : nanogramme par mètre cube.

NIOSH: The National Institute for Occupational Safety and Health.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PH : potentiel d'hydrogène.

PLT : Plaquettes.

Liste des abréviations

pg: Picogramme $1pg = (10)^{-12}g$.

Pm: picomètre $1pm = (10)^{-12}m$.

ppm: partie par million $1 ppm = 1 mg/kg$ $1 ppm = 1 \mu mol/mol$.

Pr : Professeur.

SCOEL : Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.

SPE : extraction en phase solide.

SPMA: acide S-phenylmercapturique.

SPME : microextraction en phase solide.

T : temps d'exposition.

t,t-MA : acide trans, trans muconique.

U : vitesse (ou débit).

UE : Union Européen.

USEPA: United States Environmental Protection Agency.

UV : Ultraviolet.

UVMT : Université Virtuelle de Médecine de travail.

V : volume.

VBI : Valeurs biologiques d'interprétation.

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle.

°C : degré Celsius.

% : pour cent.

µg: microgramme.

µg/g : microgramme par gramme.

µg/l : microgramme par litre.

µg/m³ (µg.m⁻³) : microgramme par mètre cube.

LISTE DES FIGURES

Figure	Désignation	Page
Figure N°1	Biotransformation hépatique du benzène.....	11
Figure N°2	Exemple d'un support adsorbant pour le prélèvement actif.....	26
Figure N°3	Principe du tube actif.....	26
Figure N°4	Principe du tube passif axial.....	28
Figure N°5	Badge Perkin Elmer.....	28
Figure N°6	Principe du tube passif radial.....	29
Figure N°7	Badge de type Radiello.....	29
Figure N°8	Automate MS4.....	42
Figure N°9	Automate A15 Biosystème.....	43
Figure N°10	Représentation de la population en fonction de l'âge.....	46
Figure N°11	Représentation de de la population en fonction des professions.....	47
Figure N°12	Représentation de la population en fonction de la durée d'exercice dans le poste	48
Figure N°13	Représentation de la population en fonction des antécédents médicaux.....	49
Figure N°14	Représentation des moyennes des GB et des Lymphocytes.....	50
Figure N°15	Représentation de la moyenne des GR.....	50
Figure N°16	Représentation de la moyenne de HB.....	51
Figure N°17	Représentation de la moyenne de HCT.....	51
Figure N°18	Représentation de la moyenne des plaquettes.....	51
Figure N°19	Représentation des moyennes des IgG et IgA.....	52
Figure N°20	Représentation de la répartition de la baisse des IgG dans la population d'étude.....	53
Figure N°21	Représentation de la répartition des travailleurs (05) en fonction des professions.....	54
Figure N°22	Représentation de travailleurs (05) en fonction de la nature de contact avec le carburant.....	54
Figure N°23	Rhamnus alaternus.....	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Désignation	Page
Tableau N°1	Propriétés physiques du benzène.....	4
Tableau N°2	Les normes du benzène sanguin.....	18
Tableau N°3	Les normes du benzène urinaire.....	18
Tableau N°4	Les normes du phénol urinaire.....	20
Tableau N°5	Les normes de l'acide trans-trans mucconique urinaire.....	21
Tableau N°6	Les normes de l'acide S –phénylmercapturique urinaire.....	22
Tableau N°7	Biomarqueurs benzéniques de l'exposition.....	23
Tableau N°8	Evolution des valeurs limites d'exposition au benzène.....	31
Tableau N°9	Résultats de la FNS et des dosages des IgG et des IgA.....	44
Tableau N°10	Répartition de la population en fonction de l'âge.....	46
Tableau N°11	Répartition de la population en fonction des professions.....	47
Tableau N°12	Répartition de la population en fonction de la durée d'exercice dans le poste.....	48
Tableau N°13	Répartition de la population en fonction des antécédents médicaux.....	49
Tableau N°14	Comparaison des moyennes de différents paramètres de l'hémogramme avec les valeurs normales.....	50
Tableau N°15	Comparaison des moyennes des IgG et IgA avec les valeurs normales.....	52
Tableau N°16	Répartition de la baisse des IgG dans la population d'étude.....	53
Tableau N°17	Répartition des travailleurs (05) en fonction des professions.....	53

INTRODUCTION

GENERALE

Le benzène est un composé organique volatil (COV), il fait partie des hydrocarbures aromatiques monocycliques que l'on trouve le plus souvent dans l'air à la suite des émissions provenant des vapeurs d'essence dans les stations-service, les gaz d'échappement, la fumée de cigarette...

Le CIRC a classé le benzène comme un cancérigène avéré pour l'homme (groupe I) sur la base des leucémies observées dans les études épidémiologiques.

La leucémie est la forme la plus connue de la toxicité chronique suite à l'exposition professionnelle au benzène. En 2008, l'OMS a estimé que pour une exposition à vie des populations urbaines à des concentrations de benzène de $2,7 \mu\text{g} / \text{m}^3$, on devrait s'attendre à 10 cas de leucémie par million d'habitants.

La directive européenne 98/70 du 13 octobre 1998 a fixé de nouvelles caractéristiques pour les carburants européens, en effet elle a interdit l'incorporation du plomb à l'essence et réduisant la teneur du benzène de **5 % à 1 %**. L'Algérie continue à utiliser l'essence plombée, et le benzène à la teneur de **5%** (le benzène est utilisé comme un antidétonant dans certains types de carburants).

En Algérie, peu d'études se sont intéressées à ce genre d'intoxication.

Notre travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation biologique de l'exposition professionnelle au benzène chez une population de travailleurs.

On aurait aimé que cette évaluation soit faite en se basant sur les marqueurs biologiques les plus fiables indiqués en littérature (SPMA, Benzène sanguin et urinaire).

Par faute de moyens (GC/MS, HPLC/MS...), on s'est orienté vers des biomarqueurs moins spécifiques (NFS, dosage des IgG et des IgA) mais valables quant à ce genre de surveillance.

Ce travail est composé de deux parties :

Partie théorique : qui traite trois chapitres, le premier comporte des généralités sur le benzène, le deuxième est consacré aux données toxicologiques et le troisième concerne la surveillance de l'exposition au benzène.

Partie pratique :

Réalisation des dosages biologiques chez des travailleurs qui exercent dans un établissement Algérien à caractère administratif.

L'objectif principal de ce travail est l'évaluation biologique (NFS, taux sanguin des IgG et IgA) de l'exposition professionnelle au benzène chez une population de travailleurs.

L'objectif secondaire est de vouloir mettre en évidence l'impact de certains facteurs « nature de profession et durée d'exercice dans le poste... » sur l'importance de l'exposition.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I :
GENERALITES
SUR LE BENZENE

I.1. HISTORIQUE :

En 1825, le scientifique britannique Michael Faraday isole dans le liquide résiduel du fond des bouteilles d'éclairage, un composé qu'il nomme « bicarburet of hydrogen ».

Il le caractérise, déterminant son point d'ébullition (80 °C), son point de fusion (5,5 °C), les proportions massiques de carbone et d'hydrogène (12:1) et testant sa réactivité avec différents réactifs, tels que le dichlore, le diiode, le potassium, l'acide nitrique et l'acide sulfurique.

La première synthèse du benzène revient au chimiste allemand Eilhard Mitscherlich qui le produit en 1833 par réaction de l'acide benzoïque et de la chaux.

Mitscherlich baptise ce composé « Benzin » en référence à la gomme benjoin, dont il a extrait l'acide benzoïque, mais l'éditeur Liebig lui préfère le nom « Benzol ».

La terminaison -ol faisant référence à l'huile (Öle en allemand) ; le composé sera finalement dénommé « Benzol » en allemand, mais « benzène » en français et « benzene » en anglais.

Le chimiste français Auguste Laurent propose de son côté le nom « phène » (du grec ancien φαῖνω / phainô, « j'éclaire »), le composé étant issu du gaz d'éclairage, cette racine restera dans le nom du radical phényle et dans celui de l'alcool dérivé, le phénol.

En 1845, le chimiste britannique Charles Mansfield, travaillant sous la direction d'August Wilhelm Von Hofmann, l'isole dans le goudron de houille. Quatre ans plus tard, il lance la première production de benzène à l'échelle industrielle à partir de goudron de houille.

Marcellin Berthelot le synthétise à son tour en 1868 par trimérisation de l'acétylène (Bernadette Bensaude-vincent et isabelle stengers 2013).

Le terme benzène doit être bien distingué de terme benzine, produit de distillation du pétrole et contenant principalement des hydrocarbures aliphatiques (hexane et heptane) mais qui peut contenir entre 2 et 5 % de benzène. En effet, on donne le nom de benzène à l'hydrocarbure pur (Lauwerys, 2007).

I.2. PROPRIETES PHYSIQUES :

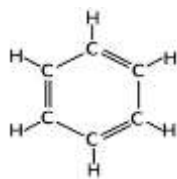
Le benzène est un liquide incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 5 ppm.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau, et miscible à la plupart des solvants organiques (Bonnard.N, - Falcy.M,- Jarqot.D 2011).

Tableau N°1: Propriétés physiques du benzène (Bonnard.N, - Falcy.M,- Jarqot.D 2011).

Formule	C₆ H₆
N° CAS	71-43-2
Etat Physique	Liquide
Masse molaire	78,11g/mol
Point de fusion	5,5 °C
Point d'ébullition	80,1 °C
Densité	0,879
Densité gaz / vapeur	2,7
Pression de vapeur	9,97 kPa à 20 °C 12,6 kPa à 25 °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)
Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,2 % Limite supérieure : 8,0 %
Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	2,13

I.3. PROPRIETES CHIMIQUES :

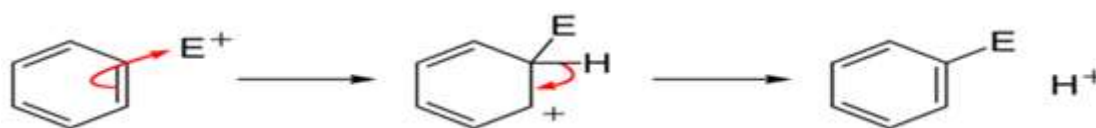


La nature cyclique et plane du benzène avec des liaisons carbone-carbone identiques a été démontrée par la structure cristallographique établie en 1929 par Kathleen (Kersaint Georges 2016).

La structure géométrique de la molécule est donnée par les éléments suivants :

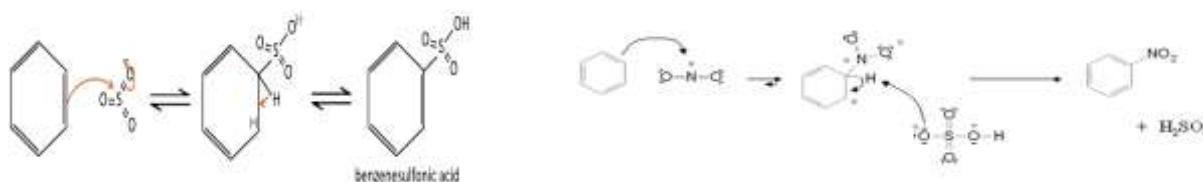
- Le cycle benzénique est un hexagone régulier plan, les six atomes d'hydrogène appartiennent également au plan du cycle.
- Les six liaisons C–C sont de longueur identique : 139 pm, longueur intermédiaire entre celles des liaisons simples (154 pm) et celle des liaisons doubles (134 pm).
- Les liaisons C–H ont une longueur de 109 pm (Bernadette Bensaude-vincent et Isabelle Stengers 2013).

Le benzène constitue une matière première importante en synthèse organique. Et les réactions de substitution électrophile sont les plus utilisées dans l'industrie.



Il est stable à température ambiante. Toutefois, il réagit avec de nombreux composés (substitution, addition, rupture du cycle) (Bonnard.N, - Falcu.M,- Jarqot.D 2011).

Le benzène 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, et l'acide sulfurique concentré donne de l'acide benzène sulfonique. Ces réactions sont exothermiques (Bonnard.N, - Falcu.M,- Jarqot.D 2011).



Il s'enflamme facilement en présence de chaleur, d'une source d'ignition, d'une flamme nue ou d'étincelle (incluant les décharges électrostatiques). En effet, Les vapeurs de benzène sont plus lourdes que l'air et peuvent parcourir une grande distance vers une source d'ignition et provoquer un retour de flamme (Stalker, R.D. et al 2002).

I.4. SOURCES D'EXPOSITIONS :

Le benzène est rejeté dans l'environnement par des sources naturelles et industrielles, bien que les émissions anthropiques soient sans aucun doute les plus importantes.

La voie prédominante de l'exposition professionnelle et non professionnelle au benzène est l'inhalation. L'exposition cutanée au benzène est plus une préoccupation professionnelle que non professionnelle (ATSDR 2007).

I.4.1. Sources d'expositions professionnelles :

Les deux principales sources d'exposition industrielle au benzène sont :

- Les activités associées à la production du benzène.
- L'utilisation du benzène pour synthétiser d'autres produits chimiques (Carrieri et al , 2006).

Un certain nombre d'autres professions comme les travailleurs des stations-service, les travailleurs de l'aviation (Carrieri et al, 2006), les mécaniciens (CNESST, 2003), les travailleurs des citernes (Kirkeleit et al.2006a), les conducteurs d'autobus, les policiers (Capleton et Levy ,2005), et les pêcheurs (Kirrane et al, 2007) peuvent être exposés au benzène en contactant les produits pétroliers.

L'exposition au benzène a également été démontrée pour les travailleurs de la production de chaussures (Wang L et al, 2006).

Les vapeurs provenant de produits contenant du benzène, tels que les colles, les peintures, la cire à meubles et les détergents, peuvent également être une source d'exposition (ATSDR 2007).

I.4.2. Sources d'expositions non professionnelles :

Les gaz d'échappement des véhicules à moteur sont la principale source de benzène pour la population générale (ATSDR 2007).

Il existe d'autres sources d'exposition :

- Le tabagisme est l'une des sources de benzène (Gokhale et al, 2008), la quantité de ce composé émise par une cigarette étant comprise entre 296 et 535 µg (Charles et al, 2007).

- Les gens peuvent être exposés à des niveaux plus élevés de benzène dans l'air en vivant à proximité de sites de déchets dangereux, d'opérations de raffinage de pétrole et de sites de fabrication pétrochimiques (ATSDR 2007).
- Par ailleurs, certains produits peuvent émettre du benzène. C'est le cas de certaines lessives et de vernis à ongle (Kwon et al, 2007) ,des encens, désodorisants, et les bougies (ICRT 2005).
- Des expositions considérablement plus faibles au benzène (habituellement <1% de la charge corporelle totale) peuvent résulter de la consommation de nourriture, d'eau et de boissons (Wallace 1996).

CHAPITRE II :
DONNEES
TOXICOLOGIQUES

II.1. TOXICOCINETIQUE :

La toxicocinétique est importante pour aider à comprendre la relation entre l'exposition et la concentration mesurée de benzène et de ses métabolites dans l'organisme et permet de relier les observations toxicologiques à une dose donnée dans des études animales à ce qui pourrait se produire à des niveaux d'exposition similaires (Yu R, Weisel CP 1996a).

II.1.1. Absorption :

II.1.1.1. Voie pulmonaire :

La majorité des données d'absorption pour le 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, ce qui est dû à 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% (peut varier entre 20% et 60%) (USEPA, 2002).

II.1.1.2. Voie orale :

L'absorption du benzène par voie orale est de **100%** (Low LK, Meeks JR, Norris KJ, 1989).

Des cas d'empoisonnement accidentel ou intentionnel par ingestion indiquent que le benzène est absorbé par voie systémique en raison de la toxicité (effets sur le système nerveux central, mort) qui s'est développée chez les individus exposés (Thienes H, Haley TJ, 1972).

II.1.1.3. Voie cutanée :

Le benzène peut être absorbé par la peau (Modjtahedi.BS, Maibach.HI 2008).

Il a été estimé sur bases 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.1.2. Distribution :

Une fois absorbé, le benzène se distribue dans tout le corps à un certain nombre de tissus et préférentiellement dans les tissus riches en lipides.

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 (Dowty BJ, Laseter JL, Storer J, 1976).

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 LK, Meeks JR, Norris KJ, et al 1989).

II.1.3.Métabolisme :

Le métabolisme du benzène a fait l'objet d'études approfondies chez l'humain et les animaux de laboratoire (Snyder R, 2004). Ceux-ci comprennent des études *in vivo* pour identifier ses métabolites ainsi que des études *in vitro* pour mieux comprendre le mécanisme de son métabolisme (Henderson RF, 1996).

Le foie est le site principal du métabolisme du benzène après l'absorption.

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 CYP450 2B4 à une certaine activité, mais il est moins efficace que CYP2E1 (Lindstrom AB, 1997).

Plusieurs voies sont ensuite impliquées dans le métabolisme de l'époxybenzène :

- La voie prédominante est un réarrangement non enzymatique conduisant à la formation de phénol (Lauwerys RR, 2007).

Le phénol est ensuite oxydé, en présence de CYP450 2E1, en catéchol et en hydroquinone qui sont respectivement oxydés en 1,2 et 1,4- benzoquinone via la myéloperoxydase (MPO) (Nebert et al, 2002).

- 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 déhydrogénase (Nebert et al, 2002).

Chaque métabolite phénolique du benzène (phénol, catéchol, hydroquinone et 1, 2,4-Benzènetriol) peut se glucuro ou se sulfo-conjuguer. Le phénol et l'hydroquinone ainsi conjugués sont les métabolites majeurs du benzène qui se retrouvent dans les urines après une exposition au benzène (Sabourin PJ, Sun JD, MacGregor JT, et al., 1990).

- D'autres voies métaboliques de l'époxybenzène incluent :
 - une réaction avec le glutathion afin de former l'acide S-phénylmercapturique.
 - la formation d'acide trans, trans-muconique via le réactif intermédiaire trans, trans-muconaldéhyde (Nebert et al, 2002).

Le CYP2E1 est détecté dans la moelle osseuse d'animaux de laboratoire et d'humains (Powley MW, 2000).

En effet, l'importance du métabolisme du benzène dans la moelle osseuse, au moins sur la base des résultats in vitro, ne semble pas être grande, ce qui suggère que les métabolites du benzène qui se forment dans autres organes sont les agents responsables de la myélotoxicité (Lindstrom AB, 1997).

