

SANTÉ
ENVIRONNEMENT

JUIN 2023

ÉTUDES ET ENQUÊTES

IMPRÉGNATION DE LA POPULATION FRANÇAISE
PAR LE BENZÈNE, LE TOLUÈNE, L'ÉTHYL-
BENZÈNE, LE XYLÈNE (BTEX) ET LE STYRÈNE

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

Résumé

Imprégnation de la population française par le benzène, le toluène, l'éthyl-benzène, le xylène (BTEX) et le styrène

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

Les BTEX et le styrène sont des composés organiques volatils produits par l'industrie chimique. L'étude Esteban est la première étude à mesurer les niveaux d'imprégnation par les BTEX et le styrène dans la population générale française âgée de 6 à 74 ans, résidant en France continentale. Dans cette étude, ils ont été dosés en population générale chez 801 adultes et 199 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016. Ils ont été peu ou pas quantifiés. Toutefois, il est difficile d'interpréter ces résultats car dans les programmes nord-américains les biomarqueurs avaient été analysés dans la matrice sanguine, et les limites de détection et de quantification de la méthode de dosage de cette étude sont assez élevées en regard des concentrations qui auraient pu être attendues.

Ainsi, dans les prochaines études de biosurveillance, la matrice biologique et les limites analytiques seront à reconsidérer pour les dosages des biomarqueurs du benzène, toluène, éthyl-benzène, xylène et styrène.

MOTS CLÉS : BENZÈNE ; TOLUÈNE ; STYRÈNE ; XYLÈNE ; ÉTHYLBENZÈNE ; BTEX ; BIOSURVEILLANCE ; ESTEBAN ; POPULATION GÉNÉRALE ; IMPRÉGNATION ; EXPOSITION ; DÉTERMINANTS ; SUBSTANCES CHIMIQUES ; ADULTES ; ENFANTS ; ENVIRONNEMENT

Citation suggérée : Imprégnation de la population française par le benzène, le toluène, l'éthyl-benzène, le xylène (BTEX) et le styrène. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2023. 24 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2174 / ISBN-NET : 979-10-289-0844-7 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : JUIN 2023

Abstract

Exposure Levels of benzene, toluene, ethyl-benzene, xylene (BTEX) and styrene in the French population

National biomonitoring program, Esteban 2014-2016

BTEX and styrene are volatile organic compounds produced by the chemical industry. The Esteban study is the first study to measure the levels of impregnation by BTEX and styrene in the general French population aged 6 to 74, residing in mainland France. In this study, they were analyzed in the general population in 801 adults and 199 children, included in the study between April 2014 and March 2016. They were little or not quantified. However, it is difficult to interpret these results because in the North American programs the biomarkers had been analyzed in the blood matrix and the detection and quantification limits of the assay method of this study are quite high compared to the concentrations which could have been expected. Thus, in the next biomonitoring studies, the matrix and the analytical limits will have to be reconsidered for the assays of the biomarkers of benzene, toluene, ethyl-benzene, xylene and styrene.

KEY WORDS: BENZENE; TOLUENE; STYRENE; XYLENE; ETHYLBENZENE; BTEX; BIOMONITORING; ESTEBAN; GENERAL POPULATION; IMPREGNATION; EXPOSURE; DETERMINANTS; CHEMICAL SUBSTANCES; ADULTS; CHILDREN; ENVIRONMENT

Auteurs

Clémence Fillol¹, Jessica Gane², Amivi Oleko¹, Abdessattar Saoudi², Abdelkrim Zeghnoun²

¹ Santé publique France, Direction santé environnement travail, Saint Maurice, France

² Santé publique France, Direction appui, traitements et analyses des données, Saint-Maurice, France

L'étude a été réalisée avec la participation des ministères des Solidarités et de la Santé et de la Transition écologique et solidaire, des centres d'examens de santé de l'Assurance maladie et du Cetaf (Centre technique d'appui et de formation des centres d'examen de santé).

Sommaire

Résumé.....	1
Abstract.....	2
Auteurs.....	3
Sommaire.....	4
INTRODUCTION	5
1. GÉNÉRALITÉS SUR LES BTEX ET LE STYRÈNE	6
1.1 Caractérisation, utilisation et réglementation	6
Caractérisation générale.....	6
Utilisation et réglementation	6
1.2 Exposition de la population aux BTEX et styrène	7
1.3 Devenir dans l'organisme	8
1.4 Effets sanitaires.....	10
1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des BTEX et du styrène	11
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	13
2.1 Contexte et objectifs	13
2.2 Population	13
2.3 Recueil des données	14
2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urine	14
2.5 Dosages des BTEX et du styrène et de la créatinine	15
Dosage urinaire des BTEX et du styrène	15
Dosage de la créatinine urinaire	15
2.6 Analyses statistiques	15
Plan de sondage et pondérations.....	15
Prise en compte de la dilution urinaire	16
Description des niveaux d'imprégnation.....	16
Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation.....	16
Logiciels utilisés.....	16
3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ENFANTS	17
3.1 Description des niveaux urinaires des BTEX et styrène.....	17
4. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION CHEZ LES ADULTES	19
4.1 Description des niveaux urinaires des BTEX et du styrène.....	19
Références bibliographiques.....	22

INTRODUCTION

Le benzène, le toluène, l'éthyl-benzène, le xylène (BTEX) et le styrène sont des composés organiques volatils, produits par l'industrie chimique.

En France, il n'existe pas d'études permettant de disposer des données portant sur les niveaux d'imprégnation en population générale par les BTEX et le styrène. Les analyses présentées dans ce rapport ont été réalisées à partir de sous-échantillons en population générale de 801 adultes et 199 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Après un bref rappel des généralités sur les BTEX et le styrène en termes de sources d'exposition et des effets sur la santé, ce document présente la méthode mise en œuvre pour la collecte des données et leur analyse, puis les résultats descriptifs des niveaux d'imprégnation par les BTEX et le styrène mesurés dans le cadre de l'étude Esteban.

1. GÉNÉRALITÉS SUR LES BTEX ET LE STYRÈNE

1.1 Caractérisation, utilisation et réglementation

Caractérisation générale

Le benzène (n° CAS 71-43-2) est un composé organique volatil (COV) liquide et incolore, présent à l'état naturel dans l'air ambiant à de faibles concentrations (1). Au-delà de l'altération atmosphérique des roches et des sols, de l'activité volcanique, des feux de forêt, les sources d'émission de benzène dans l'environnement sont principalement anthropiques et liées à des processus de combustion (2, 3).

