

Exposition au benzène après traitement oncologique A propos d'un cas

Dr François TESTUD

BTP Santé Travail
69100 Villeurbanne

Habilité IPRP Toxicologie Médicale

Plan

- ✦ Cas clinique
- ✦ Le benzène : synthèse toxicologique
- ✦ Aptitude à la reprise : éléments de discussion

Cas clinique (1/3)

- ✦ Homme de 39 ans
- ✦ Pas d'ATCD, non fumeur
- ✦ Postes de travail
 - ✦ 1996-2005 : opérateur sur un site de production d'huiles d'ensimage ; pas de benzène
 - ✦ 2005-2009 : opérateur à la raffinerie de Lavéra
 - Mesures atmosphériques annuelles de benzène toujours $< 0,1$ ppm (VLEP/10)
 - Dosages urinaires *t,t*-MA toujours $< 0,5$ mg/g créat
 - Pas de notion de surexposition accidentelle
 - ✦ Depuis 2009 : pompier en raffinerie

Cas clinique (2/3)

★ Juin 2010 : diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique

- LAL T avec translocation 11;14
- Polychimiothérapie (protocole Graall)
- Traitement d'entretien oral (MTX, 6-MP, corticoïdes) + vincristine (1 flash IV/mois)

→ rémission complète

★ Avril 2011 : reprise Travail évoquée

- NFP normale (lymphocytes = $968/\text{mm}^3$), bilan d'extension négatif

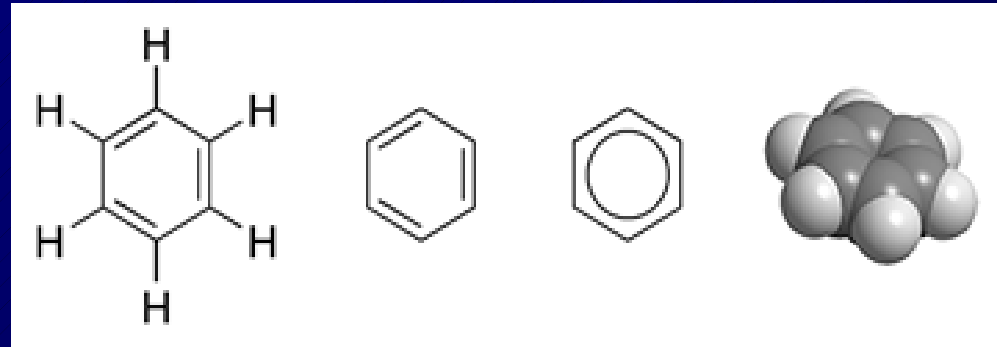
Cas clinique (3/3)

- ★ Questions qui se posent
 - Imputabilité de la pathologie à l'exposition professionnelle au benzène ?
 - Opportunité d'une déclaration en MP ?
 - Aptitude à la reprise ?
 - Eviction vis-à-vis du benzène ?
 - Salarié désireux de conserver son poste

Le benzène

- ☀ Hydrocarbure aromatique

- ☀ Délocalisation des électrons
⇒ stabilité ++



- ☀ Liquide incolore, inflammable

- ☀ Peu hydrosoluble : 1,8 g/L
- ☀ Très volatil : tension de vapeur = 12,6 kPa à 25°C, ébullition à 80°C
- ☀ VLEP-8 heures (contraignante) = 1 ppm
soit 3,25 mg/m³ (5 ppm avant 2003)

Sources d'exposition

☀ Substance naturelle

- Pétrole brut (0,4 % en poids)
- Emissions volcaniques et toutes les fumées de combustion : fumées d'incendie...
- Traces dans les œufs, poissons, fromages...

