

République Algérienne Démocratique et Populaire



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR DE ANNABA

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THESE

De Doctorat en Sciences Médicales

Discipline: TOXICOLOGIE

**TOXICOLOGIE DES BENZOLS : EVALUATION
DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU
BENZENE A ANNABA**

Présentée:
Par DJAFER Rachid

int 1500 / m

Directeur de Thèse:

Professeur AZZOUZ Mohamed

Faculté de Médecine Alger

N° d'Ordre.....

Annaba, le.....

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
 <u>REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES BENZOLS</u>	
GENERALITES	5
A- Benzène	5
B- Homologues supérieurs du benzène	6
C- Propriétés physico-chimiques des benzols	7
D- Définitions	10
 CHAPITRE I : PROCÉDES D'OBTENTION DES BENZOLS	
I-1. BENZENE	11
I-1-1. Extraction des hydrocarbures aromatiques	11
I-1-2. Distillation	13
I-2. TOLUÈNE	13
I-3. ETHYLBENZÈNE	14
I-3-1. Alkylation de la phase liquide	14
I-3-2. Alkylation de la phase vapeur	14
I-4. XYLENES	14
I-5. CUMÈNE	15
I-6. STYRENE	15
I-6-1. Déshydrogénation de l'éthylbenzène	15
I-6-2. Conversion oxydante de la chaîne latérale de l'éthylbenzène	16
I-6-3. Chloration de la chaîne latérale de l'éthylbenzène 1	16
I-6-4. Chloration de la chaîne latérale de l'éthylbenzène 2	16
I-6-5. Pyrolyse du pétrole et récupération par les procédés classiques	16
 CHAPITRE II : USAGES ET SOURCES D'EXPOSITION	
II-1. Usages des benzols	17
II-1-1. Benzène	17
II-1-2. Toluène	19
II-1-3. Ethylbenzène	19
II-1-4. Xylènes	19
II-1-5. Cumène	20
II-1-6. Styrene	20

II-2. SOURCES D'EXPOSITION AU BENZENE	21
II-2-1. Sources professionnelles	21
II-2-2. Sources non professionnelles «environnementales»	23
CHAPITRE III : TOXICOCINETIQUE DES BENZOLS	29
III-1. ABSORPTION	29
III-1-1. Voie pulmonaire	29
III-1-2. Voie cutanée	30
IV-1-3. Voie orale	31
III-2. TRANSPORT ET DISTRIBUTION	32
III-2-1. Benzène	32
III-2-2. Toluène	33
III-2-3. Ethylbenzène	33
III-2-4. Xylènes	33
III-2-5. Cumène	33
III-2-6. Styrène	33
III-3. METABOLISME	34
III-3-1. Benzène	34
III-3-2. Toluène	38
III-3-3. Ethylbenzène	39
III-3-4. Xylènes	41
III-3-5. Cumène	42
III-3-6. Styrène	42
III-4. ELIMINATION	43
III-4-1. Benzène	44
III-4-2. Toluène	44
III-4-3. Ethylbenzène	45
III-4-4. Xylènes	45
III-4-5. Cumène	46
III-4-6. Styrène	46
III-5. FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICOCINETIQUE DES BENZOLS	47
III-5-1. Facteurs liés aux benzols	47
III-5-2. Facteurs liés au sujet	48
III-5-3. Facteurs liés à l'environnement	50

CHAPITRE IV : PHYSIOPATHOLOGIE DU BENZENE	52
IV-1. Mécanisme d'action toxique	52
IV-2. Myelotoxicité	53
IV-2-1. Activation métabolique	54
IV-2-2. Mécanisme de la myelotoxicité	56
IV-2-3. Effets sur le système hématopoïétique	57
CHAPITRE V : TOXICITE EXPERIMENTALE	60
V-1. TOXICITE AIGUË	60
V-1-1. Doses létales	60
V-1-2. Benzène	60
V-1-3. Toluène	61
V-1-4. Ethylbenzène	62
V-1-5. Xylènes	63
V-1-6. Cumène	64
V-1-7. Styène	64
V-2. TOXICITE CHRONIQUE	65
V-2-1. Benzène	65
V-2-2. Toluène	69
V-2-3. Ethylbenzène	72
V-2-4. Xylènes	74
V-2-5. Cumène	77
V-2-6. Styène	80
CHAPITRE VI : TOXICITE DES BENZOLS CHEZ L'HOMME	82
VI-1. DOSES LETALES	82
VI-2. TOXICITE AIGUË	82
VI-2-1. Inhalation des vapeurs de benzols	82
VI-2-2. Ingestion des benzols	85
VI-2-3. Contact cutané	86
VI-3. TOXICITE CHRONIQUE	86
VI-3-1. Benzène	86
VI-3-2. Toluène	91
VI-3-3. Ethylbenzène	92
VI-3-4. Xylènes	92
VI-3-5. Cumène	94