Le toluène (n° CAS 108-88-3) est un composé organique volatil (COV) liquide et incolore. Il est produit commercialement, principalement par la conversion de pétrole en essence et d'autres carburants, ou par récupération comme sous-produit dans le four à coke ainsi que dans l'industrie de la fabrication du styrène (4, 5).

L'éthylbenzène (n° CAS 100-41-4) est un composé organique volatil (COV) liquide et incolore. Il s'agit d'une substance chimique industrielle produite commercialement en grande quantité, principalement par l'alkylation du benzène avec l'éthylène (6, 7). Il est naturellement présent dans le pétrole brut. C'est un constituant de produits de raffinage, en particulier des xylènes (mélange d'isomères) qui en renferment 15 à 25 %. Il peut se former naturellement lors de phénomènes de combustion ou de pyrolyse de matières organiques (par exemple, lors de feux de forêts, d'éruptions volcaniques, fumées de cigarettes, etc.) (8).

Il existe trois isomères ortho (o), méta (m) et para (p) du **xylène** (diméthylbenzène). Les xylènes techniques sont des mélanges des trois isomères, ils contiennent généralement de l'éthylbenzène en concentration notable. Ce sont des liquides incolores, volatils et inflammables, d'odeur aromatique. Les xylènes techniques sont produits par distillation du pétrole, plus rarement par celle des goudrons de houille ou par pyrolyse de l'essence. Les différents isomères sont obtenus par cristallisation et fragmentation à partir des xylènes techniques (8).

Le styrène (n° CAS 100-42-5), un composé volatil organique (COV) liquide et incolore, est une substance chimique industrielle produite en grande quantité. Le styrène a été isolé pour la première fois par distillation d'une résine naturelle, le styrax (baume), de l'aubier et du tissu cortical des arbres (9).

Utilisation et réglementation

Le benzène est utilisé dans : l'industrie pétrochimique (les raffineries ont des installations automatisées mais peuvent induire des interventions manuelles sur réacteurs, tuyauteries, vannes...) ; l'industrie chimique comme intermédiaire de synthèse (ex. : synthèse du phénol, du styrène, de l'aniline, du nitrobenzène, du cyclohexane) et pour des produits de base pour la fabrication de matières plastiques, colorants, textiles, colles, détergents... ; l'industrie de la parfumerie en tant que solvant d'extraction ; l'industrie électronique, comme dégraissant de composants ; les laboratoires de chimie en synthèse (recherche). Le benzène est présent dans les carburants (en particulier l'essence sans plomb qui peut en renfermer jusqu'à 1 % en volume) exposant différentes catégories de salariés : les garages automobiles ; les utilisateurs et réparateurs de petits matériels à moteur thermique (ex : débroussailleuse, souffleur de feuilles...) ; les stations de vente de carburants.... (10).

L'utilisation du solvant pur est, aujourd'hui, très réglementée dans l'Union européenne et le benzène a disparu de la plupart des produits d'utilisation courante ; réglementairement, les préparations

commerciales doivent en contenir moins de 0,1 % (11). Les seules exceptions notables sont les carburants automobiles qui, en Europe, contiennent encore 0,5 à 1 % de benzène (la concentration est réglementairement < 1 % depuis le 1^{er} janvier 2000).

Le toluène est utilisé comme : intermédiaire de synthèse pour la fabrication de nombreux produits : benzène et xylènes, phénol, nitrotoluène, diisocyanate de toluylène (TDI), chlorure de benzyle, caprolactame, benzaldéhyde, acide p-toluènesulfonique, vinyltoluène... ; solvant pour peintures, vernis, encres d'imprimerie, caoutchouc, colles, cires, graisses, résines... ; solvant d'extraction dans l'industrie cosmétique, l'industrie pharmaceutique. Par ailleurs, le toluène est utilisé en mélange avec le benzène et les xylènes, comme additif de carburants pour en améliorer l'indice d'octane des essences sans plomb. Il est présent dans certains produits pétroliers (12). Réglementairement, dans l'Union européenne, les adhésifs et les peintures appliquées par pulvérisation et destinés à la vente au public doivent en contenir moins de 0,1 %.

L'éthylbenzène est utilisé : principalement pour la fabrication du styrène (cela concerne plus de 95 % de la production d'éthylbenzène) ; comme intermédiaire de synthèse de produits organiques, notamment diéthylbenzène, acétophénone, acétate de cellulose, oxyde de propylène ; comme solvant dans l'industrie des peintures et revêtements ; dans les carburants : ainsi, l'essence sans plomb peut renfermer de 1,8 à 4,7 % d'éthylbenzène (13).

Le xylène est un solvant utilisé dans la fabrication de : peintures, vernis, encres d'imprimerie, colorants, caoutchoucs, colles et adhésifs ; produits insecticides ; produits pharmaceutiques ; nettoyants, dégraissants, décapants. Les isomères interviennent en synthèse organique : o-xylène : synthèse de l'anhydride phtalique (utilisé dans la fabrication de résines polyesters, résines alkydes, plastifiants pour PVC...) ; m-xylène : synthèse de l'acide isophtalique (utilisé dans la fabrication de résines polyesters, résines alkydes) ; p-xylène : synthèse de l'acide téréphtalique (utilisé dans la fabrication de fibres de polyester et de PET - polyéthylène téréphtalate) (14).

Le styrène est utilisé en synthèse organique et principalement pour la fabrication de matières plastiques et caoutchoucs : polystyrènes ; copolymères acrylonitrile-butadiène-styrène, styrène-acrylonitrile, méthacrylate de méthyle-butadiène-styrène ; caoutchoucs synthétiques styrène-butadiène ; polyesters insaturés et polyesters insaturés renforcés (par exemple aux fibres de verre) (15).

1.2 Exposition de la population aux BTEX et styrène

L'inhalation est la voie principale d'exposition au benzène : on estime que 90% de l'exposition en résulte (16).

Le benzène dans l'air intérieur provient de multiples sources internes (fumée de tabac, processus de combustion, matériaux de construction et d'ameublement, produits de bricolage et d'entretien...) mais également d'apports de l'air extérieur (trafic, chauffage, industries...) (17, 18).