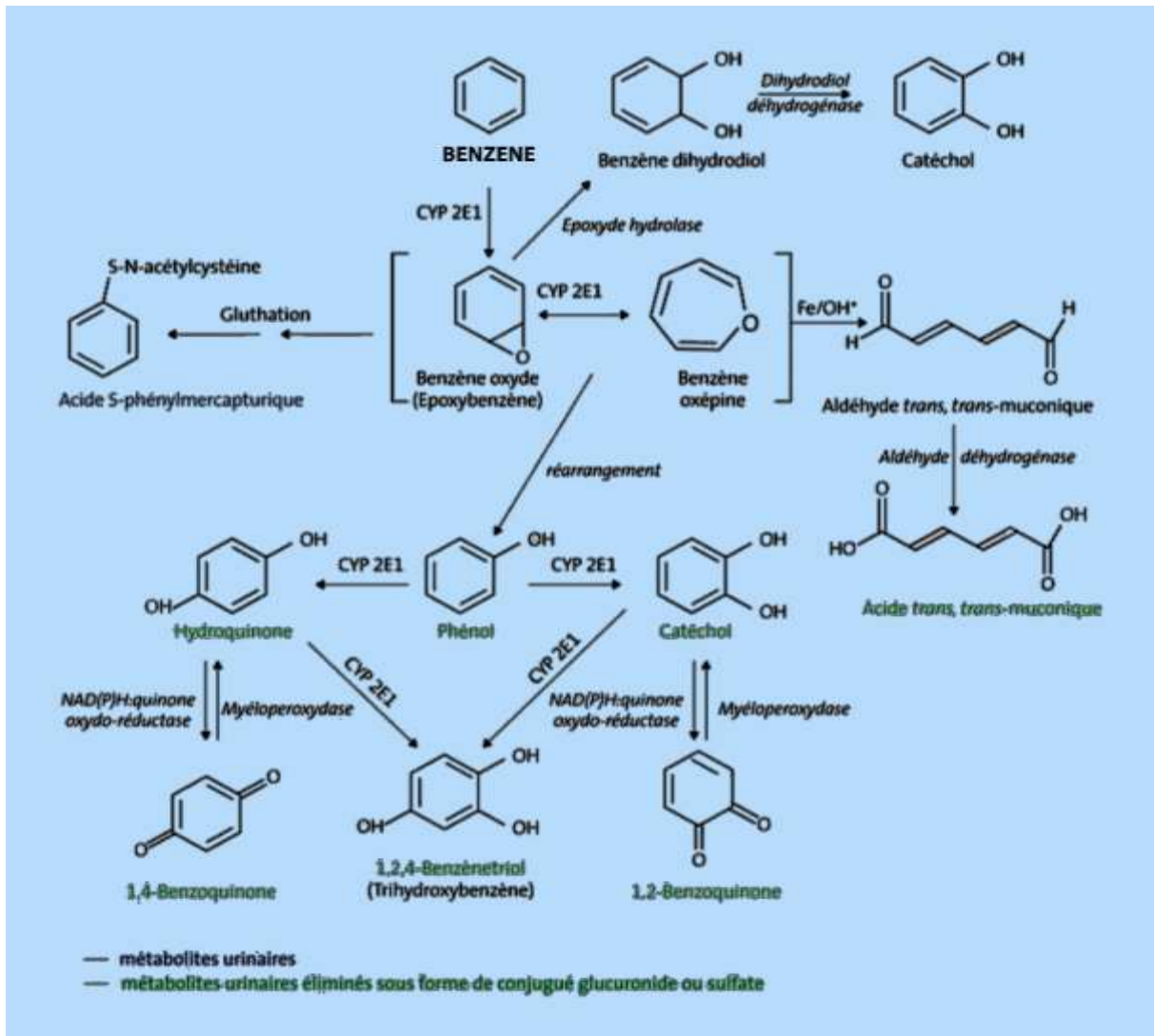


Figure N°1 : Biotransformation hépatique du benzène (Boogaard PJ, 2009).

II.1.4. 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 (Bonnard.N, - Falcy.M,- Jarqot.D, 2011).

Les demi-vies d'élimination sanguine du benzène sont de 15 minutes, 1 heure puis de 15 à 20 heures avec une tendance à l'accumulation (INRS, 2017).

La quantité urinaire de benzène non métabolisé représente moins de 1 % du benzène administré (Bonnard.N, - Falcy.M,- Jarqot.D, 2011).

Plusieurs métabolites du benzène sont excrétés dans l'urine et comprennent le phénol conjugué, l'hydroquinone, le catéchol et le trihydroxybenzène.

Les principaux métabolites urinaires étaient l'hydroquinone glucuronide (40% de la dose) et la t, t-MA (15%) (Modjtahedi.BS, Maibach.HI 2008).

Les phénols urinaires correspondent au métabolisme de 30 à 40 % du benzène et sont à 90 % sous forme sulfoconjuguée.

Le t, t-MA est rapidement éliminé (demi-vie de 5-6 heures environ, élimination totale en 48 heures) et pic d'élimination 4 à 6 heures après le début de l'exposition (INRS, 2017).

La demi-vie du S-PMA est de 9-13 heures environ avec une élimination urinaire rapide et totale en 48 heures (Boogaard et van Sittert, 1996).

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

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

Cependant, 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 (McMahan TF, Birnbaum LS, 1991).

II.2. MECANISME D'ACTION TOXIQUE :

Le benzène, en raison de sa lipophilie, exerce une action dépressive sur le système nerveux central. De même il est capable de dissoudre le film lipidique de surface de la peau.

(Alain Viala, 1998).

Les événements clés du mode d'action sont:

- Métabolisme du benzène.
- Interaction de ces métabolites avec les cellules de la moelle osseuse.
- Cellules de moelle osseuse initiées.
- Prolifération clonale de cellules initiées.
- Développement de la leucémie.

(Meek et klaunig, 2010).

Le benzène a une activité inductrice sur les mono-oxygénases cytochrome-p450 dépendantes et inhibitrice sur d'autres enzymes (phosphatases alcalines, peroxydases, catalases érythrocytaires, acide delta-aminolevulinique synthétase) et un effet immunosuppresseur.

(Alain Viala, 1998).

Les effets de ses métabolites comprennent :

- La liaison covalente aux macromolécules (protéines et ADN).
- La génération d'espèces oxydantes entraînant un stress oxydatif.
- La dégradation de la tubuline, des protéines histones, la topoisomérase II et l'ADN lui-même.
- La rupture de brin, interférence avec la formation de fuseau pendant la mitose.
- Des anomalies chromosomiques, en particulier les chromosomes 5 et 7.

(Regev Let al, 2012).

Le benzène traverse la barrière placentaire et exerce sa toxicité sur le fœtus (Alain Viala, 1998).

II.3. SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS :

II.3.1. Toxicité aiguë :

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 (Alain Viala, 1998).

II.3.1.1. Toxicité par inhalation :

Lors de l'intoxication par inhalation, les symptômes neurologiques apparaissent pour des concentrations variables selon les individus :

- Une simple ébriété.
- Somnolence.
- Des convulsions.
- Coma qui peut être mortel par collapsus cardiaque (Garnier R , 2000, IARC 1987, Grant M 1986).

II.3.1.2. Toxicité par ingestion :

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) (Garnier R, 2000).

II.3.1.3. Toxicité par voie cutané-muqueuse :

- En application cutanée, le benzène est irritant.
- La projection oculaire de solutions de benzène entraîne une sensation modérée de brûlure mais seulement des lésions peu importantes et transitoires des cellules épithéliales (ATSDR, 2007).

II.3.2. Toxicité chronique :**II.3.2.1. 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.N, - Falcy.M,- Jarqot.D, 2011).

II.3.2.2. Toxicité hématologique non maligne :

Une thrombopénie, le signe le plus précoce et le plus fréquent de l'intoxication, Une leucopénie ou parfois 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 formule sanguine et à la difficulté d'en définir la normalité) justifie néanmoins une certaine prudence (Bonnard.N, - Falcy.M,- Jarqot.D, 2011).

Les anomalies évoluent dans la grande majorité des cas vers la régression à l'arrêt de l'exposition il peut ensuite apparaître un syndrome myeloprolifératif (Alain Viala, 1998).

II.3.2.3. Hémopathies malignes et lymphopathies :

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

Le type de cancer est principalement la leucémie myéloïde aiguë (LMA), mais d'autres types comme le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple peuvent également se développer (Schnatter et al, 2005).

Dans la forme classique, le benzène produit une aplasie médullaire entraînant une réduction du taux des plaquettes, des polynucléaires et des érythrocytes.

La thrombopénie entraîne des manifestations hémorragiques : Purpura, saignement des gencives, épistaxis, ecchymoses et l'hémorragie cérébrale...

La granulopénie favorise le développement d'infections : stomatite, angines... (Lauwerys, 2007).

II.3.2.4. Effets génotoxiques :

Le benzène est déclaré génotoxique lorsqu'il est évalué in vivo dans des systèmes de mammifères (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 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.N, - Falcy.M,- Jarqot.D, 2011).

II.3.2.5. 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 de ces solvants sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Chen et al, 2001).

Lors de la grossesse, le transfert placentaire est prouvé : la concentration en benzène au sang du cordon chez le nouveau-né est au moins égale à celle de la mère exposée au produit. (Lauwerys, 2007).

Une fréquence accrue des avortements est observée chez les femmes exposées au benzène (Xu Xet al., 1998).

Il n'a pas été mis en évidence de liaison entre l'exposition professionnelle du père au benzène et un risque d'avortement spontané (Stucker et al., 1994).

CHAPITRE III :
SURVEILLANCE DE
L'EXPOSITION AU
BENZENE

III.1. SURVEILLANCE BIOTOXICOLOGIQUE :

III.1.1. Prélèvement :

- Prélèvement sanguin : sur le sang total pour le dosage du benzène immédiatement après l'exposition.
- Prélèvement urinaire : pour le dosage du benzène urinaire, l'acide S-phénylmercapturique (SPMA), l'acide trans, trans-muconique (t,t-MA), phénols urinaires totaux, catéchol, hydroquinone en fin de poste.
- Prélèvement d'halène : pour le dosage du benzène dans l'air expiré avant le début du poste suivant. Il peut être utilisé comme test de confirmation de l'exposition et reflète l'exposition du jour précédent (INRS 2017).

III.1.2. Choix des biomarqueurs de l'exposition au benzène :

Les principaux biomarqueurs comprennent le benzène non métabolisé dans le sang, l'haleine et l'urine, les métabolites urinaires du benzène et les adduits du benzène dans : l'ADN, l'hémoglobine et l'albumine (Weisel, 2010).

III.1.2.1. Benzène sanguin et urinaire :

La détermination du benzène dans le sang est un biomarqueur fiable de l'exposition récente. C'est un indicateur sensible. Cependant, l'échantillonnage sanguin nécessite des méthodes de collecte invasives.

De nombreux chercheurs ont utilisé le benzène urinaire pour quantifier l'exposition, il est spécifique et sensible de l'exposition au benzène. Mais cette mesure pourra être entravée par une éventuelle contamination.

(Hays et al , 2012).

Tableau N°2 : Les normes du benzène sanguin (INRS 2017).

Valeur biologique d'interprétation (VBI)	Valeur
VBI françaises (réglementaire, ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes du SCOEL	28 µg/L immédiatement en fin de poste (dernière modification 2006).
VBI américaines de l'ACGIH	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	Indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste

Tableau N°3 : Les normes du benzène urinaire (INRS 2017).

Valeur biologique d'interprétation (VBI)	Valeur
VBI issues de la population générale adulte	0,3 µg/L en fin de poste (non-fumeurs) (valeur BAR2016)
VBI françaises (réglementaire, ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes du SCOEL	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG	0.5 µg/L -2.75 µg/L (Si exposition entre 0.03ppm et 0.3ppm). 7.5 µg/L (si exposition à 1ppm) (dernière modification 2016).
VBI finlandaises du FIOH	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	Indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste

III.1.2.2. Benzène dans l'air expiré :

Le benzène dans l'air expiré ne s'est pas avéré être un biomarqueur fiable pour évaluer l'exposition au benzène.

Les résultats du dosage du benzène dans l'air expiré sont difficiles à interpréter : ils sont influencés par le débit ventilatoire du sujet, la durée de conservation des échantillons et le tabagisme (pour de faibles expositions) (INRS ,2017).

III.1.2.3. Phénol, catéchol et hydroquinone :

Le phénol possède un certain nombre de sources non benzéniques qui confondent l'interprétation de l'exposition au benzène, jusqu'à une concentration d'environ 5 ppm (Inoue et al, 1986).

Les humains ingèrent ou produisent de manière endogène de phénol, catéchol et hydroquinone (McDonald et al, 2001).

Le phénol, catéchol et hydroquinone ont été détecté dans la fumée de cigarette (Hoffmann et al, 1986) et il a été démontré que les médicaments en vente libre augmentent jusqu'à 40 fois l'excrétion de phénol dans les urines (McDonald et al, 2001).

L'hydroquinone se trouve naturellement dans les plantes sous la forme d'un conjugué de glucose : l'arbutine (Deisinger el, 1996).

En raison de leur manque de spécificité pour évaluer l'exposition au benzène, 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).

Tableau N°4 : les normes du phénol urinaire (INRS 2017).

Valeur biologique d'interprétation (VBI)	Valeur
VBI issues de la population générale adulte	< 20 mg/g de créatinine.
VBI françaises (réglementaire, ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes du SCOEL	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	Indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste

III.1.2.4. Acide trans-trans muconique :

Le t,t-MA est utilisée comme biomarqueur de l'exposition professionnelle au benzène pour les concentrations de benzène dans l'air supérieures à 0,5 ppm (ACGIH 2007).

Le t,t-MA est stable dans l'urine sur une période de 9 mois s'il est conservé à -20 ° C dans l'obscurité (Melikian et al, 1994)

Les habitudes tabagiques influencent significativement les niveaux de t,t-MA (Fustinoni S, et al, 2005). Le t,t-MA est un métabolite de l'acide sorbique présent dans diverses denrées alimentaires (Ruppert et al, 1997).

Les méthodes analytiques sont spécifiques et sensibles pour la détermination de t,t-MA dans l'urine. Mais cette spécificité est insuffisante pour l'évaluation de l'exposition au benzène lorsque les sources alimentaires sont présentes (Pezzagno et al, 1999).

Tableau N°5 : Les normes de l'acide trans-trans muconique urinaire (INRS 2017).

Valeur biologique d'interprétation (VBI)	Valeur
VBI issues de la population générale adulte	150 µg/g de créatinine en fin de poste (non-fumeurs) (valeur BAR 2016) < 0,3 mg/g. de créatinine (< 0,3 mg/L) (95ème percentile. FIOH, 2014).
VBI françaises (réglementaire, ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes du SCOEL	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH	500 µg/g de créatinine en fin de poste (dernière modification 2000).
VBI allemandes de la DFG	300 et 750 µg/g de créatinine en fin de poste (Exposition à 0.3ppm et 1ppm respectivement) (dernière modification 1999).
VBI finlandaises du FIOH	14 µmol/L (soit 2 mg/L) en fin de poste (dernière modification 2007).
Moment dans la semaine	Indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste

III.1.2.5. Acide S –phénylmercapturique :

Le dosage urinaire de SPMA est un paramètre fiable pour déterminer les expositions au benzène provenant de sources récentes (Inoue O et al , 2000).

Il n'y a aucune source endogène ou exogène connue de SPMA (Arnold et al. 2013).

Des études de stabilité dans l'urine ont montré que les concentrations n'ont pas changé pendant au moins 1 mois si elles ont été acidifiées à pH 2 et conservées à 4 ° C. Dans les congélateurs à basse température, le stockage peut être effectué pendant plusieurs mois sans perte (van Sittert et al, 1993).

Tableau N°6 : Les normes du S –phénylmercapturique urinaire (INRS 2017).

Valeur biologique d'interprétation (VBI)	Valeur
VBI issues de la population générale adulte	0,5 µg/g de créatinine en fin de poste (non-fumeurs) (valeur BAR 2016)
VBI françaises (réglementaire, ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes du SCOEL	46 µg/g de créatinine en fin de poste (dernière modification 2006).
VBI américaines de l'ACGIH	25 µg/g de créatinine en fin de poste (dernière modification 2000).
VBI allemandes de la DFG	1.5 µg/g à 12 µg/g de créatinine (Si exposition a entre 0.03ppm et 0.3ppm 45 µg/g de créatinine (si exposition à 1ppm) (dernière modification 1999).
VBI finlandaises du FIOH	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	Indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste

III.1.2.6. Adduits d'ADN et adduits protéiques du benzène :

Le benzène est métabolisé en intermédiaires réactifs qui sont capables de se lier de manière covalente à l'ADN, l'hémoglobine et l'albumine. Ces métabolites sont l'oxyde de benzène (Lindstrom et al, 1997) les benzoquinones, l'hydroquinone (Gaskell et al, 2005) et le muconaldéhyde (Bleasdale et al. 1996).

Les adduits à l'ADN, l'hémoglobine et 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).

Biomarqueur	Méthodologie Analytique	Problèmes d'échantillonnage pouvant avoir une incidence sur l'interprétation des biomarqueurs	Spécifique pour l'exposition au benzène	Sources de fond endogènes	Sources de fond exogènes (facteurs de confusion)	Pertinence pour l'exposition industrielle	Pertinence pour la population générale
Benzène dans l'urine	Head-space GC; SPE-GC-MS	Volatilisation potentielle du benzène; contamination potentielle par le tabagisme, l'essence, les activités industrielles	Oui	Aucun	Aucun	Oui	Oui
Benzène dans le sang	Head-space GC; SPE-GC-MS	Volatilisation potentielle du benzène; contamination potentielle par le tabagisme, l'essence, les activités industrielles	Oui	Aucun	Aucun	Oui	Oui / non †
Benzène dans l'air expiré	Head-space GC; SPE-GC-MS	Contamination possible par le tabagisme, l'essence, les activités industrielles	Oui	Aucun	Aucun	Oui	Oui
Métabolites urinaires							

Biomarqueur	Méthodologie Analytique	Problèmes d'échantillonnage pouvant avoir une incidence sur l'interprétation des biomarqueurs	Spécifique pour l'exposition au benzène	Sources de fond endogènes	Sources de fond exogènes (facteurs de confusion)	Pertinence pour l'exposition industrielle	Pertinence pour la population générale
Phénol	GC-FID, GC-MS, HPLC-UV, HPLC-MS-MS	Aucun	Non	Production par la flore intestinale	Diète, médicaments, tabagisme.	Non	Non
Hydroquinone	GC-FID, GC-MS, HPLC-UV, HPLC-MS-MS	Aucun	Non	Aucun	Diète, arbutine, tabagisme	Non	Non
t,t-MA	SPE ou MSPE-HPLC, GC-MS	Aucun	Non	Aucun	Diète (sorbitol)	Oui	Non
SPMA	HPLC -MS-MS, GC-MS, ,	Les mercapturates sont instables dans l'urine alcaline (congélation ou acidification nécessaire)	Oui	Aucun	Aucun	Oui	Oui

III.2. LA SURVEILLANCE ATMOSPHERIQUE :

III.2.1. Méthodes de prélèvement :

Depuis 2003 cinq méthodes de référence différentes ont été normalisées pour le mesurage de la concentration en benzène dans l'air ambiant:

- Le prélèvement par pompage suivi d'une désorption thermique et d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse (NF EN 14662-1, 2005).
- Le prélèvement par pompage suivi d'une désorption au solvant et d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse (NF EN 14662-2, 2005).
- Le prélèvement par pompage automatique avec analyse chromatographique en phase gazeuse sur site (NF EN 14662-3, 2005).
- Le prélèvement par diffusion suivi d'une désorption thermique et d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse (NF EN 14662-4, 2005).
- Le prélèvement par diffusion suivi d'une désorption au solvant et d'une chromatographie gazeuse (NF EN 14662-5, 2005).

Les trois premières parties de la norme concernent bien des prélèvements par aspiration, ou prélèvements **actifs**, alors que les deux dernières concernent des prélèvements **passifs**, beaucoup plus simples d'utilisation et très utilisées par les AASQA en France (Bertoni G., Tappa R. et Allegrini I, 2001).