VI-3-6. Styène	94
VI-3-7. Psycho-syndrome aux benzols	96
VI-3-8. Tableau clinique du benzolisme	96
CHAPITRE VII : TRAITEMENT DES INTOXICATIONS AU BENZENE	99
VII-1. INTOXICATION AIGUË	99
VII-1-1. Traitement évacuateur	99
VII-1-2. Traitement symptomatique	99
VII-1-3. Traitement antidotal	100
VII-2. INTOXICATION CHRONIQUE	101
VII-2-1. Traitement de l'anémie aplasique	101
VII-2-2. Traitement des leucémies aiguës	102
CHAPITRE VIII : SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION AUX BENZOLS	107
VIII-1. Monitoring d'ambiance	108
VIII-2. Monitoring biologique d'exposition	110
VIII-2-1. Benzène et ses métabolites	113
VIII-2-2. Toluène et ses métabolites	117
VIII-2-3. Ethylbenzène et ses métabolites	119
VIII-2-4. Xylènes et ses métabolites	120
VIII-2-5. Cumène et ses métabolites	121
VIII-2-6. Styène et ses métabolites	122
VIII-3. Monitoring biologique d'effet	124
VIII-3-1. Biomarqueurs de l'exposition au benzène	124
VIII-3-2. Biomarqueurs de la susceptibilité au benzène	125
VIII-3-3. Biomarqueurs du début des effets	125
CHAPITRE IX : ANALYSE TOXICOLOGIQUE DES BENZOLS	126
IX-1. Prélèvements	126
IX-1-1. Atmosphère	126
IX-1-2. Milieux biologiques	134
IX-1-3. Eaux	135
IX-1-4. Sols	135
IX-2. Extraction	136
IX-2-1. Benzols	136
IX-2-2. Métabolites urinaires	139

IX-3. Analyse des benzols et de leurs métabolites	139
IX-3-1. Benzols	139
IX-3-2. Métabolites urinaires	147
CHAPITRE X : PREVENTION	149
X-1. MESURES TECHNIQUES	149
X-1-1. Mesures collectives	149
X-1-2. Mesures individuelles	152
X-1-3. Mesures spécifiques	152
X-2. MESURES MEDICALES	153
X-2-1. Examen d'embauche	153
X-2-2. Examens périodiques	153
X-3. MESURES REGLEMENTAIRES (LEGISLATION)	159
X-3-1. Législation française	159
X-2-2. Législation européenne	160
X-2-3. Législation algérienne	160

PARTIE PRATIQUE

EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU BENZENE A ANNABA

INTRODUCTION	162
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES	164
I- 1. PRESENTATION DES SECTEURS D'ETUDE	164
I-1-1. Stations-service	164
I-1-2. Garages de Tôlerie	165
I-1-3. Cokerie du complexe sidérurgique	166
I-2. POPULATION ETUDIEE	176
I-2-1 : Critères d'inclusion et d'exclusion	176
I-2-2 : Travailleurs des stations-service	177
I-2-3 : Tôliers	177
I-2-4 : Travailleurs du complexe sidérurgique	177
I-3 : PARAMETRES ETUDIES	178
I-3-1 : Monitoring d'ambiance	178
I-3-2 : Marqueurs biologiques d'exposition	179
I-3-3 : Bilan hémobiotologique	180
I-3-4 : Etude statistique	180
CHAPITRE II : METHODOLOGIE ANALYTIQUE	181
II-1. BENZENE ATMOSPHERIQUE	181
II-1-1. Prélèvements d'ambiance	181
II-1-2. Techniques de dosage	181
II-2. MARQUEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION	183
II-2-1: Techniques de dosage des phénols urinaires	183
II-2-2. Technique de dosage de l'acide trans, trans-muconique	211
II-3. PARAMETRES BIOLOGIQUES	222
II-3-1. Technique de dosage de la créatinine urinaire	223
II-3-2. Paramètres hémobiotologiques	224