Pour la population générale, la principale source d'exposition au benzène est la fumée de cigarette (même pour les fumeurs passifs). La consommation d'une cigarette en produit 20 à 50 µg. Le benzène est également présent dans toutes les fumées de combustion. Chez les utilisateurs habituels de véhicules automobiles, l'exposition au benzène est du fait des carburants et des gaz d'échappement (qui contiennent du benzène imbrulé des carburants et du benzène formé lors de leur combustion) : le remplissage du réservoir en apporte environ 10 µg/j et la conduite 40 µg/j. Dans l'air, le benzène est ubiquitaire. Dans l'air extérieur, sa concentration est généralement de l'ordre du µg/m³ ; elle augmente avec la densité des habitations, des voies de circulation et des installations industrielles. Elle peut être de plusieurs dizaines de µg/m³ et parfois dépasser 100 µg/m³ à proximité de certains sites industriels. Dans l'air intérieur, elle est en moyenne légèrement plus élevée que dans l'air extérieur ; elle y est généralement inférieure à 10 µg/m³ mais elle peut être plus forte quand

il y a des fumeurs dans les locaux ou à proximité d'une source de combustion (âtre, appareil de chauffage, cuisine, etc.). Dans l'habitacle d'une automobile placée dans la circulation et transportant un ou plusieurs fumeurs, elle est de plusieurs dizaines de $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et peut dépasser $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Hors la fumée de tabac, la principale source de benzène dans l'air intérieur est la combustion de matières organiques (cuisine, feux de bois, bougies, etc.). La valeur limite réglementaire pour la concentration moyenne du benzène dans l'air ambiant ou l'air intérieur est de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Pour la population générale et les professionnels, la principale voie d'exposition au **toluène** est respiratoire. Dans l'air extérieur, les carburants automobiles sont la principale source de toluène ; en zone urbaine, les concentrations sont de l'ordre du $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dans l'air intérieur, les principales sources de toluène sont les produits d'entretien, de bricolage et les cosmétiques (parfois aussi les carburants automobiles dans les pièces des logements qui communiquent avec un garage) ; les concentrations mesurées sont du même ordre de grandeur que celles dans l'air extérieur et généralement un peu supérieures.

Les sources d'exposition à l'**éthylbenzène** dans l'environnement sont liées au processus de combustion de matières organiques, à l'usage de peintures, vernis, laques et à sa présence naturelle dans le pétrole brut. L'éthylbenzène est présent à des concentrations voisines de 20 % dans tous les xylènes techniques. À l'intérieur des locaux, les processus de combustion, les matériaux de construction et d'ameublement, ainsi que les produits de bricolage et d'entretien sont des sources potentielles d'éthylbenzène.

Pour la population générale et les professionnels, la principale voie d'exposition aux **xylènes** est respiratoire. Dans l'air extérieur, les principales sources de xylènes sont les carburants automobiles, les gaz d'échappement et les installations industrielles. En milieu urbain, les concentrations atmosphériques sont généralement comprises entre 1 et 30 ppb ($1 \text{ ppb} = 4,41 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ; en milieu rural elles se situent habituellement entre 0,1 et 1 ppb. Dans l'air intérieur des logements, les principales sources de xylènes sont les matériaux d'ameublement (colles, vernis, etc.) et les produits d'entretien, parfois aussi les carburants automobiles pour les pièces voisines de garages ; les concentrations atmosphériques sont généralement comprises entre 1 et 10 ppb.

Pour la population générale, l'exposition au **styrène** se produit principalement par inhalation, et les taux de styrène sont plus élevés dans l'air intérieur que dans l'air extérieur (9). Le styrène est un constituant minoritaire et naturel de la fumée du tabac, et cette dernière est la source majeure d'exposition au styrène pour les fumeurs (19). Outre la fumée du tabac, les sources les plus courantes de styrène dans l'air sont les gaz d'échappement des automobiles, l'utilisation et la fabrication de styrène, ainsi que l'utilisation de photocopieurs et d'imprimantes laser (9). Par ailleurs, il n'est pas rare qu'une exposition par inhalation à court terme soit attribuable aux émissions dans l'air intérieur provenant d'adhésifs et de lasure fraîchement appliqués, ainsi que de nouveaux matériaux de construction contenant des résines de polymère, des caoutchoucs synthétiques et des matériaux stratifiés. D'autres sources d'exposition possibles comprennent l'ingestion d'aliments et de boissons. Toutefois, dans les aliments, on trouve surtout des résidus de monomères de styrène introduits par les emballages en polystyrène (9, 20). En règle générale, l'ingestion de styrène par la consommation d'eau potable est négligeable. Une exposition par contact cutané et oculaire peut également survenir lors de la manipulation de produits liquides contenant du styrène.

1.3 Devenir dans l'organisme

Le benzène est absorbé par toutes les voies d'exposition. On évalue à 50 % l'absorption du benzène par inhalation ; il est ensuite rapidement distribué dans le corps, préférentiellement dans les tissus riches en lipides. Le benzène peut également être absorbé rapidement par voie digestive. La voie cutanée est une source secondaire d'exposition qui concerne surtout le milieu professionnel (HCSP, 2010). La métabolisation a lieu préférentiellement dans le foie ainsi que dans la moelle osseuse et le métabolisme oxydatif est nécessaire au développement d'effets toxiques. Une partie du benzène peut être exhalée sous forme non métabolisée (10 à 15 %), mais la plus grande partie est

métabolisée et les métabolites sont excrétés sous forme conjuguée, principalement dans l'urine (10). L'excrétion urinaire, se fait sous forme de phénols libres et conjugués ; l'acide trans, trans-muconique et l'acide phénylmercapturique ne représentent respectivement que 1 à 2 % et moins de 1 % des métabolites urinaires. La cinétique d'élimination est rapide et triphasique avec des demi-vies plasmatiques de quelques minutes, environ une heure, puis environ 15 heures. Les demi-vies d'élimination urinaires des phénols, de l'acide trans, trans-muconique et de l'acide S-phénylmercapturique sont de 6-10 heures (2, 21).

Le **toluène** suit un métabolisme comparable chez l'homme et l'animal : il est bien absorbé par les tractus gastro-intestinal et respiratoire et, à un degré moindre, par voie cutanée ; il se distribue dans les tissus riches en lipides, en particulier le cerveau (12). Le toluène est éliminé principalement par voie pulmonaire sous forme inchangée (15-20 %), ou par voie urinaire, sous forme de métabolites (80 à 90 %) présents majoritairement sous forme d'acide hippurique. Les demi-vies du toluène sanguin sont de quelques minutes, 3 à 12 heures et 40 heures. L'acide hippurique et l'ortho-crésol sont excrétés dans les urines avec des demi-vies de 7 à 8 heures. Le toluène libre urinaire représenterait moins de 0,1 % du toluène absorbé (pic d'élimination à la fin de l'exposition) ; sa demi-vie est biphasique : 1-2 heures et 5 à 22 heures (4, 22).