III.2.1.1. Prélèvement actif:

Il est essentiel de noter que seul le prélèvement actif convient pour réaliser des mesures de courte durée (exposition aiguë ou pic d'émissions). Le prélèvement est réalisé par pompage d'un volume d'air à échantillonner à travers un tube garni d'un support adsorbant.



Figure N°2: Exemple d'un support adsorbant pour le prélèvement actif.

(Frank H. Reid & Walter R. Halpin, 2007).

Le débit de pompage doit être choisi en fonction, non seulement de la durée du prélèvement pour respecter les volumes de prélèvement recommandés, mais aussi en tenant compte de la présence d'autres polluants pouvant s'adsorber sur le support.

En effet, pour une durée de prélèvement identique, il faudra prélever à plus bas débit si le polluant recherché est présent dans un mélange s'adsorbant aussi sur le même adsorbant (Frank H. Reid & Walter R. Halpin, 2007).

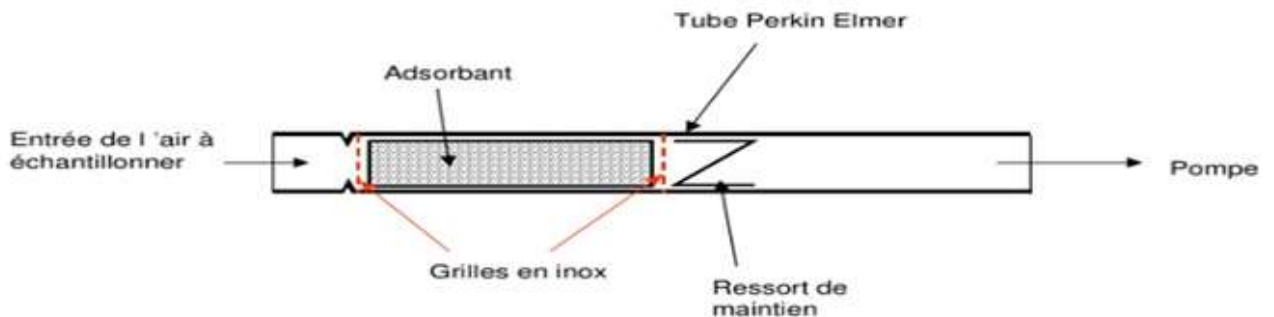


Figure N°3 : Principe du tube actif (Frank H. Reid & Walter R. Halpin, 2007).

Concernant les adsorbants, pour les BTEX, Il est recommandé d'utiliser les noirs de carbone graphités à surface spécifique moyenne, de l'ordre de 100 m²/g : Carbotrap, Carbopack B, Carbopack X, Carbograp 4 (Anderson, S, Wells, J, Fedorowicz, A, Butterworth, L, Meade, B. & Munson, 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.F.Del - Durif.M - Fagault.Y - Zdanévitch.I, 2004).

-Calcul des concentrations :

Directement en faisant le rapport de la masse analysée par le volume d'air prélevé :

$$C = \frac{m}{V}$$

Où :

C = concentration massique dans l'air en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

m = masse de produit analysée en ng.

V = volume prélevé en litres.

(Hellen.H ; Hakola.H ; Laurita.T ; Hiltunen.V ; Koskentalo.T 2002).

III.2.1.2. Prélèvement passif :

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 courtes durées de la concentration (Gratta.F.Del - Durif.M - Fagault.Y - Zdanévitch.I, 2004).

Il existe deux types de tubes principaux :

III.2.1.2.a. Tubes axiaux:

La durée de prélèvement dépend de la concentration, mais elle est de 7 à 15 jours typiquement pour les concentrations couramment rencontrées dans l'air ambiant et intérieur.

Une durée de prélèvement de un mois à l'air ambiant serait en principe possible, mais n'a pas encore fait l'objet d'une validation, que ce soit en laboratoire ou sur site.

Ils sont principalement de type Perkin Elmer (Frank H. Reid & Walter R. Halpin, 2007).

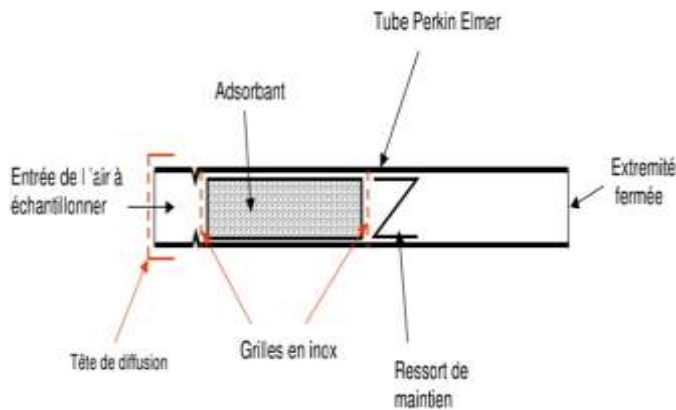


Figure N°4 : Principe du tube passif axial (Frank H. Reid & Walter R. Halpin, 2007).



Badge Perkin Elmer

Figure N°5 : Badge Perkin Elmer (E.langois, 2015).

III.2.1.2.b. Tubes radiaux :

La durée de prélèvement est intermédiaire entre les tubes actifs et les tubes passifs axiaux puisqu'elle va typiquement de 24 h à 7 jours (Beauchamp.M et Malherbe.L, 2014).

Contrairement aux tubes axiaux, les tubes radiaux sont bien adaptés pour des prélèvements de courtes durées car leur vitesse de prélèvement est plus élevée. Au-delà de 7 jours, selon l'adsorbant, le débit de prélèvement du benzène peut chuter de 30%.

Ce type de tube est également bien adapté à des concentrations faibles (inférieures à 2 ng/m^3), pour lesquelles les tubes axiaux présentent une incertitude de mesure importante.

(Plaissance et al, 2002).

Ils sont principalement du type « Radiello R » et sont commercialisés par la (Fondazione Salvatore Maugeri, Italy, 2008) (Bruno.P. Caputi.M. Caselli, 2005).

Quel que soit le tube, les adsorbants sont les mêmes que pour les tubes actifs, et les précautions d'emploi également, qui varient avec le paramètre principal du tube à diffusion (la vitesse ou le débit de prélèvement), qui représente la quantité de matière adsorbée en fonction du temps) (Martin N.A, 2003).

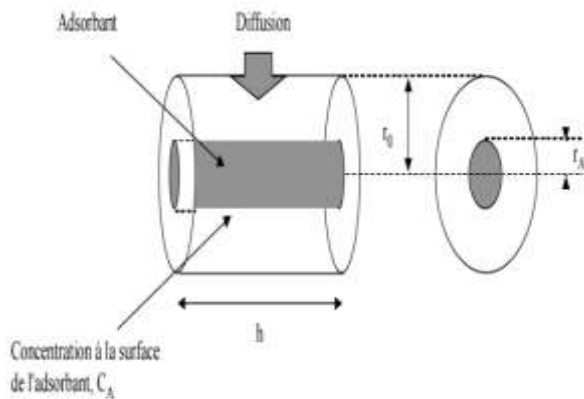


Figure N°6 : Principe du tube passif radial
(Frank H. Reid & Walter R. Halpin, 2007).



Figure N°7: Badge de type Radiello
(E.langois, 2015).

- Calcul des concentrations :

Pour les prélèvements passifs, en tenant compte de la vitesse (ou débit) de prélèvement et de la durée d'exposition, par la formule :

$$Cm = \frac{m \cdot 10^6}{U \cdot T}$$

Où :

Cm = concentration massique dans l'air en $\mu\text{g}/\text{m}^3$,

m = masse de produit analysée en μg ,

U = vitesse (ou débit) de prélèvement du tube passif (en ml/min),

T = temps d'exposition en minutes.

(Beauchamp.M et Malherbe.L, 2014).

III.2.2 Analyse :

Quelle que soit la méthode de prélèvement retenue, les échantillons sont ensuite désorbés dans du disulfure de carbone puis analysés par chromatographie gazeuse couplée par un détecteur à ionisation de flamme (FID) (Bertoni G., Tappa R. et Allegrini I, 2001).

Principe de dosage : voir annexe I.

La faible concentration des BTEX à l'air ambiant (typiquement moins de 100 ng/m³ pour les teneurs les plus élevées) impose une étape de préconcentration avant l'analyse (Piero Lovreglio, Silvia Fustinoni 2011).

L'annexe VII de la directive 2000/69/CE du 16 novembre 2000 précise que la méthode de référence pour l'échantillonnage et l'analyse du benzène : « sera l'aspiration de l'échantillon sur un tube adsorbant, suivie d'une détermination par chromatographie en phase gazeuse » (Bertoni G., Tappa R. et Allegrini I, 2001).

III.3. PREVENTION :**III.3.1. Mesures de prévention technique :**

La principale mesure en milieu professionnel est la ventilation. L'évolution des valeurs limites d'exposition (ACGIH) au cours du temps montre bien l'impact des connaissances toxicologiques sur l'intensité de l'exposition considérée comme tolérable (Lauwerys 2007).

Tableau N°8 : Evolution des valeurs limites d'exposition professionnelle au benzène.
(ACGIH).

Année	VLEP
1946	100 ppm
1947	50 ppm
1948	35 ppm
1957	25 ppm (valeur plafond)
1963	25 ppm
1978	10 ppm
1990	0.1 ppm (proposé)
1994	0.3 ppm (proposé) (0.96mg/m ³)
1996	0.5 ppm (proposé) (1.6mg/m ³)
1997	0.5 ppm (1.6mg/m ³)

- Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP):
 - 3,25 mg/m³ (1 ppm) pour une période de 8 heures de travail (France, UE).
(Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012-France)
(Directive 1999/38/CE du Conseil du 29 avril 1999 (JOCE du 1 juin 1999))
 - 1.6 mg/m³ (0.5ppm) (USA, ACGIH).

- Valeur réglementaire pour l'air ambiant :

Directive 2008/50/CE du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air et un air pur en Europe fixe une valeur limite en moyenne annuelle pour le benzène (à partir de 2010) : 5 µg/m³.

➤ Limitations de l'usage du benzène :

- En milieu professionnel, il est interdit d'employer des dissolvants ou diluants renfermant plus de 0,1 % en poids de benzène sauf lorsqu'ils sont utilisés en vase clos (Règlement (UE) n° 552/2009 du 22 juin 2009).
- La présence dans les carburants est limitée à un taux maximum de 1%. (directive européenne 98/70 du 13 octobre 1998).
- La présence dans les carburants en Algérie est à 5%.

III.3.2. Mesures de prévention individuelle :

Le port des équipements de protection individuelle est nécessaire.

- Un appareil de protection respiratoire.
- Un moyen de protection de la peau.
- Un appareil de protection des yeux s'il y a risque d'éclaboussures. (NIOSH 1988).

III.3.3. Mesures médicales :

a- Examen d'embauche :

On évitera d'exposer au benzène les sujets présentant des anomalies de l'hémogramme, les femmes enceintes et même si possible toute femme en âge de concevoir (Lauwerys , 2007).

b- Examens périodiques :

Il est important de découvrir précocement certaines modifications biologiques en pratiquant certains des tests suivants chez les sujets dont l'exposition au benzène est confirmée :

b.1- Numération de la formule sanguine :

- Taux de GB (leucopénie).
- Taux de lymphocytes (lymphopénie).
- Taux de GR (polyglobulie).
- Taux d'hémoglobine (anémie et polyglobulie).
- Hématocrite (polyglobulie).
- Plaquettes (thrombopénie).

b.2- La recherche d'aberrations chromosomiques :

Constitue le test le plus utile pour mettre en évidence les effets genotoxiques d'une exposition au benzène.

b.3- le dosage des IgG (diminution) et IgA (augmentation) plasmatiques.

(Lauwerys , 2007).

III.4. ACTUALITES SUR LE SUJET :

A l'étranger notamment dans les pays développés, de nombreuses études ont été réalisées dans le cadre de la surveillance biologique et atmosphérique de l'exposition au benzène.

Actuellement il y a tendance à le faire en association à d'autres toxiques en l'occurrence le toluène, l'éthylbenzène et le xylène (BTEX).

En revanche, en Algérie peu d'études ont été faites dans ce sens.

III.4.1. Etudes en Algérie :

III.4.1.1. Etude à Annaba :

L'exposition au benzène des ouvriers de la cokerie du complexe sidérurgique d'Annaba (Algérie).

Cette étude a été effectuée en décembre 2004, par Pr. Rachid Djafer, Kamel Touati, Mansour Benchaar, Wassila Aoucheri, François Chapuis et Pr. Mouhamed Azzouz.

C'est une étude transversale de comparaison entre les ouvriers de la cokerie affectés dans les unités présentant un risque d'exposition au benzène (laboratoire, installations de traitement du gaz et sous-produits, batterie de fours à coke) et les agents de sécurité du complexe sidérurgique (non exposés professionnellement).

L'étude repose sur :

- La mesure du benzène dans les différents postes de travail des trois unités.
- Monitoring biologique d'exposition par dosage des phénols et d'acide t,t-muconique urinaires après deux jours de repos suivis de huit heures de travail (fin de poste).

La concentration moyenne au benzène dans la cokerie était 7 fois supérieure à la valeur limite d'exposition professionnelle (1 ppm = 3,2 mg/m³), 10 fois au niveau du laboratoire et 7 fois au niveau de l'unité installations de traitement du gaz et sous-produits.

Le monitoring biologique d'exposition confirme l'exposition au benzène dans la cokerie car les concentrations moyennes des phénols urinaires de fin de poste sont de 42,4 mg/g de créatinine chez les ouvriers exposés et de 29 mg/g de créatinine pour le groupe témoin et celles d'acide trans, trans-muconique dans les urines de fin de poste sont de 5,8 mg/g de créatinine chez les ouvriers exposés et de 0,4 mg/g de créatinine chez les témoins.

Les résultats trouvés dans cette étude ont permis d'apprécier et de confirmer l'exposition au benzène dans les différentes unités de la cokerie, ce qui conduit à recommander aux hygiénistes du complexe d'orienter leurs efforts vers les deux unités à risque de la cokerie (laboratoire et installations de traitement du gaz et sous-produits) (Djafer et al. 2007).

III.4.1.2. Etude à Alger:

Measurement of BTEX (benzene, toluene, éthylbenzene, and xylene) levels at urban and semirural areas of Algiers City using passive air samplers. Faite par Yacine Kerchich et Rabah Kerbachi en 2012.

L'étude présente les niveaux de pollution de l'air par les composés organiques aromatiques BTEX dans la ville d'Alger.

L'échantillonnage a été réalisé à l'aide de l'échantillonneur passif Radiello. Trois campagnes d'échantillonnage ont été réalisées dans des sites routiers, tunnels, urbains et semi-ruraux à Alger. En outre, la surveillance de la pollution à l'intérieur des véhicules a également été effectuée.

Le tube Radiello a été exposé pendant 7 jours, tandis que l'exposition dans le temps a été réduite à 1 jour dans le cas du véhicule ainsi que dans le tunnel.

Les résultats indiquent que les concentrations moyennes du benzène sur le bord de la route et à l'intérieur du véhicule dépassent largement la valeur limite de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ établie par la Communauté européenne (CE) (les valeurs mesurées sont de 1.1 à 26.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

D'autre part, il a été remarqué que les niveaux de concentration des autres BTEX sont relativement élevés. Par ailleurs la teneur de BTEX à Alger est importante par rapport à d'autres capitales du monde.

Cette étude montre que le trafic routier reste la principale source de nombreuses émissions locales à Alger (Kerchich et Kerbachi 2012).

III.4.1.3. Etude à Médéa :

BTEX emissions from waste municipal located at Medea City in Northern Algeria.

Les auteurs sont : Yacine Moussaoui, Yacine Kerchiche et Angelo Cecinato .

Cette étude a été menée entre Mars et Mai 2011 dans la décharge de Médéa pour caractériser les émissions de COV de ces déchets municipaux et estimer la concentration des BTEX émis dans l'air.

Les niveaux atmosphériques des BTEX ont été collectés par échantillonneurs passifs de type Analyst-I.

Après exposition, les COV collectées ont été desorbés dans le disulfure de carbone puis analysées par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC / MS).

La teneur en benzène dans l'air est égale à $15,90 \mu\text{g} / \text{m}^3$, cette concentration est très élevée, dépassant de loin la limite fixée par la directive européenne ($5 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$).

Le benzène, le toluène, les xylènes totaux et l'éthylbenzène étaient les COV les plus abondants dans les déchets municipaux de Médéa. Ils représentaient cumulativement plus de 46% du total des COV.

Ce fait, laisse à penser à la santé des travailleurs dans la décharge qui sont quotidiennement exposés à ce niveau pendant une longue période, d'autant plus que le benzène est un cancérigène avéré pour l'homme (Moussaoui et Kerchiche 2016).

III.4.2. Etude à l'étranger :

III.4.2.1. Etude en Japon :

Characterisation of benzene toluene ethylbenzene and xylene concentration in ambient atmosphere of Tokyo Japan en 2008.

Les auteurs sont : Wanna Laowagul et Kunio Yoshizumi.

Les données exhaustives sur les composés organiques volatils (COV) pour une période de mesure de 12 mois, qui ont été recueillies par le Bureau de l'environnement du gouvernement métropolitain de Tokyo, sont examinées dans cette étude. Les auteurs discutent du comportement du benzène, du toluène, de l'éthylbenzène et du xylène, qui ont été surveillés en 2001 à deux endroits d'échantillonnage précis, en bordure de route (Hachimanyama) et résidentielle (Shirogane).

Les variations mensuelles ont montré deux pics en juin et en novembre. Les fortes concentrations observées en juin ont été considérées comme dérivées des composants évaporés du combustible en raison de l'élévation de la température ambiante.

D'un autre côté, les conditions atmosphériques à Tokyo sont généralement très stables en novembre, le pic est justifié par une destruction chimique plus lente.

Les concentrations de benzène étaient plus élevées sur les routes (entre $3.2 \mu\text{g} / \text{m}^3$ et $4.4 \mu\text{g} / \text{m}^3$) que sur les sites résidentiels (entre $2.1 \mu\text{g} / \text{m}^3$ et $2.9 \mu\text{g} / \text{m}^3$). Ces lectures ont été considérées comme fortement influencées par les émissions des véhicules.

Les données de cette étude étaient plus faibles en comparaison avec d'autres villes : Texas ($2-6 \mu\text{g} / \text{m}^3$), Hong Kong ($2-4 \mu\text{g} / \text{m}^3$), Séoul ($3.2 \mu\text{g} / \text{m}^3$), Sao Paulo ($4.6 \mu\text{g} / \text{m}^3$), Berlin ($6.9 \mu\text{g} / \text{m}^3$), Alger ($9.6 \mu\text{g} / \text{m}^3$) (Laowagul et Yoshizumi, 2008).

III.4.2.2. Etude en Iran :

Cancer Risk Assessment Benzene, Toluene, Ethylbenzene and Xylene (BTEX) in the Production of Insulation Bituminous, publiée en 2017 par Faezeh Borhani et Alireza Noorpoor.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le risque d'exposition professionnelle au benzène, parmi les unités de production de Bitume à Delijan et également de calculer le taux quantitatif de cancer et les risques non cancéreux de ces composés.