☀ Exposition environnementale

- Fumée de tabac (2 mg pour 1 paquet/jour)
- Essence automobile
 - Gaz d'échappement automobile \approx 80 % du benzène atmosphérique
- Rejets des complexes industriels (pétrochimie)

☀ Exposition professionnelle +++

Exposition professionnelle

(1/6)

☀ Importance industrielle majeure

- Production mondiale : 15 à 20 M tonnes/an
 - 3 procédés : reformage catalytique, vapocraquage, hydrodésalkylation du toluène
- Précurseur de nombreuses substances de base de l'industrie chimique et filière des MP
 - Ethylbenzène \Rightarrow styrène
 - Cumène \Rightarrow phénol
 - Cyclohexane (polyamides)
 - Alkylbenzènes (détergents)
 - Anhydride maléique (polyesters)...


Exposition professionnelle

(2/6)

- ★ Utilisé longtemps comme solvant
 - Cuir et chaussures, caoutchouc +++
 - Contaminant des solvants pétroliers jusqu'en 1975
 - Distillation insuffisamment sélective, mélanges...
 - Teneur dans les solvants pétroliers < 0,2 puis 0,1 % en poids, depuis 1986 et 1991
 - < 1 ppm au poste de travail
 - Actuellement
 - Parfumerie (abandon ?), industrie pharmaceutique
 - Laboratoires de recherche et d'analyses

Exposition professionnelle

(3/6)

- ★ Constituant des essences automobiles
 - Pratiquement pas de benzène avant 1990
 - Limitation (1991) puis interdiction (2000) du plomb tétraéthyle  baisse +++
plombémie moyenne en population générale
 - Utilisation d'hydrocarbures aromatiques pour augmenter l'indice d'octane
 - Teneur ≤ 1 % depuis janvier 2000 dans l'UE
 - 0,5 % usuellement
- ★ Pas de benzène dans le gasoil
 - Véhicules diesel ≈ 70 % du parc en France

Exposition professionnelle

(4/6)

☀ Travaillleurs exposés

- Marins des tankers pétroliers : chargement, dégazage, nettoyage des réservoirs
- Maintenance des installations de stockage et distribution d'hydrocarbures
- Chauffeurs-livreurs de carburants (citerneistes)
- Mécaniciens garages > 1990 (moto > auto)
- Réparateurs en motoculture, engins agricoles et marine de plaisance

☀ Estimation INRS 2005

- 35 500 salariés, dont 10 000 mécaniciens
- Pompiers, tout travail en milieu extérieur urbain : taxis, policiers...

Exposition professionnelle

(5/6)

- ✦ Exposition moyenne en raffinerie et dans les dépôts pétroliers
 - Maintenant $< 0,1$ ppm (10 % de la VLEP)
 - Pics possibles si incident et/ou lors d'opérations de maintenance



Feyzin

Exposition professionnelle

(6/6)

☀ Citernistes

- ☀ Remplissage en dôme interdit depuis 2005



Remplissage en source

- ☀ Exposition moyenne $< 0,1$ ppm

☀ Stations-service

- ☀ 12 500 en France (libre-service +++)
- ☀ Récupération des vapeurs depuis 2002
- ☀ Pompistes : 0,01 à 0,05 ppm en moyenne
- ☀ Exposition moyenne caissiers \approx identique population générale en milieu urbain

Toxicocinétique

- ☀ Absorption respiratoire +++ et percutanée (mécaniciens)
- ☀ Distribution préférentielle : SNC +++, graisses, moelle osseuse
- ☀ Biotransformation complexe
 - Oxydation par CYP2E1, activation métabolique
 - ➡ métabolites réactifs électrophiles
- ☀ Elimination
 - Respiratoire sous forme inchangée (10 à 30 %)
 - Urinaire des métabolites conjugués : phénols, acides *t,t*-muconique, S-phénylmercapturique...

Organes cibles (1/2)

- ★ Peu irritant peau et muqueuses
- ★ Non sensibilisant
- ★ Toxicité aiguë
 - Dépression SNC
 - Signes ébrionarcotiques > 150-500 ppm
 - Accidents mortels dans des cargos (90')
- ★ Toxicité chronique
 - Atteinte cellule souche pluripotente médullaire
 - Pancytopénie et immunosuppression
 - Concentration seuil chez la souris = 10 ppm

Organes cibles (2/2)

☀ Génotoxicité

- ☀ Mutagène *in vitro* sur cellules mammifères
- ☀ Clastogène *in vivo* : anomalies chromosomiques