L'éthylbenzène est bien absorbé par inhalation et par voie cutanée. Le taux d'absorption par inhalation varie de 49 à 64 % (exposition : 23-85 ppm pendant 8 heures). Par voie cutanée, l'éthylbenzène est mal absorbé sous forme vapeur, contrairement à la forme liquide dont le taux d'absorption est de 24-33 mg/cm/h (main immergée dans la solution pure) et de 0,11-0,23 mg/cm/h en solution aqueuse diluée (112-156 mg. L⁻¹). Il n'y a pas de données sur l'absorption par voie orale chez l'homme. Aucune donnée concernant la distribution de l'éthylbenzène n'est disponible, quelle que soit la voie d'absorption. Toutefois, des études ont suggéré une répartition similaire à celle observée chez le rat, après absorption par voie pulmonaire. Le métabolisme de l'éthylbenzène chez l'homme est semblable à celui de l'animal. L'excrétion majeure est urinaire, sous forme d'acides mandélique et phénylglyoxylique (90 %), le reste des métabolites (4-éthylphénol, p-hydroxyacétophénone et m-hydroxyacétophénone) est excrété sous forme de conjugués sulfates ou glucuronides (10 %) ; 4-5 % de la concentration absorbée est exhalée sous forme inchangée. L'excrétion de l'acide mandélique est biphasique (demi-vies : 3,1 h et 24,5 h). Après exposition par voie cutanée, 4,6 % de la dose seulement est excrétée dans l'urine sous forme d'acide mandélique (13).

Quelle que soit la voie d'exposition, **les xylènes** sont rapidement absorbés et se répartissent dans tout l'organisme en se concentrant dans les tissus adipeux et les autres tissus à forte teneur lipidique, comme le foie et le cerveau. Dans l'environnement, aux températures ambiantes habituelles, les xylènes sont principalement absorbés par voie respiratoire : 50 à 75 % de la dose inhalée sont absorbés. Du fait de leur lipophilie, les xylènes se distribuent principalement dans les tissus riches en lipides (graisses, système nerveux central). Ils sont métabolisés par des mono-oxygénases à cytochrome P450. La principale voie métabolique conduit à des alcools méthylbenzyliques, des méthylbenzaldéhydes et des acides méthylbenzoïques qui sont finalement conjugués à la glycine pour être éliminés dans les urines sous forme d'acides méthylhippuriques. Les xylènes sont aussi partiellement oxydés sur le cycle, en xylénols. Ils induisent leur propre métabolisme. La demi-vie d'élimination des xylènes est de 20 à 30 heures. Les acides méthylhippuriques sont les principaux métabolites urinaires ; leur élimination est biphasique avec des demi-vies de 3,6 et 30 heures (14).

Après une absorption rapide, **le styrène** se distribue essentiellement dans les tissus adipeux ; après métabolisation, il est éliminé surtout dans l'urine environ 97% (sous forme d'acides mandélique et phénylglyoxylique) et, en faibles quantités, dans l'air expiré et les fèces (15). Le styrène absorbé par l'organisme est rapidement éliminé de tous les tissus après 1 à 3 jours (9). Les demi-vies estimées vont de moins de 1 à 13 heures, selon la phase d'élimination; dans les tissus adipeux, la demi-vie estimée d'élimination est de 2 à 5 jours (9).

1.4 Effets sanitaires

Le type d'effet indésirable dépend de la concentration de **benzène** et de la durée de l'exposition. La toxicité aiguë du benzène est celle de tous les hydrocarbures liquides. Il est irritant en cas de contact direct. Il est déprimeur du système nerveux central, ce qui entraîne un syndrome ébrié puis des troubles de conscience (coma). Une sensation d'irritation des voies respiratoires et/ou des signes mineurs de dépression du système nerveux central ne sont attendus que pour des expositions de plusieurs heures à plusieurs jours à des concentrations supérieures à 50 ppm (162 mg/m³). Le benzène est principalement hématotoxique. Chez les rongeurs, il a été montré que l'exposition chronique au benzène par inhalation provoque une leucémie (23). Les études épidémiologiques et les études de cas fournissent des preuves solides d'une relation entre l'exposition à des taux élevés de benzène et le risque de leucémie chez les humains soumis à une exposition en milieu de travail (23).

La leucémie aiguë myéloblastique (et ses variantes : leucémie aiguë à promyélocytes, leucémie aiguë myélomonocytaire, érythroleucémie) est le seul syndrome prolifératif dont la liaison à l'exposition au benzène n'est pas contestée. Des études épidémiologiques récentes indiquent aussi des liaisons avec les risques de syndrome myélodysplasique et la leucémie myéloïde chronique. Quelques études épidémiologiques indiquent aussi des liaisons avec d'autres types d'hémopathies malignes : leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie lymphoïde chronique, lymphomes non-hodgkiniens, maladie de Hodgkin et myélome ; cependant les preuves de l'existence d'un lien causal avec ces maladies hématologiques sont insuffisantes. De même, il n'y a pas de preuve épidémiologique suffisante d'une association causale entre l'exposition au benzène et un risque de cancer d'autres tissus ou organes que les tissus hématopoïétiques (7).

Le CIRC et l'Union européenne ont respectivement classé le benzène dans le groupe 1 et la catégorie 1A CLP des substances certainement cancérigènes pour l'espèce humaine (24, 25).

L'exposition aiguë au **toluène** est responsable d'une dépression du système nerveux central, de troubles digestifs et d'une pneumopathie (en cas d'ingestion). Une irritation de la peau et des yeux réversible peut être notée. L'exposition répétée peut être à l'origine de signes neurologiques centraux (psychosyndrome organique, altération de l'audition et de la vision des couleurs). Des atteintes hépatiques et rénales ont également été rapportées. Une dermatose chronique peut être observée en cas de contact répété. Les tests de génotoxicité sont généralement négatifs et il n'y a pas de donnée suffisante sur un effet cancérigène du toluène chez l'Homme. Une augmentation du nombre de fausses-couches et une foetotoxicité ont été décrites.

Expérimentalement, l'exposition répétée n'a pas induit de tumeur chez le rat et chez la souris. Le CIRC a classé le toluène dans le groupe 3 des agents dont la cancérigénicité pour l'espèce humaine n'est pas évaluable (12).

L'éthylbenzène est essentiellement considéré comme un irritant cutané et muqueux, il peut entraîner une dépression du système nerveux central. Une atteinte hématologique et hépatique a plus rarement été également rapportée. En 2000, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a conclu que l'éthylbenzène était possiblement cancérigène possible pour l'Homme (groupe 2B), sur la base de niveaux de preuves suffisants chez l'animal et insuffisants chez l'Homme (13).