Dans cette étude empirique et analytique, dans dix unités de production bitumineuses qui sont sélectionnées au hasard. La qualité de l'air que les travailleurs respirent est recueillie à trois reprises; le matin, à midi et la nuit dans chaque unité de production de bitume sur la base de la norme NIOSH 3800 par une pompe d'échantillonnage fabriquée par SKC Co England avec un débit de 0,3 litre par minute.

Ces échantillons sont transportés au laboratoire et analysés par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme (FID).

Les pollutions par BTEX des unités de production bitumineuses ont atteint les concentrations admissibles (le benzène atteint une concentration de $1.831 \mu\text{g} / \text{m}^3$).

L'exposition professionnelle au benzène des travailleurs dans les unités de production de bitume pourrait augmenter le risque de cancer pour eux (Borhani and Noorpoor, 2017).

III.4.2.3. Etude à Delhi (Inde) :

A review of assessment of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene (BTEX) concentration in urban atmosphere of Delhi en 2012 par Pallavi Saxena et Chirashree Ghosh.

Les polluants atmosphériques les plus universels présents dans l'atmosphère sont l'un des représentants des COV, connus sous le nom de benzène, toluène, éthylbenzène et xylène (BTEX), qui proviennent de sources naturelles et anthropiques.

Ces composés apportent une contribution importante à la formation du smog photochimique. En dépit des effets toxiques bien connus de BTEX, les données disponibles sur eux en Inde sont très limitées et très peu d'études ont rapporté leurs niveaux dans les métropoles indiennes.

Cet article passe en revue l'état des concentrations de BTEX à différents points d'échantillonnage dans l'air ambiant de Delhi afin d'étudier leurs distributions temporelles et spatiales.

La concentration de BTEX était élevée dans les secteurs commerciaux en raison de grands complexes de bureaux et des grands centres commerciaux (jusqu'au $6.7 \mu\text{g} / \text{m}^3$). Le volume de trafic a été augmenté et, par conséquent, cela devient une bonne source pour BTEX.

Parmi les saisons, il a également été observé que la concentration de BTEX était la plus élevée pendant la saison hivernale.

L'OMS (2008) a estimé que pour une exposition à des concentrations de benzène de $2,7 \mu\text{g} / \text{m}^3$, on devrait s'attendre à 10 cas de leucémie par million d'habitants. Alors que les valeurs de BTEX en Delhi dépassaient cette limite (Pallavi Saxena , 2012).

III.4.2.4. Etude en Tunisie :

Benzene Exposure Monitoring of Tunisian Workers.

Réalisée par: Chakroun, Radhouane ; Kaabachi, Néziha; Hedhili, Abderrazek et al.

Publier dans le: Journal of Occupational and Environmental Medicine en décembre 2002.

Elle repose sur la surveillance de l'exposition au benzène et vérification de la fiabilité de l'acide trans, trans-muconique urinaire (t, t-MA) en tant que marqueur biologique de l'exposition au benzène.

L'étude est menée sur 30 travailleurs tunisiens exposés au benzène (20 travailleurs de station-service).

Les analyses ont été réalisées sur l'air ambiant et l'urine (t, t-MA) avant et en fin de post. 20 sujets non exposés ont été ainsi étudiés.

La valeur moyenne de la concentration environnementale de benzène était de 0,17 ppm.

Les concentrations de benzène dans l'air étaient bien corrélées avec t, t-MA.

Dans le groupe non exposé, les concentrations moyennes de t, t-MA sont significativement plus élevées chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

L'analyse de t, t-MA urinaire offre une méthode relativement simple et appropriée pour la surveillance de l'exposition au benzène (Chakroun et al,2002).

III.4.2.5. Etude à Cotonou (Benin, Afrique) :

Profil hématologique des personnes exposées ou non à la pollution atmosphérique due au trafic routier à Cotonou, en 2012 réalisée par Hinson A.V, Ayi-Fanou L, Avogbe P.H, Sanni A, Fayomi B.

Le but de cette étude est d'évaluer les impacts hématologiques de l'exposition de la population au benzène et l'intérêt de la NFS dans la surveillance de ses impacts.

La pollution atmosphérique à Cotonou est en grande partie liée aux gaz d'échappement, aux émanations des carburants.

Au Bénin, une étude pilote réalisée sur la qualité de l'air à Cotonou, a montré la présence du benzène en quantité importante de 251 à 292 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ contre une norme européenne de $5\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Cette étude est transversale, descriptive et analytique qui a pris en compte des sujets provenant de différents sites dont trois groupes à Cotonou (40 conducteurs de taxi moto, 43 sujets vivant au bord des carrefours et 40 sujets vivant en zone périurbaine) et un groupe d'une zone rurale: 27 personnes.

Un prélèvement sanguin a été fait chez 150 personnes pour la réalisation d'une NFS.

Toutes les valeurs de la NFS ont montré une différence parmi la population d'étude par rapport à la population de référence.

Ils ont noté une baisse significative de la lignée blanche comparée à la population de référence, avec une hyperéosinophilie chez les habitants de la région suburbaine et de la zone rurale par rapport aux valeurs de référence.

Les taux des plaquettes sont au-dessus des valeurs moyennes de référence (150G/L). La faible valeur des plaquettes est marquée avec les conducteurs de taxi moto qu'avec les autres groupes.

Il n'y a pas de différence significative au niveau de la lignée rouge des divers groupes.

Il n'y a pas de différence significative entre les différents groupes de la population d'étude (Hinson et al. 2012).

PARTIE PRATIQUE

OBJECTIFS DE L'ETUDE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

Le benzène est classé par le CIRC dans le groupe 1 (cancérogène redoutable) d'où la nécessité de faire des contrôles de manière systématique.

Le marqueur le plus fiable de la surveillance biotoxécologique de l'exposition au benzène est l'acide S-phénylmercapturique urinaire.

Par faute de moyens (GC/MS, HPLC/MS...), on est opté pour des marqueurs biologiques moins spécifiques mais valables pour réaliser ce genre de surveillance:

- NFS : pour la recherche de : leucopénie, lymphopénie, anémie, polyglobulie et thrombopénie.
- IgG : une baisse du taux sanguin.
- IgA : une élévation du taux sanguin (Lauwerys, 2007).

Notre objectif principal est de réaliser une évaluation de l'exposition au benzène chez une population de travailleurs.

On veut également étudier l'impact de certains facteurs « nature de la profession et durée d'exercice dans le poste... » sur l'importance de cette exposition.

MATERIELS ET METHODES

II. MATERIELS ET METHODES :

II.1. Population d'étude :

La population d'étude est constituée de 23 travailleurs qui exercent dans un établissement à caractère administratif situé sur la route de Chiffa.

Les travailleurs sélectionnés sont ceux qui travaillent dans le groupe de maintenance technique ; présumés de par la nature de leur fonction, être exposés au benzène :

Pompiste, mécanicien, galvaniseur, électricien auto, tôlier, peintre, menuisier, maçon, administrateur....

II.2. Matériels et moyens :

- Fiche de renseignement :

Elle a été remplie par le médecin de l'établissement sur chaque ouvrier lors de la consultation. Les informations étaient :

- Age.
- Profession.
- Durée d'exercice dans le poste.
- Antécédents médicaux.

- Automate MS4 pour la réalisation du NFS :



FIGURE N°8 : Automate MS4.

- Automate A15 biosystème : pour le dosage des IgG et IgA
Principe de dosage : voir annexe II.



Figure N°9 : Automate A15 Biosystème.

La réalisation des prélèvements et le prétraitement ainsi que le dosage ont été effectués au niveau du laboratoire central des analyses médicales de l'établissement.

RESULTATS ET ANALYSE

III. RESULTATS ET ANALYSE:

Tableau N°9 : Résultats de la FNS et des dosages des IgG et des IgA

Questionnaire					Résultats des dosages							
travailleur	fonction	Age (ans)	Durée d'exercice dans le poste (ans)	Antécédents médicaux	GB G/L	Lympho G/L	GR G/L	HB g/dl	HCT %	PLT G/L	IgG mg/dl	IgA mg/dl
					4-10	0.6-4	5-6	12-18	35-54	150-400	700-1600	70-400
1	pompiste	28	4	oui	7.38	2.60	5.85	16.7	56.1	245	558	230
2	pompiste	26	4	non	8.95	2.71	5.02	14.6	46.8	282	588	236
3	pompiste	34	2	non	6.31	3.19	5.69	14.3	45.2	300	963	203
4	pompiste	24	1	non	9.03	2.52	4.93	13.9	45.1	174	1225	107
5	mécanicien	41	10	oui	7.73	2.31	6.05	15.5	50.3	251	939	171
6	mécanicien	38	16	oui	7.73	3.18	5.51	15.8	47.0	362	693	203
7	galvaniseur	38	14	non	7.30	2.94	5.44	12.8	45.3	394	840	111
8	électricien auto	35	13	non	6.02	1.82	5.11	14.3	44.2	303	725	191
9	tôlier	44	15	non	8.06	2.67	5.10	13.5	44.1	223	729	310
10	peintre	26	8	oui	8.76	3.60	5.50	16.0	52.4	226	623	205
11	peintre	40	9	non	6.03	1.42	5.24	15.6	49.7	208	1137	139
12	peintre	47	7	oui	9.17	3.10	6.17	16.0	59.9	268	1319	103
13	peintre	52	32	non	6.8	3.10	5.33	14.9	43.7	161	1021	189
14	menuisier	33	15	oui	7.76	2.93	4.67	14.2	46.2	228	674	125

Questionnaire					Résultats des dosages							
travailleur	Fonction	Age (ans)	Durée d'exercice dans le poste (ans)	Antécédents médicaux	GB G/L	Lympho G/L	GR G/L	HB g/dl	HCT %	PLT G/L	IgG mg/dl	IgA mg/dl
					4-10	0.6-4	5-6	12-18	35-54	150-400	700-1600	70-400
15	menuisier	60	35	non	9.17	2.94	4.41	13.6	45.3	377	1033	132
16	menuisier	41	10	non	7.25	1.66	4.94	13.5	43.0	263	723	215
17	maçon	57	32	non	5.84	1.84	4.55	13.3	43.0	239	829	191
18	maçon	27	4	oui	8.77	2.04	4.95	13.0	43.4	329	765	201
19	administrateur	36	16	non	6.22	1.77	5.00	13.3	44.6	333	1790	225
20	administrateur	27	3	non	6.13	2.15	4.56	14.0	45.0	282	822	183
21	autre	42	12	non	8.64	2.26	5.62	17.1	53.3	234	719	209
22	autre	34	5	non	8.29	2.11	5.40	15.8	49.7	222	1221	239
23	autre	38	12	oui	9.03	3.58	5.56	15.1	50.9	295	709	236

III.1. Description de la population :

Tableau N°10 : Répartition de la population en fonction de l'âge.

Age	Effectif	Pourcentage(%)
[20-30[6	26
[30-40[8	35
[40-50[6	26
[50-60[3	13
TOTAL	23	100

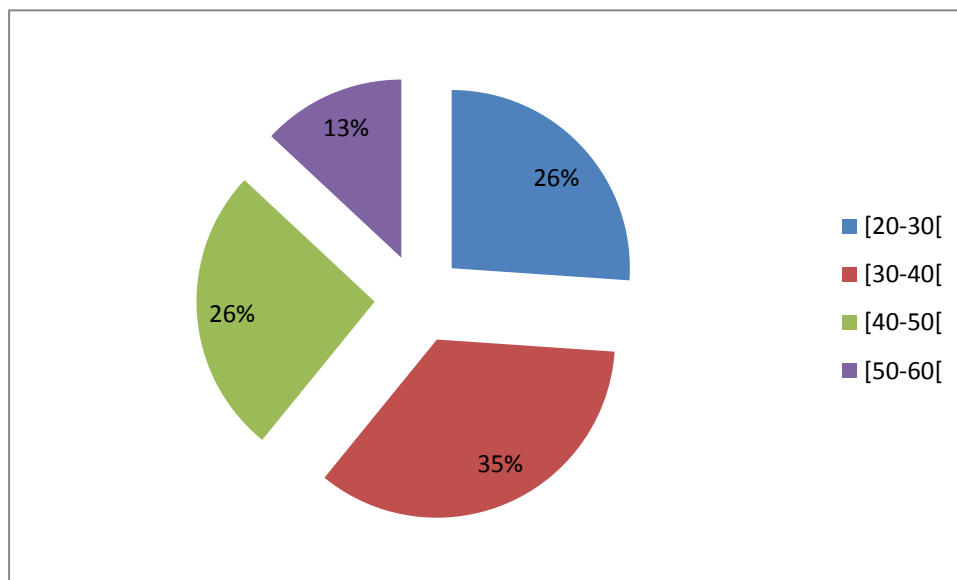


Figure N°10 : Représentation de la population en fonction de l'âge.

L'âge moyen de la population est **37.34** ans (± 9.35).

61 % de la population ont l'âge entre 20 et 40 ans.

Tableau N°11 : Répartition de la population en fonction des professions.

Profession	Effectif
Pompiste	4
Mécanicien	2
Galvaniseur	1
Electricien auto	1
Tôlier	1
Peintre	4
Menuisier	3
Maçon	2
Administrateur	2
Autre	3
TOTAL	23

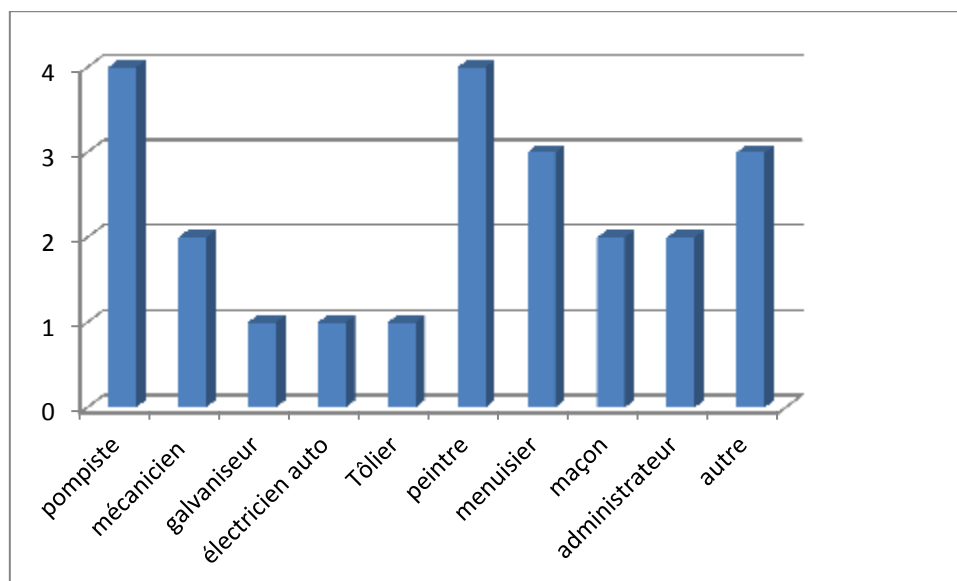
**Figure N°11** : Représentation de de la population en fonction des professions.

Tableau N°12 : Répartition de la population en fonction de la durée d'exercice dans le poste.

Durée d'exercice dans le poste	Effectif	Pourcentage(%)
[1-7[6	26
[7-14[9	39
[14-21[5	22
>21	3	13
TOTAL	23	100

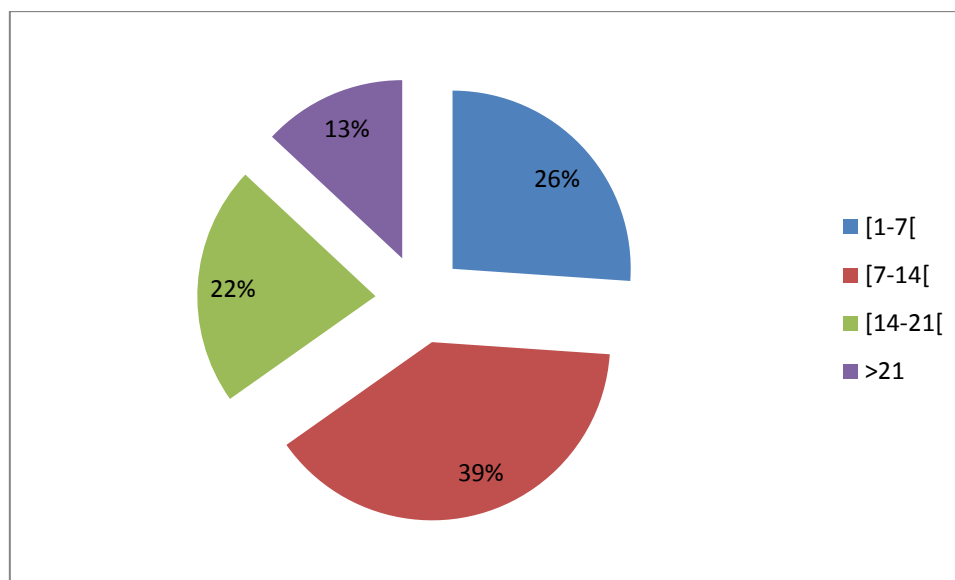


Figure N°12 : Représentation de la population en fonction de la durée d'exercice dans le poste.

La durée d'exercice moyenne dans le poste est **12.17** ans (± 9.28).

87% de la population ont une durée inférieure à **21** ans dans le poste.

Tableau N°13 : Répartition de la population en fonction des antécédents médicaux.

Antécédents médicaux	effectif	Pourcentage(%)
avec ATC	8	35
sans ATC	15	65
TOTAL	23	100

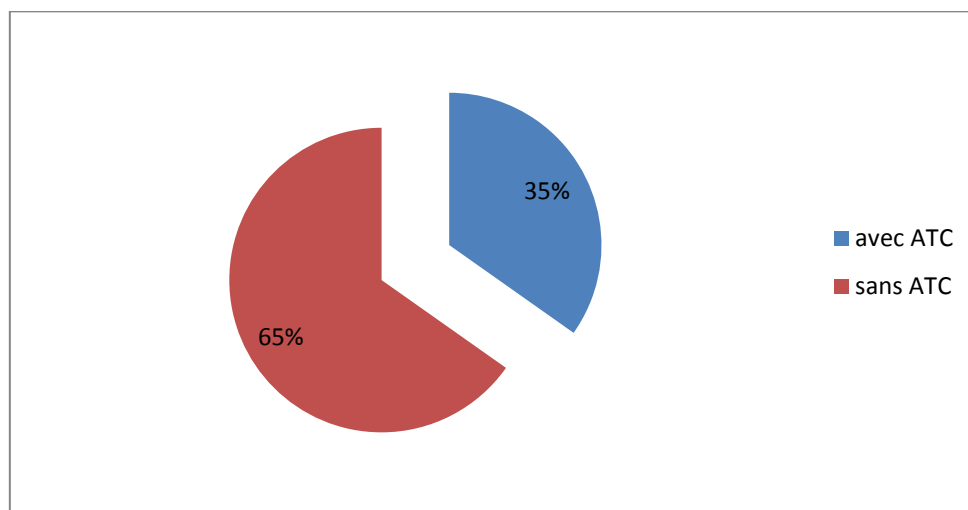


Figure N°13 : Représentation de la population en fonction des antécédents médicaux.