V-2-4. Récapitulatif des données / Cokerie – 2002	292
V-3. ETUDE DE 2004	295
V-3-1. Phénols urinaires dosés par spectrophotométrie	295
V-3-2. Phénols urinaires par Chromatographie Liquide Haute Performance	300
V-3-3. Comparaison des phénoluries dosées par spectrophotométrie et HPLC	303
V-3-4. Acide trans, trans muconique urinaire (TTMA)	308
V-3-5. Bilan hémbiologique	313
V-3-6. Récapitulatif des données / Cokerie – 2004	317
V-4. GROUPES COMMUNS AUX DIFFERENTES ETUDES	322
V-4-1. Groupe A	322
V-4-2. Groupe B	325
V-4-3. Conclusion	328
CHAPITRE VI : DISCUSSION GENERALE	329
VI-1. COKERIE	332
VI-1-1. Phénoluries dosées par spectrophotométrie	332
VI-1-2. Comparaison des phénoluries T ₈ (spectrophotométrie et HPLC)	338
VI-1-3. Acide trans, trans muconique urinaire (T ₈)	338
VI-1-4. Bilan hémbiologique	342
VI-2. COMPARAISON DES RESULTATS :	345
COKERIE / STATIONS SERVICE / « TOLIERES »	
VI-2-1. Phénols urinaires	345
VI-2-2. Bilan hémbiologique	353
VI-3. SYNTHESE	363
CONCLUSION GENERALE	368
BIBLIOGRAPHIE	373
ANNEXES	
I- Fiche de renseignements	405
II- Corrélations entre les taux des phénols urinaires, MA, benzène	406
III- Répartition des paramètres hémbiologiques	419
IV- Tableau des valeurs de significativité	437

RESUME

TOXICOLOGIE DES BENZOLES : EVALUATION DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU BENZENE A ANNABA

Afin d'évaluer l'exposition professionnelle au benzène à Annaba, une étude transversale, Comparant travailleurs exposés et non exposés, a été menée au cours des années 1994, 2002 et 2004. A cet effets, trois type de mesures (métrologie d'ambiance, monitoring biologique d'exposition et bilan hémobiologique) ont été réalisées.

L'étude inclut 347 travailleurs exposés (70 travailleurs des stations service, 40 tôliers et 237 travailleurs de la cokerie du complexe sidérurgique) et 58 sujets non exposés (19 agents de NAFTAL et 39 agents de sécurité du complexe sidérurgique).

Métrologie d'ambiance : 32 mesures du benzène, au total, ont été effectuées, en 1994 et en 2002, au niveau de différents postes de travail de la cokerie.

Monitoring biologique d'exposition: dosage des phénols urinaires, chez tous les travailleurs après 2 jours de repos (T₀) et en fin de poste (08 heures de travail: T₈) et dosage de l'acide trans, trans muconique urinaire, en fin de poste, chez les travailleurs de la cokerie (étude 2004).

Bilan hémobiologique : Une numération sanguine a été effectuée chez tous les travailleurs.

La *Métrologie d'ambiance* a montre que les travailleurs de la cokerie sont exposés au benzène, particulièrement, dans les unités Laboratoire et GSP, à une concentration très élevée, en moyenne, 7 fois supérieure à la norme d'exposition (1 ppm = mg/m₃).

Le *monitoring biologique d'exposition* confirme l'exposition au benzène des travailleurs de la cokerie. Plus de 40% des sujets présentent des dépassements à la norme des phénoluries (50 mg/g de plus de 40% des sujets présentent des dépassements à la norme des phémnoluries (50 mg/g de créatinine.

C'est, également le cas des travailleurs de stations services et des tôliers.

Au sein de la cokerie, les unités les plus exposés sont le Laboratoire et GSP. Les taux de dépassement de T, T MA urinaire, à 54%, chez les travailleurs de la cokerie (2004) confirment les mesures de phénolurie. Dans les autres secteurs, les " toliers privés " sont exposés de même que les sujets des stations service.

Le *bilan hémobiologique* a révélé des perturbations plus fréquentes chez les " tôliers privés ". Il s'agit, principalement, d'amémies modérées qui touchent, en moyenne, 30% de l'effectif global de l'étude.

Les résultats de notre étude nous ont perms d'apprécier et de confirmer l'exposition au benzène dans les différents secteurs étudiés, ce qui nous conduit à recommander aux hygiénistes d'orienter leurs efforts vers les secteurs à risque (stations service, cokerie, travail de tôlerie). On estime que 10 à 30% de l'effectifs de l'étude, voire plus, sont justiciables d'une surveillance adéquate.

Mots clés

Benzène, exposition, Station Service, Tôlerie, Cokerie, Phénol, T, T MA, NS.

Discipline: Toxicologie

DIRECTEUR DE THESE:

Professeur Mohamed AZZOUZ

Laboratoire de Toxicologie, Faculté d'Alger

AUTEUR:

Rachid DJAFER

Service de Toxicologie, CHU Annaba
Chu_annaba_tox@yahoo.fr