La toxicité aiguë du **xylène** comprend des effets neurologiques et d'irritation des muqueuses (oculaire, nasale et pharyngée), l'exposition des yeux pouvant être à l'origine de kératites. La toxicité chronique se caractérise surtout par des troubles de la fonction neurologique, notamment du rendement cognitif et neuromusculaire, à des troubles auditifs et à des dermatites chez les humains (ATSDR, 2007b; CIRC, 1999a). Les xylènes sont possiblement ototoxiques. Les tests de génotoxicité réalisés sont majoritairement négatifs. Les données disponibles ne permettent pas de statuer formellement sur la cancérigénicité ou sur la reprotoxicité propre des xylènes, mais des atteintes sur la fertilité et le développement, notamment en lien avec l'effet famille des solvants

organiques, ne peuvent pas être écartées. Le xylène a été jugé inclassable quant à sa cancérogénicité pour les humains par le Centre International de Recherche sur le Cancer (groupe 3) (14).

L'exposition à de fortes concentrations de **styrène** entraîne une irritation des muqueuses oculaire et respiratoire, les expositions chroniques irritent la peau et les muqueuses. Les effets aigus et chroniques portent principalement sur le système nerveux central : ébriété, troubles neurocomportementaux (dans certaines études), une altération de la vision de couleurs est signalée et dans une moindre mesure du nerf auditif. Des effets génotoxiques sont suspectés chez l'homme et les effets cancérogènes ne sont pas clairement établis (hémopathies) du fait de co-expositions. Il n'est pas possible de conclure quant à d'éventuels effets sur la reproduction. Depuis 2019, le CIRC (IARC) a classé le styrène dans le groupe 2A des agents probablement cancérogènes pour l'homme.

1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des BTEX et du styrène

Le phénol, l'acide S-phénylmercapturique (S-PMA) et l'acide trans, trans-muconique (t,t-MA) sont considérés comme des biomarqueurs urinaires de l'exposition récente au **benzène** (Santé Canada 2017). Les mesures du t,t-MA et du S-PMA sont des indicateurs plus sensibles et plus spécifiques de l'exposition au benzène que celle de la concentration urinaire du phénol, car le phénol urinaire peut être un résultat d'une exposition alimentaire ou environnementale au phénol ou à d'autres composés phénoliques (ATSDR, 2007). Pour la mesure de l'exposition environnementale au benzène, les concentrations urinaires du S-PMA et du t,t-MA ne sont pas des indicateurs assez sensibles. Dans cette indication, il faut leur préférer les concentrations sanguines et urinaires du benzène. Le benzène est très influencé par le tabagisme récent : une concentration de benzène urinaire peut être inférieure à 50 ng. L⁻¹ chez un non-fumeur et être égale à 2 000 ng. L⁻¹ chez un fumeur de 20 cigarettes par jour. En milieu professionnel, il est courant de doser le benzène urinaire ou sanguin, et dans l'urine l'acide S-phénylmercapturique (S-PMA) et l'acide trans, trans-muconique (t,t-MA) (2, 21).

Il existe certaines valeurs biologiques d'interprétation pour le benzène urinaire issues de la population générale adulte (21) comme celle établie par le RAC ECHA ,2018, qui est issue du 95^e percentile de la population générale et égale à 0,3 µg. L⁻¹.

En population générale, la concentration sanguine de toluène représente le biomarqueur le plus fiable de l'exposition au toluène, en plus d'en refléter une exposition récente (4). On observe des concentrations plus élevées chez les fumeurs. En milieu professionnel, plusieurs biomarqueurs sont utilisés dont le toluène urinaire (12).

Comme pour le benzène, il existe une valeur biologique d'interprétation pour le toluène urinaire issue du 95^e percentile de la population générale adulte et égale à 0,4 µg. L⁻¹ d'après l'Anses (26).

On peut doser l'éthylbenzène sanguin, urinaire, l'acide mandélique urinaire, ou de façon combinée les acides mandélique et phénylglyoxylique urinaires. Les dosages des 2- et 4- éthylphénols dans les urines sont parfois effectués. L'ajustement à la créatinine est souhaitable pour l'acide mandélique plus l'acide phénylglyoxylique urinaires. En population générale, la concentration sanguine d'éthylbenzène représente le biomarqueur le plus fiable de l'exposition à l'éthylbenzène, en plus d'en refléter une exposition récente. En milieu professionnel, plusieurs biomarqueurs sont utilisés (13) dont l'éthylbenzène urinaire.

On peut doser les acides méthylhippuriques urinaires, les xylènes urinaires, de préférence aux xylènes sanguins rapidement éliminés. En population générale, la concentration sanguine de xylène représente le biomarqueur le plus fiable de l'exposition, en plus d'en refléter une exposition récente. En milieu professionnel, plusieurs biomarqueurs sont utilisés dont les xylènes urinaires (14).

Enfin, en population générale, la concentration de styrène dans le sang, l'urine et l'air expiré représente le biomarqueur le plus fiable d'une exposition récente au styrène (9).

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Contexte et objectifs

En France, la loi Grenelle de l'environnement (n° 2009-967 du 3 août 2009) a conduit à l'élaboration d'un programme national de biosurveillance de la population française. Ce programme a été inscrit dans les PNSE 2 et 3 (plans nationaux santé environnement). Ce programme, préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un Comité de pilotage mis en place et animé par Santé publique France (ex Institut de veille sanitaire¹), reposait sur la mise en place de deux études :

- le volet périnatal mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance). L'objectif était d'estimer l'exposition des femmes enceintes et de leurs enfants *in utero* à certains polluants présents dans l'environnement ;
- l'étude nationale transversale en population générale nommée Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) conçue pour estimer l'exposition de la population à diverses substances de l'environnement (y compris dans l'alimentation) et pour améliorer la compréhension des déterminants de l'exposition.

Les objectifs du volet environnemental de l'étude Esteban concernant le benzène, le toluène, l'éthylbenzène, le xylène et le styrène (BTEX et styrène) étaient les suivants :

- décrire les niveaux d'imprégnation de la population française continentale, mesurés à partir de prélèvements urinaires recueillis ;
- étudier les variations temporelles des niveaux d'imprégnation par les BTEX et styrène par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger.