65% de la population sont sans antécédents médicaux.

III.2. Résultats des dosages :

- **Numération de la formule sanguine :**

Dans un premier temps, on a calculé les moyennes de chaque paramètre de l'hémogramme (GB, Lymphocytes, GR, HB, HCT et plaquettes) pour toute la population, par la suite on les a comparées avec les valeurs normales.

Dans un deuxième temps, on a étudié les résultats obtenus pour chaque travailleur afin de déceler des valeurs pathologiques.

Tableau N°14 : Comparaison des moyennes de différents paramètres de l'hémogramme avec les valeurs normales.

	Moyenne	Valeur normale
GB (G/L)	7,67 (\pm 1,17)	4-10
Lymphocytes (G/L)	2,54 (\pm 0,62)	0.6-4
GR (G/L)	5,22 (\pm 0,49)	4-6
HB (g/dl)	14,67 (\pm 1,20)	12-18
HCT (%)	47.54 (\pm 4.49)	35-54
Plaquettes (G/L)	269,52 (\pm 61.08)	150-400

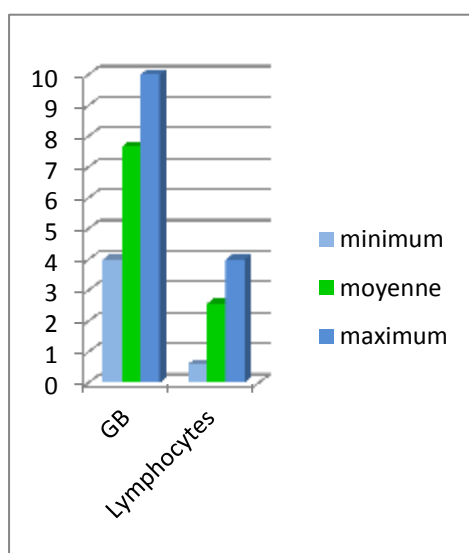


Figure N°14 : Représentation des moyennes des GB et des Lymphocytes.

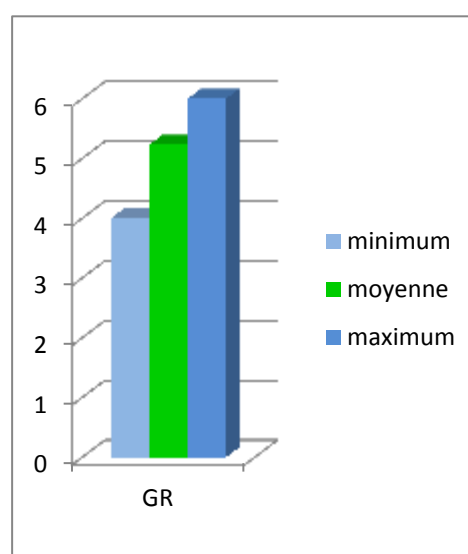


Figure N°15 : Représentation de la moyenne des GR.

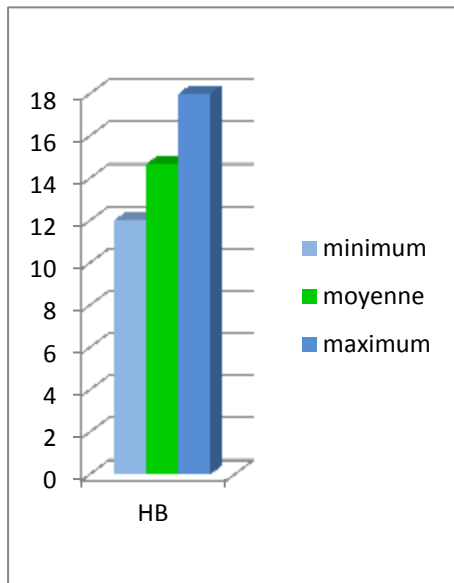


Figure N°16 : Représentation de la moyenne de HB.

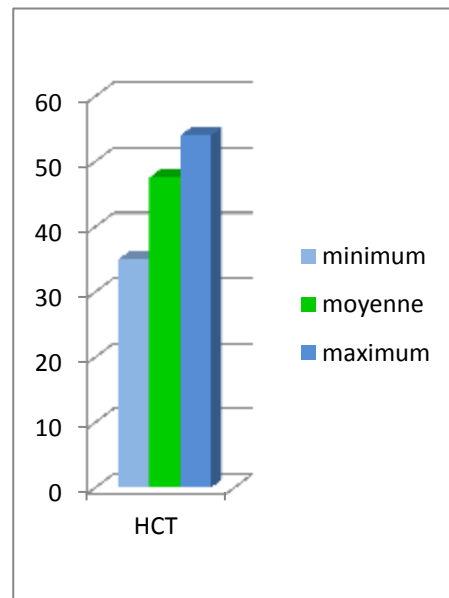


Figure N°17 : Représentation de la moyenne de HCT.

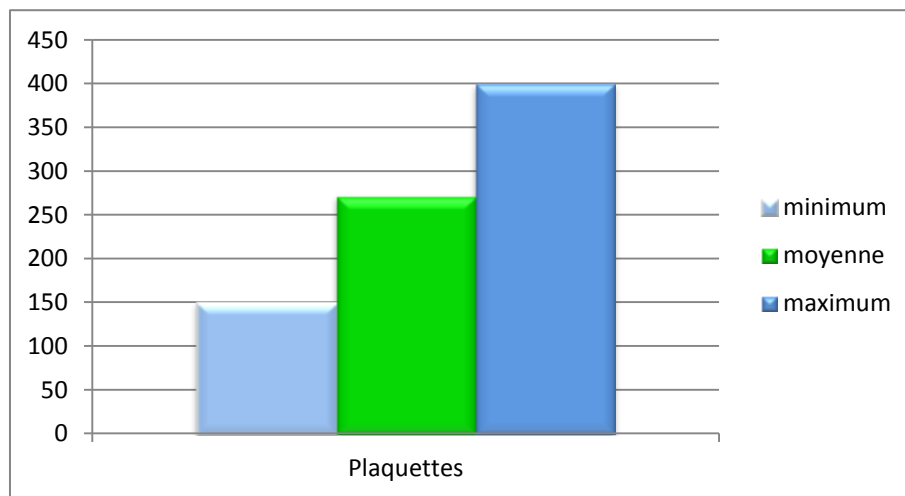


Figure N°18 : Représentation de la moyenne des plaquettes.

Les résultats de l'hémogramme obtenus pour chaque travailleur étaient dans les normes :

- Leucopénie : 0 %.
- Lymphopénie : 0%
- Anémie : 0 %.
- Polyglobulie : 0%.
- Thrombopénie : 0 %.

➤ **Valeurs des dosages des IgG et IgA :**

Dans un premier temps, on a calculé les moyennes des IgG et IgA pour toute la population, par la suite on les a comparées avec les valeurs normales.

Dans un deuxième temps, on a étudié les résultats obtenus pour chaque travailleur afin de détecter des valeurs pathologiques.

Tableau N°15 : Comparaison des moyennes des IgG et IgA avec les valeurs normales.

	Moyenne	Valeur normale
IgG (mg/dl)	897.61 ($\pm 289,87$)	700-1600
IgA (mg/dl)	189.30 ($\pm 50,82$)	70-400

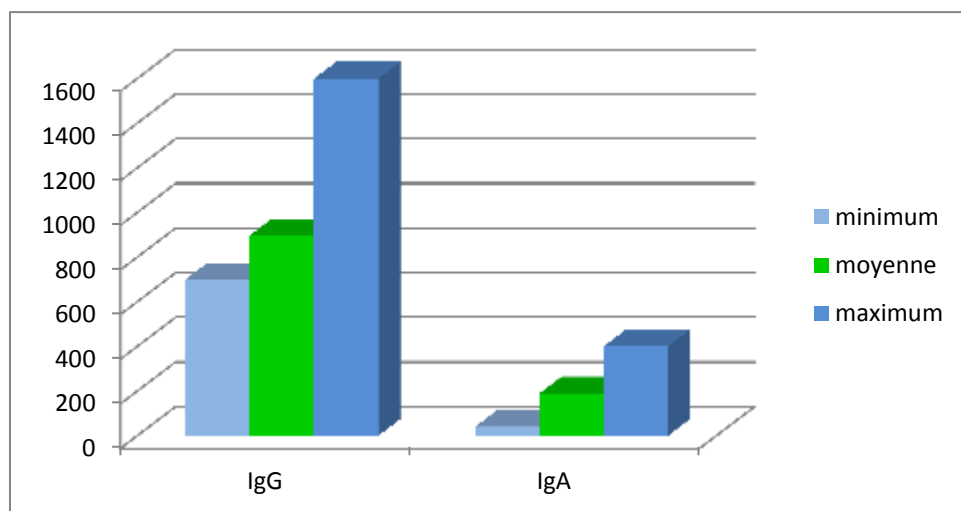


Figure N°19 : Représentation des moyennes des IgG et IgA.

Le résultat des IgA pour chaque travailleur était dans les normes :

- IgA > 400 mg/dl : **0%**.

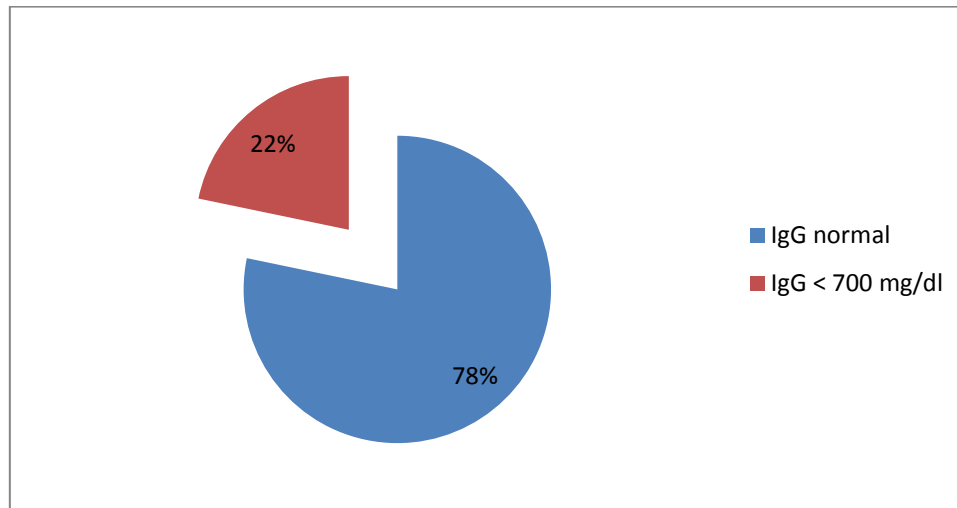
Les résultats des IgG étaient inférieurs à la valeur normale minimale pour 5 travailleurs :

- IgG < 700 mg/dl: **22%**.

Comme c'est un indice de perturbation précoce (Lauwerys, 2007), on les a étudié particulièrement afin de collecter plus d'informations.

Tableau N°16: Répartition de la baisse des IgG dans la population d'étude.

	Effectif	Pourcentage (%)
IgG normal	18	78
IgG < 700mg/dl	5	22
TOTAL	23	100

**Figure N°20 :** Représentation de la répartition de la baisse des IgG dans la population d'étude.**Tableau N°17 :** Répartition des travailleurs (05) en fonction des professions.

	Effectif	Pourcentage(%)
pompiste	2	40
mécanicien	1	20
Peintre	1	20
menuisier	1	20
TOTAL	5	100

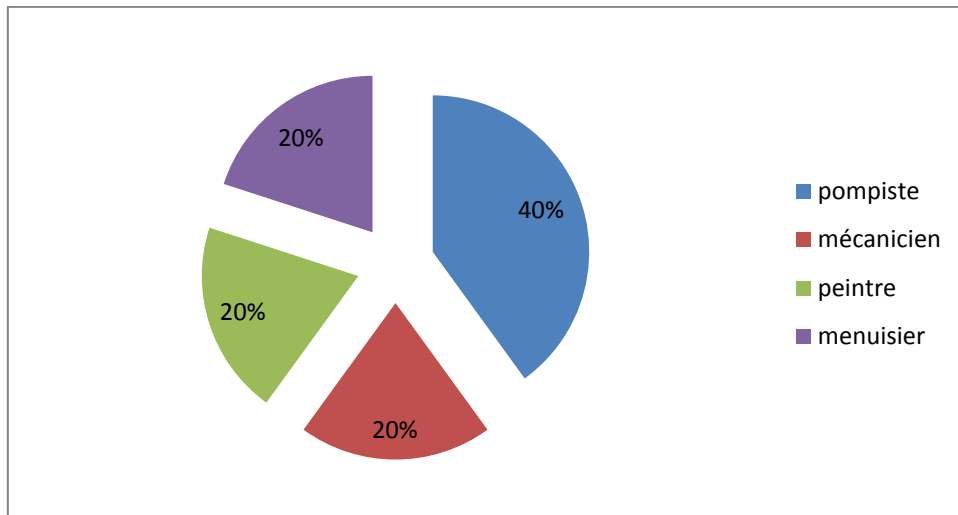


Figure N°21 : Représentation des travailleurs (05) en fonction des professions.

On a remarqué qu'une partie importante de cette population est en contact direct (pompistes) ou indirect (mécaniciens) avec le carburant.

Ces travailleurs constituent 3/5 (**60%**) de cette population de 5.

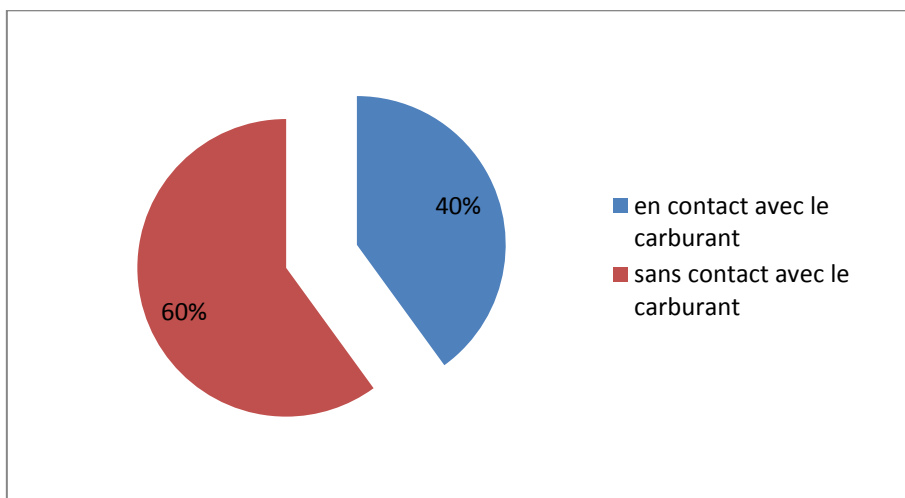


Figure N°22 : Représentation des travailleurs (05) en fonction de la nature de contact avec le carburant.

Cas particulier :

Pendant l'anamnèse, le médecin a révélé qu'un travailleur présente des antécédents hématologiques, c'est un peintre âgé de 47ans. Il travaille dans ce poste depuis 2011.

Pour le moment son bilan est normal. Il avait une anémie sévère avec HB=6.3 g/dl en 2017. (Prise en charge de cette anémie par transfusion, vitamine B12...).

Le patient a déclaré que cette période anémique coïncide avec la prise d'une plante « Rhamnus alaternus » appelée communément « Mliless » et « Alaterne » en français.



FIGURE N°23 : Rhamnus alaternus (AOUADHI, 2010).

DISCUSSION

IV. DISCUSSION :

La valeur moyenne d'âge est **37.34** ans (± 9.35), la population d'étude est une population relativement jeune, l'âge est pour 61% compris entre 20 et 40 ans.

On note également que la taille de notre échantillon était très réduite (**23**), un chiffre que nous considérons peu représentatif quant à la réalisation des tests statistiques indispensables pour une interprétation plus soutenue.

65% de la population sont sans antécédents médicaux, pour le reste les pathologies signalées par le médecin de l'établissement n'étaient pas spécifiques au benzénisme.

Ces valeurs paraissent rassurantes, mais vue que cette population est très jeune et que la moyenne de la durée d'exercice dans le poste d'exposition est relativement faible **12.17** ans (± 9.28), il se peut qu'il s'agit d'une imprégnation asymptomatique, d'où la nécessité de leurs faire bénéficier d'une visite médicale (clinique et biologique) périodique plus stricte afin que les perturbations recherchées soient détectées le plus précocement possible, motif de leurs écartement des postes d'exposition.

Les résultats des dosages des différents paramètres biologiques ont montré que :

Pour la numération de la formule sanguine, les moyennes étaient toutes aux normes, et que les valeurs obtenues pour chaque travailleur n'étaient pas en faveur de perturbations recherchées (leucopénie, lymphopénie, anémie, polyglobulie et thrombopénie).

La même observation a été notée pour les valeurs des **IgA**.

En revanche, pour les **IgG** les chiffres obtenus étaient particulièrement attirants pour **5** travailleurs (**22%**) dont les teneurs étaient inférieures à la valeur normale minimale (700-1600 mg/dl), ce qui peut constituer un indice précoce de perturbation induite par l'exposition au benzène (un critère cité par les auteurs de référence, Lauwerys. 2007).

Ces travailleurs nous ont attiré l'attention, raison pour laquelle on leurs a consacré une étude particulière, qui a révélé que la plupart d'entre eux (**60%**) sont en contact direct (pompistes) ou indirect (mécaniciens) avec le carburant ou dont la profession (**40%**) exige l'utilisation de certains produits qui peuvent contenir du benzène même à l'état de trace (la peinture).

Pour cette population (IgG < 700 mg/dl), il y'avait notion d'antécédents médicaux, malgré qu'elles n'étaient pas spécifiques (allergies ...) à l'exposition au benzène, leur incidence chez toute cette population nous a marqué, mais ça reste insuffisant pour pouvoir établir un lien de causalité ;c'est pourquoi après avoir communiqué les résultats au médecin on lui a demandé de bien vouloir leurs faire un autre dosage de confirmation, un mois après, et qu'il les écarte de leurs postes actuels dans le cas où ces valeurs persistent.

La population de notre étude est une population qui exercent dans un établissement à caractère administratif, population qu'on considère être à risque de développer des pathologies lourdes liées au benzénisme, mais au même temps on estime que l'importance de cette imprégnation est loin d'être comparable à celle dans des structures plus spécialisées tel que les raffineries, les sites de production, de stockage ou de distribution de carburant...

Les valeurs seraient anormalement perturbées si cette étude a été réalisée sur ce genre de population ; d'où la nécessité de leurs faire une évaluation plus stricte avec des moyens de dosage plus fiables afin que les perturbations soient signalées avant qu'il y'ait passage à certaines pathologies dont la prise en charge est très lourde tant sur le plan médical que financier.

Un cas nous semblait mériter bénéficier d'une partie de notre étude malgré que, pour lui, toutes les valeurs étaient normales. C'était la personne dont la fonction (peintre), la durée d'exercice dans le poste (7ans), mais surtout l'épisode anémique sévère qu'il a présenté une année avant la présente étude nous a interpellé, car ça nous a fait pensé dans un premier temps à certains effets médullaires relatifs à l'exposition au benzène.