2.2 Population

Les inclusions des participants se sont déroulées entre avril 2014 et mars 2016, au cours de quatre vagues successives, de durées égales, afin d'équilibrer les inclusions en fonction de la saisonnalité des expositions environnementales et de l'alimentation. La population cible de l'étude Esteban était constituée de l'ensemble des personnes résidant en France continentale âgées de 6 à 74 ans et vivant dans un ménage ordinaire sur la période d'étude.

Pour être éligibles, les individus devaient résider au moins quatre jours par semaine dans leur résidence habituelle, maîtriser suffisamment la langue française, ne pas déménager en dehors des zones géographiques couvertes au cours de la période d'étude et ne pas souffrir d'une pathologie rendant impossible la réalisation de l'étude (alimentation artificielle entérale ou parentérale, contre-indication à un prélèvement sanguin).

Le dosage des BTEX et du styrène dans les urines a été réalisé sur des sous-échantillons aléatoires d'adultes et d'enfants, de la population vivant en France, chez lesquels la quantité de matrice urinaire était suffisante pour la réalisation du dosage. Ainsi, ils ont été mesurés sur un sous-échantillon de 801 adultes et 199 enfants.

¹ Réunissant la Direction générale de la Santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale du Travail, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail aujourd'hui regroupées au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

2.3 Recueil des données

Les données relatives aux trois grandes thématiques étudiées dans Esteban ont principalement été recueillies par questionnaires (renseignés en face à face avec un enquêteur se rendant au domicile des participants et par auto-questionnaires papier ou internet selon le choix des participants). Des informations plus détaillées sur l'ensemble des données recueillies et sur les aspects opérationnels de la réalisation de l'étude Esteban sont disponibles dans un article décrivant le protocole de l'étude (27).

Des données démographiques, socio-économiques, sur l'alimentation, l'activité physique, la sédentarité, l'environnement résidentiel et professionnel, la santé générale et la consommation de soins ont été recueillies à travers la passation de différents questionnaires. D'autre part, l'ensemble des mesures et des prélèvements biologiques (sang veineux, urines, mèche de cheveux) ont été effectués dans le cadre d'un examen de santé. Pour se faire, Santé publique France s'est appuyé sur le réseau des centres d'examen de santé de l'Assurance maladie (CES). Pour les enfants et les adultes qui en avaient exprimé le choix, l'examen de santé était effectué à domicile, avec la venue d'un infirmier diplômé d'état (IDE). Les traitements immédiats des prélèvements biologiques ont été réalisés dans les laboratoires d'analyses rattachés aux CES.

2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urine

Le jour de l'examen de santé, le recueil urinaire était effectué au réveil afin de collecter les premières urines du matin. Les participants devaient remplir par miction directe, un pot en polypropylène (PP) de haute densité d'une contenance de 250 mL, remis par les enquêteurs lors de visites préalables au domicile des participants. Un volume de 200 mL était souhaité même s'il était attendu que la quantité prélevée chez les enfants soit moins importante (notamment chez les 6-10 ans). Le pot contenant les urines était ensuite placé dans un sachet opaque puis remis aux infirmiers lors de l'examen de santé, conservé au frais entre +4°C et +10°C et à l'abri de la lumière avant le transport vers les laboratoires.

À l'arrivée des prélèvements urinaires dans les laboratoires, aucun traitement n'était nécessaire hormis leur homogénéisation. Les échantillons ont ensuite été aliquotés en petits volumes (1 mL, 2 mL, 5 mL et 10 mL) à l'aide de pipettes en verre afin d'éviter de potentielles contaminations pouvant impacter les dosages des biomarqueurs.

L'ensemble des échantillons en provenance des laboratoires ont été transportés par camion réfrigéré au centre de ressources biologiques de l'hôpital Bretonneau au CHU de Tours afin d'y être conservés dans des congélateurs à -80°C. Le transport des échantillons des laboratoires vers la biothèque était organisé de façon régulière tout au long de l'enquête.

Une fiche de suivi et de traçabilité des prélèvements renseignée aux différentes étapes avait permis de connaître les conditions de réalisation, de traitement et de stockage des prélèvements de chaque participant et de prendre en compte les écarts ou anomalies observés.

Les échantillons urinaires ont été transportés congelés entre -80°C et -70°C sous carboglace et sonde de température, vers le laboratoire de dosage. Le temps de transport des échantillons de la biothèque vers le laboratoire en charge du dosage des BTEX et du styrène était inférieur à 24 heures.

Les échantillons ont été conservés au sein du laboratoire à l'abri de la lumière et à une température de -20°C. Le laboratoire Chemtox pour le dosage des BTEX, du styrène et de la créatinine avaient respecté les procédures décrivant les conditions de mise en œuvre pour assurer la conservation des échantillons selon les directives reconnues au plan international et, également, en cas de panne (alarmes, groupe de secours, etc.).

2.5 Dosages des BTEX et du styrène et de la créatinine

Dosage urinaire des BTEX et du styrène

Les échantillons d'urines étaient conditionnés dans des cryotubes en polypropylène (PP). Le laboratoire Chemtox disposait d'un volume de 10 mL d'urine pour le dosage des BTEX.

L'analyse des BTEX et du styrène est réalisée en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS).

Les limites de quantification (LOQ) étaient déterminées selon la norme NF T90-210 par détermination d'une LOQ choisie.

La courbe de calibration a été réalisée grâce à 5 points de concentration et vérifiée tous les 100 échantillons. Un « blanc méthode » a été analysé tous les 10 échantillons pour garantir la non-contamination du circuit analytique. Des contrôles de qualité internes (CQI) ont été dosés au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard. Les calculs d'incertitude ($k=2$) ont été réalisés sur plusieurs niveaux de concentrations. Dans le cas des BTEX, cette valeur a été déterminée au niveau de $50 \mu\text{g. L}^{-1}$ comme étant égale à 28,1 %.

Tableau 1. Limites de détection et de quantification des BTEX et styrène (ng. L^{-1})

	Benzène	Toluène	Ethylbenzène	p-xylène	m-xylène	o-xylène	styrène
LOD (ng. L^{-1})	330	330	330	330	330	330	330
LOQ (ng. L^{-1})	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000

Dosage de la créatinine urinaire

Le laboratoire ChemTox disposait d'un volume de 0,5 mL d'urine pour réaliser le dosage de la créatinine urinaire. L'analyse était réalisée par spectrophotométrie à 546 nm selon la méthode de Jaffé qui consiste à mesurer l'intensité de la coloration du complexe rouge-orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu basique. La mesure était effectuée en cinétique : la vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Le domaine de mesure s'étendait de 0,1 à 54 mmol. L^{-1} . Les CV de répétabilité et de fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 2%. L'incertitude ($k=2$) était inférieure à 3 % et les biais de justesse inférieurs à 4 %.

2.6 Analyses statistiques

Plan de sondage et pondérations

Le plan de sondage de l'étude Esteban est un plan de sondage stratifié à trois degrés. Au premier degré, un échantillon stratifié d'unités primaires (communes ou regroupements de communes) a été tiré au sort. Au deuxième degré, dans chaque unité primaire, des ménages ont été tirés au sort par échantillonnage téléphonique. La stratification a été réalisée en fonction de deux variables : la région (8 zones géographiques) et le degré d'urbanisation (5 strates : rural ; < 20 000 habitants ; 20 000 à 100 000 habitants ; > 100 000 habitants, Paris et région parisienne). Le plan d'échantillonnage est décrit de façon détaillée dans l'article du protocole de l'étude (27).

Le dosage des BTEX et du styrène a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire d'enfants et adultes parmi les individus qui avaient accepté de participer au volet biologique de l'étude et disposaient

d'une quantité d'urine suffisante en biothèque pour permettre l'analyse biologique. Des résultats pondérés ont été calculés uniquement pour l'échantillon des adultes. Les résultats pour l'échantillon des enfants sont non pondérés en raison notamment du faible effectif.

Prise en compte de la dilution urinaire

Pour les analyses descriptives, des tableaux séparés sont présentés pour la concentration en BTEX et styrène exprimée par volume d'urine et la concentration en BTEX et styrène exprimée par gramme de créatinine urinaire. La créatinine étant liée à différents facteurs, nous avons opté pour la solution proposée par Barr et al. (2005) (28) qui consiste à séparer la concentration de biomarqueur et la créatinine dans le modèle. Les concentrations en créatinine ont été introduites dans le modèle après transformation logarithmique. Dans cette étude, les individus présentant des concentrations en créatinine $< 0,3 \text{ g. L}^{-1}$ et $> 3 \text{ g. L}^{-1}$ ont été incluses dans les différentes analyses.

Description des niveaux d'imprégnation

La distribution des niveaux d'imprégnation est décrite sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95) et d'une moyenne géométrique (MG), avec les intervalles de confiance à 95 % pour la moyenne géométrique et le percentile 95 (P95). La moyenne géométrique n'était pas calculée lorsque la quantification des BTEX ou du styrène était inférieure à 60 %. Les résultats sont présentés pour la population totale, par sexe et par tranche d'âge. La distribution de niveaux d'imprégnation est présentée pour l'ensemble des BTEX urinaires à la fois en $\mu\text{g. L}^{-1}$ et en $\mu\text{g. g}^{-1}$ de créatinine.

Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

Aucune recherche de déterminants n'a pu être effectuée en raison de la faible quantification des BTEX ($< 60 \%$).

Logiciels utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 14 de STATA (29) et la version R 3.4.0 (30) qui, via le package (SURVEY), permet l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe.

3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ENFANTS

3.1 Description des niveaux urinaires des BTEX et styrène

Les concentrations urinaires des BTEX et du styrène dans Esteban ont été mesurées sur un sous échantillon de 199 enfants âgée de 6 à 17 ans, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Les distributions de ces BTEX et du styrène, respectivement en $\mu\text{g. L}^{-1}$ et en $\mu\text{g. g}^{-1}$ de créatinine, sont présentés dans les tableaux 2 et 3. Aucun n'était quantifié dans l'échantillon des enfants.

Ces résultats ne peuvent pas être comparés avec des résultats précédemment observés en France car il s'agit de la première étude mesurant chez les enfants français métropolitains les BTEX et le styrène. Aucune comparaison avec d'autres programmes de biosurveillance à l'étranger ne peut non plus être présentée car les études nord-américaines NHANES (31) et ECMS (32) ont mesuré les BTEX et le styrène dans une autre matrice biologique : la matrice sanguine.

Tableau 2. Distribution des concentrations urinaires des BTEX et styrène (ng. L⁻¹) des enfants âgés de 6 à 17 ans en France continentale (2014-2016)

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Benzène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Toluène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Éthylbenzène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
p-xylène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
m-xylène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
o-xylène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Styrène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

LOD = 330 ng. L⁻¹ ; LOQ = 1000 ng. L⁻¹

Tableau 3. Distribution des concentrations urinaires des métabolites des BTEX et styrène (ng. g⁻¹ de créatinine) des enfants âgés de 6 à 17 ans en France continentale (2014-2016)

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Benzène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Toluène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Éthylbenzène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
p-xylène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
m-xylène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
o-xylène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Styrène (0 %)									
Total (6-17 ans)	199	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

4. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION CHEZ LES ADULTES

4.1 Description des niveaux urinaires des BTEX et du styrène

Les concentrations urinaires des BTEX et du styrène dans Esteban ont été mesurées sur un sous échantillon de 801 adultes, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Les distributions de ces BTEX et du styrène, respectivement en $\mu\text{g. L}^{-1}$ et en $\mu\text{g. g}^{-1}$ de créatinine, sont présentés dans les tableaux 4 et 5. Ils étaient peu ou pas quantifiés : entre 0 % et 2,5 %. Les moyennes géométriques n'ont pu être calculées pour aucun des BTEX ni pour le styrène.

Comme pour la population des enfants, ces résultats ne peuvent pas être comparés avec des résultats précédemment observés en France car il s'agit de la première étude mesurant chez les adultes français métropolitains les BTEX et le styrène. Aucune comparaison avec d'autres programmes de biosurveillance à l'étranger ne peut non plus être présentée car les études nord-américaines NHANES (31) et ECMS (32) ont mesuré les BTEX et le styrène dans une autre matrice : la matrice sanguine.