Mais après avoir approfondi l'interrogatoire, il s'est avéré qu'il y'avait notion de prise d'une plante dite « Mliless » présumée efficace pour le traitement de certains épisodes ictériques dont cette personne se plaignait avant.

Une prise qui semble être à l'origine de cette anémie, et que cela soit un effet aigue qui en résulte, parce qu'une simple prise en charge ordinaire (transfusion, vit B12..) a rapidement permis de corriger le trouble qui s'est produit.

Le présent cas a également été pris en étude par le groupe dont le travail a porté sur l'exposition au plomb, ils s'y sont intéressés par rapport au lieu de résidence, en effet il habite à proximité d'un parc municipal (Mouzaia) ce qui constitue pour lui une autre source d'exposition au benzène et au plomb (les deux utilisés comme anti détonateurs).

En effet, il est très difficile d'établir un lien de causalité entre l'exposition au benzène et certaines pathologies qui en résultent et ce en absence de dosage des marqueurs fiables et spécifiques quant à l'évaluation de cette imprégnation, des marqueurs tels que : le SPMA urinaire, le benzène sanguin et urinaire, qui peuvent fiablement témoigner de l'importance de l'exposition.

Une évaluation sur laquelle le travailleur devrait être écarté de son poste jusqu'à ce que ses teneurs se corrigent ce qui va éviter qu'il y'ait installation de certains effets irréversibles, notamment les leucémies dont la première phase est souvent asymptomatique.

En absence de ces moyens la visite médicale périodique ainsi que le contrôle du respect des conditions de travail (ventilation, port des moyens de protection) sont indispensables et obligatoires.

CONCLUSION

Notre étude a porté sur l'évaluation biologique de l'exposition au benzène dans une population de travailleurs qui assurent les différentes tâches de maintenance technique au sein d'un établissement à caractère administratif.

Les résultats obtenus étaient très intéressants mais inquiétants à la fois, en effet les valeurs anormales étaient particulièrement enregistrées chez les travailleurs en contact avec le carburant, un contact qu'on qualifie de très réduit par rapport à celui observé chez des travailleurs plus exposés (production, transport et stockage des carburants...) d'où la nécessité de réaliser d'autres études de recherche qui s'intéressent non seulement à ce genre de population mais également à la population générale, en disposant de moyens de dosage et d'évaluation plus fiables pour pouvoir avoir des résultats plus concluants.

Des travaux qui peuvent détecter les perturbations à un stade très précoce mais qui vont également pouvoir constituer un support de législation des lois et des réglementations pour la protection de la santé publique.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

Articles et Revues :

- 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. *Toxicol Sci.*, n°97(2), pp.355-63." 2007.
- Arnold, Scott M. et al. "The Use of Biomonitoring Data in Exposure and Human Health Risk Assessment: Benzene Case Study." *Critical Reviews in Toxicology* 43(2): 119–53. 2013.
- Bertoni G., Tappa R. et Allegrini I. "La Cohérence Interne de L'échantillonneur Diffuseur «analyste» - Un Test de Terrain À Long Terme." 2001.
- Bleasdale, Christine et al. "Chemistry of Muconaldehydes of Possible Relevance to the Toxicology of Benzene." *Environmental Health Perspectives* 104(SUPPL. 6): 1201–9. 1996.
- Bonnard.N, - Falcy.M,- Jarqot.D, - Pasquier.E. "Benzène Fiche Toxicologique n°49.INRS." 2011.
- Boogaard, Pieter J.,. Van Sittert. and Nico J. "Suitability of S-Phenyl Mercapturic Acid and Trans-Trans-Muconic Acid as Biomarkers for Exposure to Low Concentrations of Benzene." *Environmental Health Perspectives* 104(SUPPL. 6): 1151–57. 1996.
- Borhani, Faezeh, and Alireza Noorpoor. "Cancer Risk Assessment Benzene , Toluene , Ethylbenzene and Xylene (BTEX) in the Production of Insulation Bituminous." 1: 311–20. 2017.
- Bruno.P. Caputi.M. Caselli, G. "Reliability of a BTEX Radial Diffusive Sampler for Thermal Desorption: Field Measurements, Atmospheric Environment, Vol. 39, Pp. 1347-1355." 2005.
- Capleton AC, Levy LS. "An Overview of Occupational Benzene Exposures and Occupational Exposure Limits in Europe and North America." *Chem Biol Interact*, 153–154, 43–53. 2005.
- Caroline BADOL, Nadine LOCOGE, Eva LEOZ et Hervé PLAISANCE. "Surveillance Du Benzène." 2006.
- Carrieri M, Bonfiglio E, Scapellato M L, et al. "Comparison of Exposure Assessment Methods in Occupational Exposure to Benzene in Gasoline Filling-Station Attendants." *Toxicol Lett*, 162, 146–52. 2006.
- Chakroun, Radhouane MSC; Kaabachi, Néziha MD; Hedhili, Abderrazek MD; Feki, Moncef MD; Nouaigui, Habib MD; Laiba, Mohamed Ben MD; Mebazaa, Abderraouf MD. "Benzene Exposure Monitoring of Tunisian Workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*: - Volume 44 - Issue 12 - P 1173-1178."2002.

- Charles, S. M., S. A. Batterman, et al. "Composition and Emissions of VOCs in Main- and Side-Stream Smoke of Research Cigarettes." *Atmospheric Environment* 41(26): 5371-5384. 2007.
- CNESST. *Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail*. 2003.
- CSCQ. "Centre Suisse de Contrôle de Qualité. FICHE TECHNIQUE 27 : Spectrométrie de Masse (MS et MS/MS)." 2009.
- Deisinger PJ, Hill TS, English JC. "Human Exposure to Naturally Occurring Hydroquinone." *J Toxicol Environ Health*, 47, 31–46. 1996.
- Djafer, Rachid et al. "L'exposition Au Benzène Des Ouvriers de La Cokerie Du Complexe Sidérurgique d'Annaba (Algérie)." *Environnement, Risques et Santé* 6(1): 37–41. 2007.
- Dowty BJ, Laseter JL, Storer J. "The Transplacental Migration and Accumulation in Blood of Volatile Organic Constituents." PMID:934736 DOI: 10.1203/00006450-197607000 00013. 1976.
- E.langois. "Le Prélèvement Passif Des Composés Organiques Sous Forme de Gaz et Vapeurs." 2015.
- Frank H. Reid & Walter R. Halpin. "Determination of Halogenated and Aromatic Hydrocarbons in Air by Charcoal Tube and Gas Chromatography." 2007.
- Fustinoni S, Consonni D, Campo L, et al. "Monitoring Low Benzene Exposure: Comparative Evaluation of Urinary Biomarkers, Influence of Cigarette Smoking, and Genetic Polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 2237–44." 2005.
- Gaskell M, Mcluckie KI, Farmer PB. "Comparison of the Repair of DNA Damage Induced by the Benzene Metabolites Hydroquinone and P-Benzoquinone: A Role for Hydroquinone in Benzene Genotoxicity. *Carcinogenesis*, 26, 673–80." 2005.
- Gokhale, S., T. Kohajda, et al. "Source Apportionment of Human Personal Exposure to Volatile Organic Compounds in Homes, Offices and Outdoors by Chemical Mass Balance and Genetic Algorithm Receptor Models." *Science of The Total Environment* 407(1): 122-138. 2008.
- Gratta.F.Del - Durif.M - Fagault.Y - Zdanévitch.I. "Exposition Par Inhalation Au Benzène, Toluène, Éthylbenzène et Xylènes (BTEX) Dans L'air ; Sources, Mesures et Concentrations." 2004.
- Hays SM, Pyatt DW, Kirman CR, et al. "Biomonitoring Equivalents for Benzene." *Regul Toxicol Pharmacol*, 62, 62–73. 2012.
- Hellen.H ; Hakola.H ; Laurita.T ; Hiltunen.V ; Koskentalo.T. "Aromatic Hydrocarbon and methyl tert-butyl ether measurements in ambient air of Helsinki (Finland) using diffusive samplers. *Science of The Total Environment*. Volume 298, Issues 1–3, 21. 2002.
- Henderson RF. "Species Differences in the Metabolism of Benzene. *Environ Health Perspect*, 104, 1173–5." 1996.

- Hinson, A V, P H Avogbe, A Sanni, and B Fayomi.. “Journal International de Sant É Au Travail Profil Hématologique Des Personnes Exposées Ou Non À La Pollution Atmosphérique Due Au Trafic Routier À Cotonou Haematological Profile of Persons Exposed or Not to Air Pollution from Road Traffic in Cotonou.” 1: 6–12. 2012
- Hoffmann D, Wynder EL. “Chemical Constituents and Bioactivity of Tobacco Smoke. IARC Sci Publ, 74, 145–65.” 1986.
- Humbert, Luc. “Revue Générale Extraction En Phase Solide (SPE) : Théorie et Applications Solid Phase Extraction (SPE): Theory and Applications.” *Ann Toxicol Anal* 22(2): 61–68. www.ata-journal.org. 2010.
- IARC. “Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Human. Lyon : International Agency for Research on Cancer Vol. 29 : 93-127 ;1987, Suppl. 7 : 120-122.” 1987.
- ICRT. “Cals by Air Fresheners: Tests on 74 Consumer Products Sold in Europe " Test Conducted for the BEUC, the European Consumer Organization.” 2005.
- Inoue O, Kanno E, Kakizaki M, et al. “Urinary Phenylmercapturic Acid as a Marker of Occupational Exposure to Benzene. –204.” *Ind Health*, 38, 195. 2000.
- Inoue O, Seiji K, Kasahara M, et al. “Quantitative Relation of Urinary Phenol Levels to Breathzone Benzene Concentrations: A Factory Survey.” *Br J Ind Med*, 43, 692–7. 1986.
- INRS. “Base de Donnees Biotox , Sur Le Site Web de l’INRS : Wwww.inrs.fr/biotox.” 5: 1–6.. 2017b. *biotox*. 2017a.
- Kerbachi, R., M. Boughedaoui, L. Bounoua, and M. Keddou. 2006. Ambient air pollution by aromatic hydrocarbons in Algiers. *Atmos. Environ.* 40:3995– 4003. doi:10.1016/j.atmosenv.2006.02.033.
- Kerchich Yacine, and Rabah Kerbachi. “Measurement of BTEX (Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and Xylene) Levels at Urban and Semirural Areas of Algiers City Using Passive Air Samplers.” *Journal of the Air and Waste Management Association* 62(12): 1370–79. 2012.
- kersaint Georges. “Sur La Structure Du Benzène, Revue D’histoire de La Pharmacie, 54^e Année, n°190, 1966. Pp. 185-186.” 2016.
- Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, et al. “Benzene Exposure on a Crude Oil Production Vessel.” *Ann Occup Hyg*, 50, 123–9. 2006.
- Kirrane E, Loomis D, Egeghy P, et al. “Personal Exposure to Benzene from Fuel Emissions among Commercial Fishers: Comparison of Two-Stroke, Four-Stroke and Diesel Engines.” *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17, 151–8. 2007.
- Kwon, K. D., W. K. J., et al. “Characterization of Emissions Composition for Selected Household Products Available in Korea.” *Journal of Hazardous Materials* 148: 192-198. 2007.
- LAOWAGUL, W, and K YOSHIKUNI. “Characterization of Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and Xylene Concentrations in the Ambient Atmosphere of Tokyo, Japan.” *生活衛生 (Seikatsu Eisei)* 52(5): 290–99.

<http://jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/seikatsueisei/52.290?from=Google>. 2008.

- Lindstrom AB, Yeowell-O'Connell K, Waidyanatha S, et al. "Measurement of Benzene Oxide in the Blood of Rats Following Administration of Benzene. *Carcinogenesis*, 18, 1637–41." 1997.
- Low LK, Meeks JR, Norris KJ, et al. "Pharmacokinetics and Metabolism of Benzene in Zymbal Gland and Other Key Target Tissues after Oral Administration in Rats. *Environ Health Perspect*, 82, 215–22." 1989.
- Martin N.A. "Atmospheric Environment, Studies Using the Sorbent Carbopack X for Measuring Environmental Benzene with Perkin-Elmer -Type Pumped and Diffusive Samplers) *Atmospheric Environment Volume 37*, Pp 871-879." 2003.
- McDonald TA, Holland NT, Skibola C, et al. "Hypothesis: Phenol and Hydroquinone Derived Mainly from Diet and Gastrointestinal Flora Activity Are Causal Factors in Leukemia, 15, 10–20." 2001.
- McMahon TF, Birnbaum LS. "Age-Related Changes in Disposition and Metabolism of Benzene in Male C57Bl/6N Mice. *Drug Metab Dispos*, 19, 1052–7." 1991.
- Meek ME, Klaunig JE. "Proposed Mode of Action of Benzene Induced Leukemia: Interpreting Available Data and Identifying Critical Data Gaps for Risk Assessment." *Chem Biol Interact*, 184, 279–85. 2010.
- Melikian AA, Prahalad AK, Secker-Walker RH. "Comparison of the Levels of the Urinary Benzene Metabolite Trans,trans-Muconic Acid in Smokers and Nonsmokers, and the Effects of Pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 3, 239–44." 1994.
- Modjtahedi.BS, Maibach.HI. "In Vivo Percutaneous Absorption of Benzene in Man: Forearm and Palm. *Food Chem Toxicol*, 46, 1171–4." 2008.
- Moussaoui and Kerchiche. "BTEXs Emissions from Waste Municipal Located at Medea City in Northern BTEXs Emissions from Waste Municipal Located at Medea City in Northern Algeria." (December): 0–12. 2016.
- Nebert et al.. "Evaluation of Urinary Biomarkers of Exposure to Benzene: Correlation with Blood Benzene and Influence of Confounding Factors." 2002
- NIOSH. "Occupational Safety and Health Guideline for Benzene: Potential Human Carcinogen." 1988.
- OMS. "Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. [Environmental Health Criteria 222]." 2001.
- Ong, C. N. et al. "Evaluation of Biomarkers for Occupational Exposure to Benzene." *Occupational and Environmental Medicine* 52(8): 528–33. 1995.
- Pallavi Saxena. "A Review of Assessment of Benzene, Toluene, Ethylbenzene and Xylene (BTEX) Concentration in Urban Atmosphere of Delhi." *International Journal of the Physical Sciences* 7(6): 850–60. http://www.academicjournals.org/ijps/abstracts/abstracts/abstract2012/2Feb/Saxena_and_Ghosh.htm. 2012.

- Papet, Yves, Bertrand Brunet, and Patrick Mura. "Headspace (HS) et Micro-Extraction En Phase Solide (SPME). Théorie et Applications." *Annales de Toxicologie Analytique* 22(2): 75–79. <http://www.ata-journal.org/10.1051/ata/2010022>. 2010.
- Pezzagno G, Maestri L, Fiorentino ML. "Trans, Trans-Muconic Acid, a Biological Indicator to Low Levels of Environmental Benzene: Some Aspects of Its Specificity." *Am J Ind Med*, 35, 511–8. 1999.
- Piero Lovreglio, Silvia Fustinoni . 2011. "Exposure to Benzene: Traditional and New Biomarkers of Internal Dose."
- Plaissance et al. "Etude Des Performances En Chambre D'exposition Du Tube Radiello Pour La Mesure Des BTEX, Rapport D'activités LCSQA n°3." 2002.
- Powley MW, Carlson GP. "Cytochromes P450 Involved with Benzene Metabolism in Hepatic and Pulmonary Microsomes. *J Biochem Mol Toxicol*, 14, 303–9." 2000.
- Regev L, Wu M, Zlotolow R, et al. "Hydroquinone, a Benzene Metabolite, and Leukemia: A Case Report and Review of the Literature." *Toxicol Ind Health*, 28, 64–73. 2012.
- Rothman N, Haas R, Hayes RB, et al. "Benzene Induces Geneduplicating but Not Gene-Inactivating Mutations at the Glycophorin a Locus in Exposed Humans." *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 4069–73. 1995.
- Ruppert T, Scherer G, Tricker AR, et al. "Trans,trans-Muconic Acid as a Biomarker of Non-Occupational Environmental Exposure to Benzene." *Int Arch Occup Environ Health*, 69, 247–51. 1997
- Sabourin PJ, Sun JD, MacGregor JT, et al. "Effect of Repeated Benzene Inhalation Exposures on Benzene Metabolism, Binding to Hemoglobin, and Induction of Micronuclei. *Toxicol Appl Pharmacol*, 103, 452–62." 1990.
- Schnatter AR, Rosamilia K, Wojcik NC.. "Review of the Literature on Benzene Exposure and Leukemia Subtypes." *Chem Biol Interact*, 153–154, 9–21. 2005
- van Sittert, N J, P J Boogaard, and G D Beulink. "Application of the Urinary S-Phenylmercapturic Acid Test as a Biomarker for Low Levels of Exposure to Benzene in Industry." *British journal of industrial medicine* 50(5): 460–69. 1993.
- Snyder R. "Xenobiotic Metabolism and the Mechanism(s) of Benzene Toxicity." 2004.
- Stalker, R.D. et al. "Recommended Practice on Static Electricity. Quincy, Ma: NFPA. NFPA: 77-2002. [NO-017610]." 2002.
- Stucker, I et al. "Occupational Paternal Exposure to Benzene and Risk of Spontaneous Abortion." : 475–78. 1994.
- Thienes H, Haley TJ. "Clinical Toxicology. 5th Ed. Philadelphia (PA): Lea & Febiger, 124–7." 1972.
- USEPA. "Revue Toxicologique Du Benzène." 2002.
- Wallace. "Environmental Exposure to Benzene: An Update. *Environ Health Perspect* 104, 1129–36." 1996.

- Wang L, Zhou Y, Liang Y, et al. "Benzene Exposure in the Shoemaking Industry in China, a Literature Survey, 1978-2004." *Regul Toxicol Pharmacol*, 46, 149–56. 2006.
- Weisel, Clifford P. "Benzene Exposure :An Overview of Monitoring Methods and Their Findings." *Chem Biol Interact* 184(0): 58–66. 2010.
- Xu Xet al. "Association of Petrochemical Exposure with Spontaneous Abortion." *Occupational and Environmental Medicine*, 55 : 31. 1998.
- Yu R, Weisel CP.. "Measurement of Benzene in Human Breath Associated with an Environmental Exposure. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 6, 261–77." 1996a

Ouvrages et thèses:

- ACGIH. "Threshold Limit Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs). Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienist." . 2007.
- Alain Viala. *Elements de La Toxicologie*. 2eme edition. 1998.p253,254.
- ATSDR. "Toxicological Profile for Benzene." *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)* (August): 438. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/pdf>. 2007.
- AOUADHI, Samia. "Atlas Des Risques de La Phytothérapie Traditionnelle. Etude de 57 Plantes Recommandées Par Les herboristes Faculté de Médecine de Tunis - Master Spécialisé En Toxicologie." 2010.
- 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 Projet Du 20 Mars 2014, 43 P."
- Bernadette Bensaude-vincent et isabelle stengers. *Histoire de La Chimie, Paris, La Découverte*. 3ème edition. 2013.
- Boogaard PJ. "Biomonitoring of the Workplace and Environment. In: Ballentyne B, Marrs T, Syversen T, Eds. *General and Applied Toxicology*. 3rd Ed. Chichester (UK): Wiley, 2559–89." 2009.
- Garnier R. "Hydrocarbures Aromatiques. In: Bismuth Cet Al. - *Toxicologie Clinique*." *Paris : Flammarion Médecine-sciences ; 760-764*. 5eme edition. 2000.
- Grant M. "Toxicology of the Eye, 3th Ed. Springfield: Charles C. Thomas; : 140-141." 1986.
- Lauwerys.R.R. *Toxicologie Industrielle et Intoxication Professionnelle*. 5eme edition. 2007.

Sites internet :

- Académie de Rouen. HPLC Principe et appareillage "Http://biotech.spip.acrouen.fr/spip.php?article9."2010.

Antoine Eloi. “[Http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/introduction-%C3%A0-La-Spectroscopie-Uv-Visible.](http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/introduction-%C3%A0-La-Spectroscopie-Uv-Visible)” 2012.

Gilles Ohanessian. “[Http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/la-Spectrometrie-de-Masse-Pour-Lanalyse-Chimique-et-Biologique-1222.](http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/la-Spectrometrie-de-Masse-Pour-Lanalyse-Chimique-et-Biologique-1222)” 2008.

Guillaume GEORGE. “[Http://culturesciences.chimie.ens.fr/la-Chromatographie-En-Phase-Gazeuse-Principe-et-Exemples-Dapplications-12.](http://culturesciences.chimie.ens.fr/la-Chromatographie-En-Phase-Gazeuse-Principe-et-Exemples-Dapplications-12)” 2017.

Lachimie.Fr .[https://www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/CPG/CPG.php.](https://www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/CPG/CPG.php)”

Lachimie analytique. “[https://www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/CPG/detecteur-CPG.php.](https://www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/CPG/detecteur-CPG.php)”

Masse-spec.2016.masse-Spec.fr/analyseur-Temps-de-Vol.

Textes de lois :

Décret N° 2012-746 Du 9 Mai 2012-France.

Directive 1999/38/CE Du Conseil Du 29 Avril 1999 (JOCE Du 1 Juin 1999).

Directive 2008/50/CE Du 21 Mai 2008 Concernant La Qualité de L’air et Un Air Pur En Europe.

Directive Européenne 98/70 Du 13 Octobre 1998 concernant la qualité de l'essence et des carburants diesel et modifiant la directive 93/12/CEE du conseil.

NF EN 14662-1. 2005. “Qualité de L’air Ambient, Méthode Normalisée Pour Le Mesurage de La Concentration En Benzène : Partie 1.”

NF EN 14662-2. 2005. “Qualité de L’air Ambient, Méthode Normalisée Pour Le Mesurage de La Concentration En Benzène : Partie 2.”

NF EN 14662-3. 2005. “: Qualité de L’air Ambient, Méthode Normalisée Pour Le Mesurage de La Concentration En Benzène : Partie 3.”

NF EN 14662-4. 2005. “Qualité de L’air Ambient, Méthode Normalisée Pour Le Mesurage de La Concentration En Benzène : Partie 4.”

NF EN 14662-5. 2005. “Qualité de L’air Ambient, Méthode Normalisée Pour Le Mesurage de La Concentration En Benzène :Partie 5.”

Règlement (UE) N° 552/2009 Du 22 Juin 2009 modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 du parlement européen.

ANNEXES

ANNEXE I :
METHODES D'EXTRACTION
ET DE DOSAGE

1. METHODES D'EXTRACTION:

1.1. Headspace (HS) :

Elle est utilisée pour analyser les substances volatiles dans des matrices complexes. Le mode analytique utilisé pour ces substances est la chromatographie en phase gazeuse couplée soit à un détecteur à ionisation de flamme soit à un spectromètre de masse (Papet, Brunet, and Mura 2010).

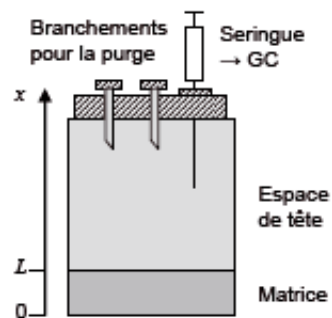


Figure N°1 : Schéma du système espace de tête ou headspace.

(Papet, Brunet, and Mura 2010)

➤ Headspace en mode statique :

On prélève après une période d'équilibrage thermodynamique dans l'espace de tête un volume fixe de manière manuelle ou automatique qui est injecté dans le chromatographe.

➤ Headspace en mode dynamique :

Au lieu d'opérer en vase clos, les substances volatiles sont entraînées par un gaz vecteur (par exemple He) soit dans l'espace de tête soit en le faisant directement barboter dans la matrice.

Les substances volatiles sont adsorbées sur un piège qui les concentre. Ensuite il est procédé à une désorption thermique du piège pour injecter ces substances piégées dans le chromatographe (Papet, Brunet, and Mura 2010).

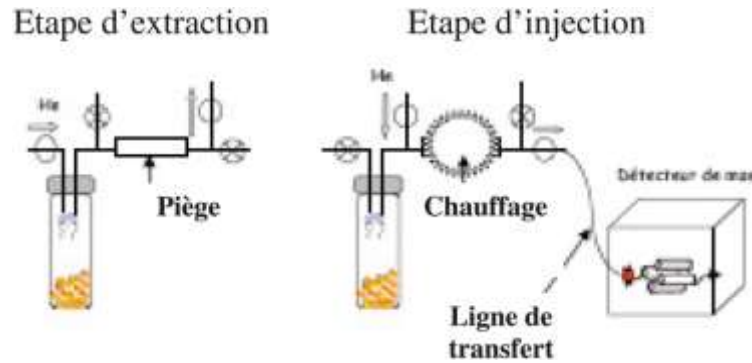


Figure N°2 : Principe de l'headspace ou espace de tête en mode dynamique.

(Papet, Brunet, and Mura 2010).

1.2. Micro-extraction en phase solide (SPME) :

Le dispositif comprend une seringue munie d'une aiguille creuse dans laquelle peut coulisser un piston munie d'une courte fibre. Cette fibre en silice, imprégnée d'une phase stationnaire, est introduite dans le liquide ou dans l'espace situé au-dessus de la surface. Elle concentre les composés extractibles de la matrice. La fibre est ensuite insérée dans l'injecteur par l'intermédiaire de la seringue et de son piston rétractable. Elle subit une désorption thermique dans la colonne (Papet, Brunet, and Mura 2010).

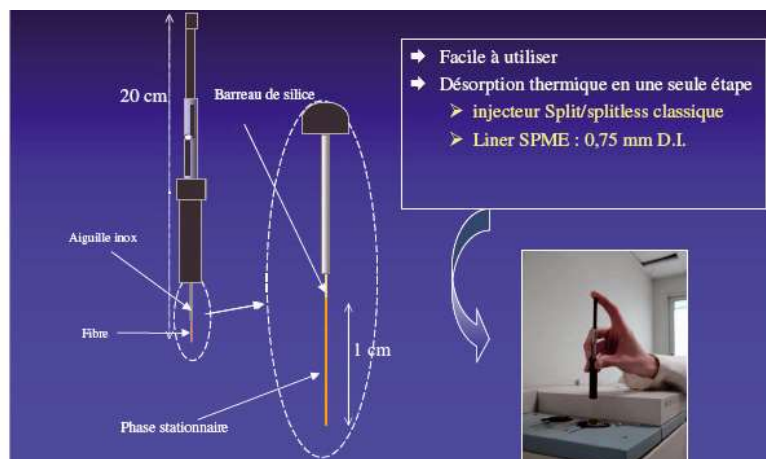


Figure N°3 : Principe de la micro-extraction en phase solide (SPME).

(Papet, Brunet, and Mura 2010).

1.3. Extraction en phase solide (SPE) :

L'extraction en phase solide est basée sur le partage des composés entre une phase liquide, l'échantillon, et une phase stationnaire.

Elle se compose généralement de quatre étapes :

- le conditionnement de la phase stationnaire.
- l'introduction de l'échantillon.
- le lavage.
- l'élution (Humbert, 2010).

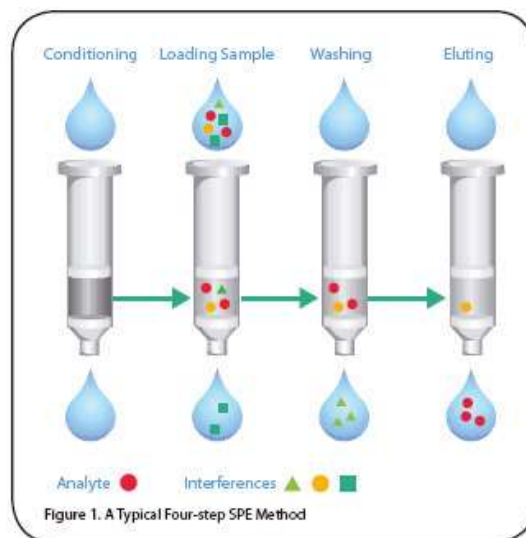


Figure N°4 : Les quatre étapes constituant une extraction en phase solide(SPE).
(Humbert 2010).

2. METHODES D'ANALYSE :

2.1. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC):

- **Principe :**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus au moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (Académie de Rouen, 2010).

- **Appareillage :**

Il est constitué essentiellement de :

- Un ou plusieurs réservoirs de phase mobile.
- Un système de pompe
- Un système d'introduction des échantillons (système d'injection).
- Une colonne.
- Un système de détection et d'enregistrement (Académie de Rouen, 2010).



Figure N°5: schéma de principe d'une chaîne d'HPLC.

(Académie de Rouen, 2010).

Les détecteurs utilisés en HPLC :

- Spectrophotomètre d'absorption UV-visible.
- Réfractomètre différentiel.
- Electrochimique.
- spectrométrie de masse.
- spectrométrie de masse en tandem....

(Académie de Rouen, 2010).

➤ **Spectrophotomètre d'absorption UV-visible :**

La technique de spectrophotométrie UV/Visible est basée sur la propriété de la matière, plus particulièrement de certains molécules, d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV/Visible.

Soumis à l'influence d'un rayonnement lumineux, certains groupements fonctionnels peuvent être le siège d'une excitation électronique correspondant à une absorption d'énergie, à une ou plusieurs longueurs d'ondes spécifiques du groupement fonctionnel considérés.

Elle permet de réaliser les dosages grâce à la loi de Beer-Lambert qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration (Antoine Eloi, 2012).

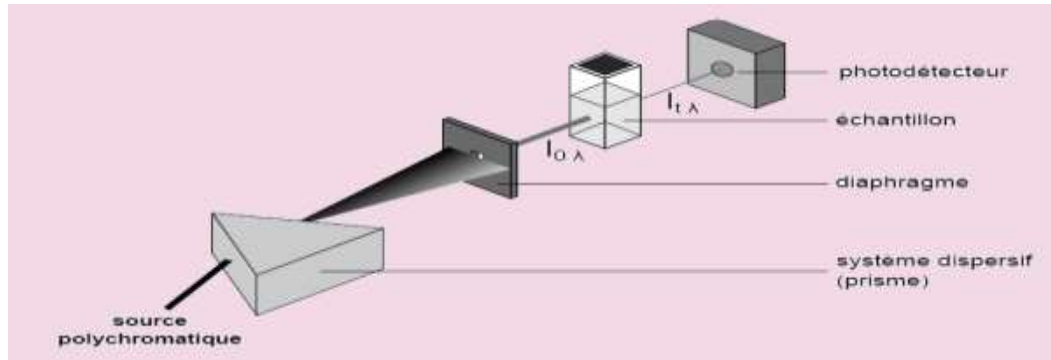


Figure N°6 : Fonctionnement du spectrophotomètre UV/Visible.

(Antoine Eloi, 2012).

➤ **Spectrométrie d'absorption de masse :**

La spectrométrie d'absorption de masse est une technique permettant de déterminer la masse d'une molécule ou d'une association de molécules grâce à sa sensibilité, sa sélectivité et sa possibilité de faire des analyses quantitatives rapides.

Les spectromètres de masse sont de plus en plus performants, ils offrent de très haute résolution et des précisions en masse de l'ordre <1 ppm, permettant de proposer la composition élémentaire d'une molécule.

Un spectromètre de masse comporte 3 parties :

- Une source d'ion, où les ions sont produits en phase gazeuse à partir des états solides, liquides ou gazeux.
- Un ou plusieurs analyseurs dans lequel les ions sont manipulés (transportés, tournés, triés, sélectionnés, fragmentés...).
- Un détecteur qui compte des ions et amplifie leurs signaux ou enregistre l'image d'un courant induit par le mouvement des ions.

Enfin un système informatique qui collecte toutes les données à partir de ces trois éléments pour générer un spectre de masse (Gilles Ohanessian ,2008).

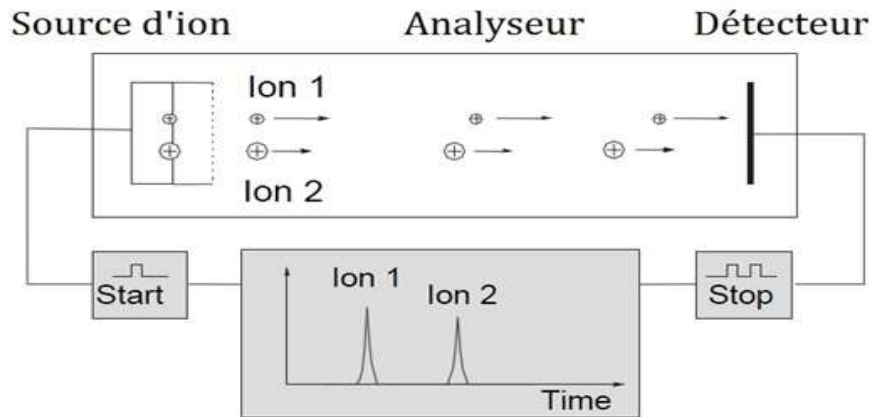


Figure N°7 : Schéma d'un spectromètre de masse
(masse-spec,2016)

➤ **La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) :**

Consiste à sélectionner un ion par une première spectrométrie de masse, à le fragmenter, puis à effectuer une deuxième spectrométrie de masse sur les fragments ainsi générés (CSCQ,2009).

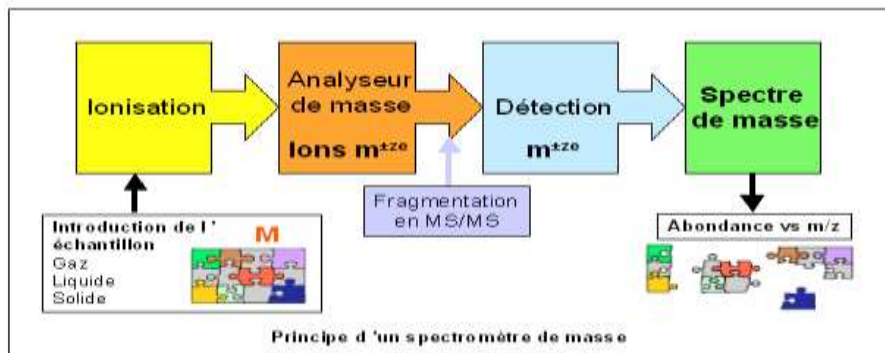


Figure N°8 : schéma de principe de la spectrométrie en tandem (MS/MS) (CSCQ 2009).

2.2. Chromatographie en phase gazeuse (CPG) :

• **Principe :**

Le mélange à éluer est injecté à l'aide d'une seringue. Une fois vaporisé par l'injecteur, les composés sont entraînés dans la colonne par le gaz vecteur (le plus souvent He ou N₂). Suivant l'affinité avec la phase stationnaire, les composés sont séparés avant d'être détectés en sortie de colonne. Les appareils de CPG sont couplés avec un spectromètre de masse ou détection à ionisation de flamme pour l'identification des composés au fur et à mesure de leur élution (Lachimie.Fr).

- **Appareillage de CPG :**

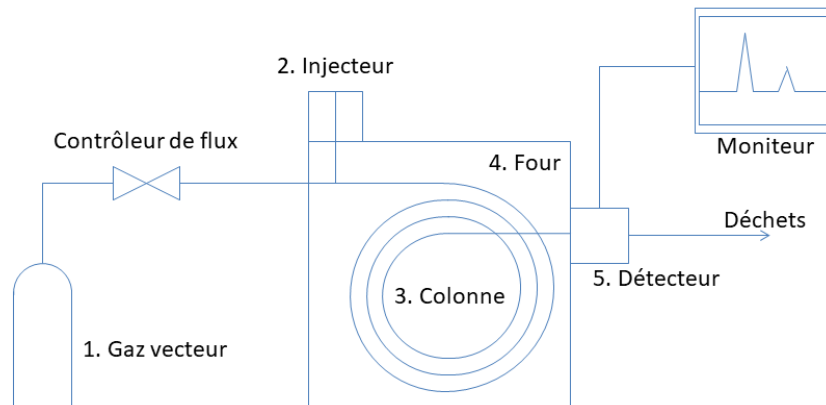


Figure N°9 : Schéma du principe de la chromatographie gazeuse
(Guillaume GEORGE. 2017)

Il est constitué de 3 parties :

- un injecteur.
- une colonne placée dans une enceinte thermostatée.
- un détecteur (Lachimie).

➤ **FID (Détecteur à ionisation de flamme) :**

C'est le plus courant des détecteurs en CPG grâce à sa sensibilité mais il ne convient pas aux composés inorganiques. Les composés sont brûlés dans une flamme air-hydrogène.

Une électrode collecte les ions carbonés formés qui génèrent un courant d'ionisation. Après amplification, on obtient un signal proportionnel au débit-masse du soluté.

(Lachimie analytique).

➤ **MS (spectrophotomètre de masse) :**

Voir partie 2.1.

ANNEXE II :
FICHES TECHNIQUES DES
DOSAGES DES IgG et IgA

COD 13081 1 x 50 mL
CONSERVER A 2-8°C
Réactifs pour mesurer la concentration d'IgG A utiliser uniquement <i>in vitro</i> dans les laboratoires cliniques

IMMUNOGLOBULIN G
(IgG)



BioSystems
REAGENTS & INSTRUMENTS



IMMUNOGLOBULINE G (IgG)
Turbidimétrie

PRINCIPE DE LA METHODE

L'immunoglobuline G présente dans l'échantillon précipite en présence d'anticorps anti-immunoglobuline G humaine. La dispersion de la lumière générée par les complexes antigène-anticorps est proportionnelle à la concentration d'immunoglobuline G et peut être quantifiée par turbidimétrie^{1,2}.

COMPOSITION

A. Réactif: 1 x 50 mL. Tampon imidazole 0,1 mol/L, anticorps de chèvre anti-IgG humaine, sodium azide 0,95 g/L, pH 7,5.

CONSERVATION

Conserver à 2-8°C.

Le Réactif est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, à condition qu'il soit conservé bien fermé et que l'on évite la contamination pendant son utilisation.

Indications de détérioration : présence de particules, turbidité, absorbance du blanc supérieure à la limite indiquée dans « Paramètres de l'essai ».