Tableau 4. Distribution des concentrations urinaires des métabolites des BTEX et du styrène (ng. L⁻¹) des adultes de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016)

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Benzène (2,5 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Toluène (0,6 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Éthylbenzène (0 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
p-xylène (0 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
m-xylène (0 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
o-xylène (0 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Styrène (0,4 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

LOD = 330 ng. L⁻¹ ; LOQ = 1000 ng. L⁻¹

Tableau 5. Distribution des concentrations urinaires des métabolites des BTEX et du styrène (ng. g⁻¹ de créatinine) des adultes de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016)

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Benzène (2,5 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Toluène (0,6 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Éthylbenzène (0 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
p-xylène (0 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
m-xylène (0 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
o-xylène (0 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Styrène (0,4 %)									
Total (18-74 ans)	801	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

5. DISCUSSION / CONCLUSION

L'étude Esteban est la première étude à mesurer les niveaux d'imprégnation par le benzène, le toluène, l'éthyl-benzène, le xylène et le styrène dans la population générale française âgée de 6 à 74 ans, résidant en France continentale. Ces substances ont été peu ou pas quantifiées. Toutefois, il est difficile d'interpréter les résultats obtenus car peu de données de programmes étrangers sont disponibles et lorsqu'elles le sont, les biomarqueurs ont été préférentiellement analysés dans le sang. Par ailleurs, les limites de détection et de quantification de la méthode d'analyse sont probablement trop élevées pour disposer d'une distribution dans la population française métropolitaine. En effet, la limite de détection du benzène et du toluène était égale à $0,33 \mu\text{g. L}^{-1}$ alors que les valeurs biologiques d'interprétation disponibles issues des 95^e percentiles de la population générale étaient respectivement égales à $0,3 \mu\text{g. L}^{-1}$ pour le benzène et $0,4 \mu\text{g. L}^{-1}$ pour le toluène.

Dans les prochaines études de biosurveillance, la matrice biologique et les limites analytiques seront à reconsidérer pour les dosages des biomarqueurs du benzène, toluène, éthyl-benzène, xylène et styrène.

Références bibliographiques

1. Santé Canada (2009). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique - Le benzène. Ministre de la Santé, Ottawa (Ontario). Consulté le 25/11/2022. Disponible sur : [Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique](#)
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2007). Toxicological profile for benzene. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. Consulté le 25/11/2022. Disponible sur : [ATSDR Benzene Tox Profile \(cdc.gov\)](#)
3. Johnson ES, Langård S, Lin YS. A critique of benzene exposure in the general population. *Sci Total Environ.* 2007;374(2-3):183-98
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2017). Toxicological profile for toluene. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. Consulté le 01/12/2022. Disponible sur <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.pdf>
5. Canada Gd, Canada SeB-ês, Canada E. Toluène. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation n°4. Consulté le 02/12/2022. Disponible sur https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/toulene/toluene-fra.pdf
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2010). Toxicological profile for Ethylbenzene. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Consulté le 01/12/2022. Disponible sur <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp110.pdf>
7. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of benzene. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1574-5
8. Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) (2005) Données technico-économiques sur les substances chimiques en France: éthylbenzène
9. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2010). Toxicological profile for styrene. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. Consulté le 5/12/2022. Disponible sur <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp53.pdf>
10. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Base de données, Fiches toxicologiques - Benzène-Fiche toxicologique n°49 [En ligne]. Vandoeuvre : Inrs; 2019. 12 p. [consulté le 28/11/2022]. Disponible : https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?reflNRS=FICHETOX_49
11. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Données technico-économiques sur les substances chimiques en France. Benzène. Consulté le 01/12/2022, disponible sur <https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/2549>. Dernière mise à jour avril 2006
12. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Base de données, Fiches toxicologiques - Toluène-Fiche toxicologique n°74 [En ligne]. Vandoeuvre : Inrs; 2021. 13 p. [consulté le 05/12/2022]. Disponible : https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?reflNRS=FICHETOX_74

13. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Base de données, Fiches toxicologiques - Ethylbenzène- Fiche toxicologique n°266 [En ligne]. Vandoeuvre : Inrs; 2018. 10 p. [consulté le 05/12/2022]. Disponible sur : https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_266
14. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Base de données, Fiches toxicologiques - Xylène- Fiche toxicologique n°77 [En ligne]. Vandoeuvre : Inrs; 2021. 16 p. [consulté le 05/12/2022]. Disponible : https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_77
15. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Base de données, Fiches toxicologiques - Styrène- Fiche toxicologique n°2 [En ligne]. Vandoeuvre : Inrs; 2019. 13 p. [consulté le 05/12/2022]. Disponible : https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_2
16. Haut conseil de Santé Publique. Rapport : Valeurs repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos – Le benzène. 2010
17. Environnement Canada et Santé Canada. (1993). Rapport d'évaluation de substances inscrites sur la Liste des substances d'intérêt prioritaire : Benzène. Ministre des Approvisionnements et Services Canada, Ottawa (Ontario). Consulté le 05/12/2022. Disponible sur : www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/benzene/benzene-fra.pdf
18. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Avis relatif à l'élaboration d'une VTR cancérigène par inhalation pour le benzène n° CAS 71-43-2. Saisine n° « 2009-SA-0346 » . 1e juillet 2014
19. Zhu J, Wong SL, Cakmak S. Nationally representative levels of selected volatile organic compounds in Canadian residential indoor air: population-based survey. Environ Sci Technol. 2013;47(23):13276-83
20. Genualdi S, Nyman P, Begley T. Updated evaluation of the migration of styrene monomer and oligomers from polystyrene food contact materials to foods and food simulants. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2014;31(4):723-33
21. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (2019). Base de données Fiches toxicologiques - Benzène Fiche toxicologique n°49. Consulté le 02/12/2022. Disponible sur : https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_49
22. Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (Ineris) (2016). Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Toluène. Consulté le 06/12/2022, disponible sur <https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/2852>
23. US EPA. (2002). Toxicological review of benzene (noncancer effects) (CAS No. 71-43-2). In support of Summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), National Center for Environmental Assessment - Washington Office, Office of Research and Development, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA/635/R-02/001F, 165
24. Arnold SM, Angerer J, Boogaard PJ, Hughes MF, O'Lone RB, Robison SH, et al. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. Crit Rev Toxicol. 2013;43(2):119-53

25. International Agency for Research on Cancer, (1982). Some industrial chemicals and dyestuffs. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum, 29: 1–398. PMID:6957379
26. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses). Avis relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Saisine n°2007-SA-0421. Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène en vue de la fixation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence ; 11 mai 2011
27. Balicco A, Oleko A, Szego, E, Boschat, L, Deschamps, V, Saoudi, A, Zeghnoun, A, Fillol C. Protocole Esteban: une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014–2016) [Esteban design: a cross-sectional health survey about environment, biomonitoring, physical activity and nutrition (2014—2016)]. Toxicol Anal Clin. 2017;29:517-37
28. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. Environmental health perspectives. 2005;113(2):192-200
29. StataCorp. Stata Statistical Software : Release 14. College Station, TX: StataCorp LP. 2015
30. Team. RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna Australia. 2017
31. CDC - Centers of Disease Control and Prevention (2019). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables,. Atlanta: National Center for Environmental Health
32. Santé Canada (2017). Fourth Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 4 (2014–2015)