RÉACTIFS AUXILIAIRES

– Protéines Etalons: (BioSystems cod. 31075). L'équipement contient 5 niveaux différents de concentration d'IgG et doit être utilisé pour obtenir la courbe étalon. Les étalons sont fournis prêts à l'emploi.

PREPARATION DES REACTIFS

Le Réactif est prêt pour être utilisé.

Le réactif ouvert et conservé dans le compartiment réfrigéré de l'analyseur est stable pendant 2 mois.

ECHANTILLONS

Sérum ou plasma collectés par une procédure standard. Utiliser de l'héparine ou de l'EDTA comme anticoagulants. Eliminer les échantillons lipémiques.

L'IgG dans le sérum ou le plasma est stable 7 jours à 2-8°C.

VALEURS DE REFERENCE

Sérum, adultes³: 700 - 1600 mg/dL = 7,00 - 16,00 g/L.

Ces valeurs sont données à titre orientatif uniquement. Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.

ETALONNAGE

Il est recommandé d'utiliser un calibre avec une base de sérum (Protéines Etalons, code 31075).

Il est recommandé de réaliser le blanc tous les jours et de calibrer au moins toutes les 2 mois, après un changement de lot de réactif ou lorsque les procédures de contrôle de la qualité l'indiquent.

PARAMETRES DE L'ESSAI

		A25	A15
GÉNÉRAL	Technique	IgG	IgG
	Mode d'analyse	Point final mono.	Point final mono.
	Type d'échantillon	SER	SER
	Unités	mg/dL	mg/dL
	Type de réaction	croissante	croissante
	Technique de turbidimétrie	oui	oui
PROCÉDURE	Décimales	0	0
	N° Répliques	1	1
	Nom de la technique dans le rapport de patient	-	-
	Volume	Lecture	monochromatique
Filtres	Échantillon	3	3
	Réactif 1	440	440
	Réactif 2	-	-
	Lavage	1,2	1,2
	Facteur prédilution	-	-
	Facteur postdilution	1,4	1,4
Temps	Principal	535	535
	Référence	-	-
	Lecture 1	300 s	312 s
	Lecture 2	-	-
CALIBRATION	Réactif 2	-	-
	Type de calibration	multiple	multiple
	N° calibre	5	5
	Répliques calibre	3	3
	Répliques blanc	3	3
OPTIONS	Courbe calibration	polygonal croissante	polygonal croissante
	Limite absorbance blanc	0,300	0,300
	Limite blanc cinétique	-	-
	Limite de linéarité	-	-

CONTRÔLE DE QUALITE

Il est recommandé d'utiliser les Sérums Contrôles de Protéines de niveau I (cod. 3121 et II (cod. 31212) pour vérifier la fonctionnalité de la procédure de mesure.

Chaque laboratoire doit établir ses propres protocoles et méthodes de contrôle de Qualité Interne, afin d'apporter les modifications nécessaires en cas de dépassement des tolérances.

CARACTERISTIQUES METROLOGIQUES

Les données suivantes ont été obtenues en utilisant un analyseur A25. Les résultats sont similaires à ceux du A15. Les détails sur les données d'évaluation sont disponibles sur demande.

– Limite de détection: 24 mg/dL = 0,24 g/L.

– Étendue de mesure (valeur approximative, dépendant de la concentration de l'étalon le plus élevé): 24 - 3500 mg/dL = 0,24 - 35,00 g/L. Pour des valeurs supérieures, diluer 1/5 l'échantillon avec de l'eau distillée et répéter la mesure.

– Répétabilité (intrasérielle):

Concentration moyenne	CV	n
684 mg/dL = 6,84 g/L	5,3 %	20
1875 mg/dL = 18,75 g/L	5,6 %	20

– Reproductibilité (intersérielle):

Concentration moyenne	CV	n
684 mg/dL = 6,84 g/L	8,2 %	25
1875 mg/dL = 18,75 g/L	6,9 %	25

– Justesse: Les résultats obtenus avec cette procédure n'ont pas montré de différences systématiques lorsqu'ils ont été comparés avec une procédure de référence. Les détails des expériences de comparaison sont disponibles sur demande.

– Phénomène de zone: > 9000 mg/dL = 90,00 g/L.

– Interférences : L'hémoglobine (10 g/L), la bilirubine (20 mg/dL) et le facteur rhumatoïde (300 IU/mL), n'interfèrent pas. La lipémie (triglycérides > 8,6 g/L), peut affecter les résultats. D'autres médicaments et substances peuvent interférer⁴.

CARACTERISTIQUES DIAGNOSTIQUES

Les IgG sont les immunoglobulines majoritaires produites par les cellules plasmiques. Elles constituent jusqu'à 75% des immunoglobulines totales.

La concentration plasmatique d'IgG est réduite en cas de déficit héréditaire ou acquis de la production d'immunoglobulines^{3,5}.

L'hyperimmunoglobulinémie diffuse (polyclonale) est une réponse normale aux infections. Les niveaux d'IgG sont généralement élevés durant la réponse auto-immune, et durant l'hépatite chronique active. Les niveaux d'IgG sérique monoclonale (paraprotéine) peuvent être élevés dans les cas de mélanomes multiples et dans d'autres altérations prolifératives des cellules plasmiques^{3,5}.

Le diagnostic clinique ne doit pas être basé sur les conclusions d'un test unique mais il doit intégrer l'ensemble des données cliniques et de laboratoire.

BIBLIOGRAPHIE

- Narayanan S. Method-comparison studies on immunoglobulins. *Clin Chem* 1982; 28: 1528-1531.
- Price CP, Spencer K and Whicher J. Light-scattering immunoassay of specific proteins: a review. *Ann Clin Biochem* 1983; 20: 1-14.
- Dati F et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference range for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/CAP reference material (CRM 470). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 517-520.
- Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 5th ed. AACC Press, 2000.
- Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 4th ed. AACC Press, 2001.

COD 13082 1 x 50 mL
CONSERVER A 2-8°C
Réactifs pour mesurer la concentration d'IgA A utiliser uniquement <i>in vitro</i> dans les laboratoires cliniques

IMMUNOGLOBULIN A
(IgA)



BioSystems
REAGENTS & INSTRUMENTS



IMMUNOGLOBULINE A (IgA)
Turbidimétrie

PRINCIPE DE LA METHODE

L'immunoglobuline A présente dans l'échantillon précipite en présence d'anticorps anti-immunoglobuline A humaine. La dispersion de la lumière générée par les complexes antigène-anticorps est proportionnelle à la concentration d'immunoglobuline A et peut être quantifiée par turbidimétrie^{1,2}.

COMPOSITION

A. Réactif: 1 x 50 mL. Tampon imidazole 0,1 mol/L, anticorps de chèvre anti-IgA humaine, sodium azide 0,95 g/L, pH 7,5.

CONSERVATION

Conserver à 2-8°C.

Le Réactif est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, à condition qu'il soit conservé bien fermé et que l'on évite la contamination pendant son utilisation.

Indications de détérioration: présence de particules, turbidité, absorbance du blanc supérieure à la limite indiquée dans « Paramètres de l'essai ».

RÉACTIFS AUXILIAIRES

– Protéines Etalons: (BioSystems cod. 31075). L'équipement contient 5 niveaux différents de concentration d'IgA et doit être utilisé pour obtenir la courbe étalon. Les étalons sont fournis prêts à l'emploi.

PREPARATION DES REACTIFS

Le Réactif est prêt pour être utilisé.

Le réactif ouvert et conservé dans le compartiment réfrigéré de l'analyseur est stable pendant 2 mois.

ECHANTILLONS

Sérum ou plasma collectés par une procédure standard. Utiliser de l'héparine ou de l'EDTA comme anticoagulants. Éliminer les échantillons lipémiques.

L'IgA dans le sérum ou le plasma est stable 7 jours à 2-8°C.

VALEURS DE REFERENCE

Sérum, adultes³: 70 - 400 mg/dL = 0,70 - 4,00 g/L.

Ces valeurs sont données à titre orientatif uniquement. Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.

ÉTALONNAGE

Il est recommandé d'utiliser un calibre avec une base de sérum (Protéines Etalons, code 31075).

Il est recommandé de réaliser le blanc tous les jours et de calibrer au moins toutes les 2 mois, après un changement de lot de réactif ou lorsque les procédures de contrôle de la qualité l'indiquent.

PARAMETRES DE L'ESSAI

		A25	A15	
GÉNÉRAL	Technique	IgA	IgA	
	Mode d'analyse	Point final mono.	Point final mono.	
	Type d'échantillon	SER	SER	
	Unités	mg/dL	mg/dL	
	Type de réaction	croissante	croissante	
	Technique de turbidimétrie	oui	oui	
	Décimales	0	0	
PROCÉDURE	N° Répliques	1	1	
	Nom de la technique dans le rapport de patient	-	-	
	Volumes	Lecture	bichromatique	bichromatique
		Échantillon	3	3
	Filtres	Réactif 1	440	440
		Réactif 2	-	-
		Lavage	1,2	1,2
Facteur prédilution		-	-	
Temps	Facteur postdilution	1,4	1,4	
	Principal	340	340	
	Référence	670	670	
CALIBRATION	Lecture 1	450 s	456 s	
	Lecture 2	-	-	
	Réactif 2	-	-	
	Type de calibration	multiple	multiple	
	N° calibreurs	5	5	
	Répliques calibreur	3	3	
	Répliques blanc	3	3	
	Courbe calibration	polygonal croissante	polygonal croissante	

OPTIONS	Limite absorbance blanc Limite blanc cinétique Limite de linéarité	0,300 - -	0,300 - -
---------	--	-----------------	-----------------

CONTRÔLE DE QUALITE

Il est recommandé d'utiliser les Sérums Contrôlés de Protéines de niveau I (cod. 31211) et II (cod. 31212) pour vérifier la fonctionnalité de la procédure de mesure.

Chaque laboratoire doit établir ses propres protocoles et méthodes de contrôle de Qualité Interne afin d'apporter les modifications nécessaires en cas de dépassement des tolérances.

CARACTERISTIQUES METROLOGIQUES

Les données suivantes ont été obtenues en utilisant un analyseur A25. Les résultats sont similaires à ceux du A15. Les détails sur les données d'évaluation sont disponibles sur demande.

– Limite de détection: 7,7 mg/dL = 0,077 g/L.

– Étendue de mesure (valeur approximative, dépendant de la concentration de l'étalon le plus élevé): 7,7 - 650 mg/dL = 0,077 - 6,50 g/L. Pour des valeurs supérieures, diluer 1/5 l'échantillon avec de l'eau distillée et répéter la mesure.

– Répétabilité (intrasérielle):

Concentration moyenne	CV	n
142 mg/dL = 1,42 g/L	3,6 %	20
328 mg/dL = 3,28 g/L	5,7 %	20

– Reproductibilité (intersérielle):

Concentration moyenne	CV	n
142 mg/dL = 1,42 g/L	5,1 %	25
328 mg/dL = 3,28 g/L	6,7 %	25

– Justesse: Les résultats obtenus avec cette procédure n'ont pas montré de différences systématiques lorsqu'ils ont été comparés avec une procédure de référence. Les détails des expériences de comparaison sont disponibles sur demande.

– Phénomène de zone: > 2300 mg/dL = 23,00 g/L.

– Interférences: La bilirubine (20 mg/dL) et le facteur rhumatoïde (300 IU/mL) n'interfèrent pas. La lipémie (triglycérides 7 g/L) et l'hémoglobine (7,0 g/L), peut affecter les résultats. D'autres médicaments et substances peuvent interférer⁴.

CARACTERISTIQUES DIAGNOSTIQUES

Approximativement 10-15% des immunoglobulines sériques sont IgA. Sous leur forme monomérique, les IgA sont similaires aux IgG, bien que 10-15% des IgA sériques soient dimériques.

La concentration plasmatique d'IgA est diminuée dans les cas de déficit héréditaire ou acquis de la production d'immunoglobulines^{3,5}.

L'hyperimmunoglobulinémie diffuse (polyclonale) est une réponse normale aux infections. L'IgA est généralement élevée dans les cas d'infections de la peau, des poumons, de l'intestin et des reins, mais aussi dans les cas de cirrhose. Les niveaux d'IgA sérique monoclonale (paraprotéine) peuvent être élevés dans les cas de mélanomes multiples et dans d'autres altérations prolifératives des cellules plasmatiques^{3,5}.

Le diagnostic clinique ne doit pas être basé sur les conclusions d'un test unique mais il doit intégrer l'ensemble des données cliniques et de laboratoire.

BIBLIOGRAPHIE

- Narayanan S. Method-comparison studies on immunoglobulins. *Clin Chem* 1982; 28: 1528-1531.
- Price CP, Spencer K and Whicher J. Light-scattering immunoassay of specific proteins: a review. *Ann Clin Biochem* 1983; 20: 1-14.
- Dall F et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference range for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/CAP reference material (CRM470). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 517-520.
- Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 5th ed. AACC Press, 2000.
- Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 4th ed. AACC Press, 2001.

ANNEXE III :

- Une centrifugeuse :



Figure N°A1 : Centrifugeuse.

FICHE DE RENSEGNEMENT :

Nom :

Prénom :

Age :.....ans.

Adresse :

Profession :

Durée d'exercice dans le poste :.....

Antécédents médicaux :

.....
.....
.....

RECOMMANDATIONS POUR LA PREVENTION

MESURES DE PREVENTION INDIVIDUELLE :

- Le port de : masques et des gants.
- Interdiction de la prise des repas au milieu de travail.
- Interdiction de se nettoyer les mains avec l'essence.
- Séparation des vêtements de travail et les vêtements de ville.

SURVEILLANCE ATMOSPHERIQUE :

Le dosage du benzène dans l'atmosphère du poste de travail, sur 8 heures en continu, est le meilleur témoin de l'exposition réelle.

Afin de respecter les valeurs limites d'exposition, des contrôles d'atmosphère doivent être programmés et réalisés au moins une fois par an par un organisme agréé.

MESURES DE PREVENTION MEDICALE :

Examen d'embauche :

Il est effectué avant toute exposition : un examen clinique et une numération de la formule sanguine.

Examen périodiques :

- La recherche des symptômes évocateurs d'une intoxication chronique (troubles neuropsychique tel que troubles de la mémoire, troubles de sommeil et troubles digestifs comme les nausées et les vomissements).
- Numération de la formule sanguine.
- Dosage des IgG et des IgA.

Résumé :

Le benzène est un composé organique volatil, très utilisé en industries de différents domaines, également comme un antidétonant dans l'essence. Il est considéré comme cancérigène avéré.

C'est pourquoi la valeur autorisée dans les carburants en Europe a passé de 5% à 1% (La directive européenne 98/70 du 13 octobre 1998). En Algérie la norme reste toujours 5%.

Notre travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation biologique (NFS, IgG et IgA) de l'exposition professionnelle au benzène chez 23 travailleurs qui constituent l'équipe de maintenance technique qui exerce au sein d'un établissement à caractère administratif situé sur la route de Chiffa (wilaya de Blida, Algérie).

Les résultats obtenus ont révélé des perturbations biologiques particulièrement chez les travailleurs en contact avec le carburant.

Mots clés : benzènes, carburant, évaluation, exposition.

Abstract:

Benzene is volatile organic compound, widely used in industries of different fields, also as an anti-knock agent in gasoline. It is a proven carcinogen.

This is why the allowed value for fuels in Europe has been decreased from **5%** to **1%** (European Directive 98/70 of 13 October 1998). In Algeria the norm is **5%**.

Our work is part of the biological evaluation (CBC, IgG and IgA) of the occupational exposure to benzene for 23 workers of the technical maintenance team working in an administrative establishment located on the road of Chiffa (province of Blida, Algeria).

The results obtained revealed biological disturbances particularly for workers in contact with the fuel.

Key words: benzene, fuel, evaluation, exposure.

ملخص :

البنزان هو مركب عضوي متطاير, كثير الاستعمال في المصانع مختلفة المجالات. يستعمل ايضا كمضاد للصدع في البنزين. يعد مادة مسرطنة مثبتة.

وهذا هو السبب في تخفيض القيمة المسموح بها للوقود في أوروبا من 5% إلى 1% (التوجيه الأوروبي 70/98 المؤرخ في 13 أكتوبر 1998). في الجزائر القيمة لا تزال 5%.

إن عملنا يندرج ضمن التقييم البيولوجي (عد دم كامل, اجسام مضادة G و A) للتعرض المهني للبنزان عند 23 عاملاً في فريق الصيانة التقنية لمؤسسة إدارية الواقعة على طريق الشفة (ولاية البليدة ، الجزائر).

النتائج التي تم الحصول عليها كشفت عن اضطرابات بيولوجية خاصة عند العمال الذين هم على اتصال بالوقود.

الكلمات المفتاحية : بنزان, وقود , التقييم , تعرض.

BARKI Manel
Manelbarki42@gmail.com

BACHIR CHERIF Ghania
ghaniapharma@gmail.com

Résumé :

Le benzène est un composé organique volatil, très utilisé en industries de différents domaines, également comme un antidétonant dans l'essence. Il est considéré comme cancérigène avéré.

C'est pourquoi la valeur autorisée dans les carburants en Europe a passé de 5% à 1% (La directive européenne 98/70 du 13 octobre 1998). En Algérie la norme reste toujours 5%.

Notre travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation biologique (NFS, IgG et IgA) de l'exposition professionnelle au benzène chez 23 travailleurs qui constituent l'équipe de maintenance technique qui exerce au sein d'un établissement à caractère administratif situé sur la route de Chiffa (wilaya de Blida, Algérie).

Les résultats obtenus ont révélé des perturbations biologiques particulièrement chez les travailleurs en contact avec le carburant.

Mots clés : benzènes, carburant, évaluation, exposition.

Abstract:

Benzene is volatile organic compound, widely used in industries of different fields, also as an anti-knock agent in gasoline. It is a proven carcinogen.

This is why the allowed value for fuels in Europe has been decreased from 5% to 1% (European Directive 98/70 of 13 October 1998). In Algeria the norm is 5%.

Our work is part of the biological evaluation (CBC, IgG and IgA) of the occupational exposure to benzene for 23 workers of the technical maintenance team working in an administrative establishment located on the road of chiffa (province of Blida, Algeria).

The results obtained revealed biological disturbances particularly for workers in contact with the fuel.

Key words: benzene, fuel, evaluation, exposure.

ملخص :

البنزان هو مركب عضوي متطاير، كثير الاستعمال في المصانع مختلفة المجالات. يستعمل ايضا كمضاد للصعق في البنزين. يعد مادة مسرطنة مثبتة.

وهذا هو السبب في تخفيض القيمة المسموح بها للوقود في أوروبا من 5% إلى 1% (التوجيه الأوروبي 70/98 المؤرخ في 13 أكتوبر 1998). في الجزائر القيمة لا تزال 5%.

إن عملنا يندرج ضمن التقييم البيولوجي (عد دم كامل، اجسام مضادة G و A) للتعرض المهني للبنزان عند 23 عاملاً في فريق الصيانة التقنية لمؤسسة إدارية الواقعة على طريق شفة (ولاية البليدة، الجزائر).

النتائج التي تم الحصول عليها كشفت عن اضطرابات بيولوجية خاصة عند العمال الذين هم على اتصال بالوقود.

الكلمات المفتاحية : بنزان، وقود، التقييم، تعرض.