☀ Cancérogenèse

- ☀ Tumeurs foie, tissus hématopoïétiques et mammaires chez les rongeurs

☀ Reprotoxicité

- ☀ Non tératogène en l'absence de toxicité maternelle

Hématotoxicité

- ✦ Myélotoxicité connue depuis 1897
 - ✦ MP indemnisable depuis 1931
- ✦ Dépression médullaire dose-dépendante et réversible
 - ✦ Thrombopénie et/ou leuconéutropénie précoces (nombre absolu de lymphocytes ?)
 - ✦ Aplasie historique
 - ✦ Niveaux d'exposition moyens de 30 à 75 ppm
 - ✦ Etudes chinoises (benzène encore présent dans les solvants industriels) : entre 10 et 30 ppm
 - ✦ Due aux métabolites (*p*-benzoquinone)

Leucémies benzéniques (1/2)

★ Leucémies aiguës myéloblastiques +++

- ★ Latence ++ : 5 à plus de 20 ans
- ★ Souvent pas d'anomalie NFP
- ★ Parfois Sd myélodysplasique

★ Autres leucoses

- ★ Difficultés liées à la rareté (10 / 100 000) et au typage des hémopathies
- ★ LMC, LLC : lien possible
- ★ LA lymphoblastiques : pas de donnée
- ★ LNH : absence de lien, myélome ?

Leucémies benzéniques (2/2)

- ★ Nette relation dose/effet
 - Rinsky et al, *New Engl J Med* 1987;316:1044-50
 - Cohortes historiques, industrie du caoutchouc aux USA et en Chine
 - Incidence x 3 à partir de 40 ppm/années et x 12 entre 200 et 400 ppm/années
 - Risque avéré à partir de 10 ppm, pas d'augmentation de risque < 1 ppm
 - Contesté +, relation linéaire sans seuil ?
- ★ Benzène : groupe 1 CIRC depuis 1986

Données épidémiologiques récentes (1/2)

- ✦ Raffineries et pétrochimie au Texas et en Californie
 - Wong O et al, *Occup Environ Med* 1999;56:217-21
 - Satin KP et al, *Occup Environ Med* 2002;59:248-56
 - Tsai SP et al, *J Occup Environ Med* 2007;49:557-67
- ✦ Pas de surmortalité par cancer, notamment par leucémie, sur de larges cohortes de travailleurs exposés
- ✦ Plus d'excès de leucoses depuis 1980

Données épidémiologiques récentes (2/2)

★ Distribution des carburants

- Sorahan T et al, *Occup Med* 2002;52:333-9
- Pas de surmortalité par Kc hématopoïétique

★ Stations-service

- Lynge E et al, *Am J Epidemiol* 1997;145:449-58
- Etude multicentrique au Danemark et en Scandinavie : pas d'excès de risque chez 19 000 employés (libre-service > 1970)

★ Mécaniciens garages

- Contradictoires, excès de risque (pics) vraisemblable

Données biométriologiques récentes

- ✦ Etude conduite en France chez des opérateurs en dépôts pétroliers, des citernistes et des employés de stations-service (n = 218)
 - Bensefa-Colas L et al, *AMPE* 2009;70:141-51
 - ✦ Concentrations de *t,t*-MA < LD (0,02 mg/L) chez plus des $\frac{3}{4}$ des salariés
 - VLB en France = 1 mg/g de créatinine
 - Valeur population générale
 - $\leq 0,1$ mg/g de créatinine (non fumeur)
 - $\leq 0,5$ mg/g de créatinine (fumeur)

Etudes

« environnementales »

- ★ Louisiane sud, « *Cancer corridor* »
 - Tsai SP et al, *Occup Environ Med* 2004;61:295-4
 - ★ Pas d'augmentation de la mortalité par cancer dont hémopathies malignes entre 1970 et 1999 comparée au reste de l'état et aux autres états US
- ★ Suède, complexe Stenungsund
 - Axelsson G et al, *Sci Total Environ* 2010;408:4482-7
 - ★ Registre cancer entre 1974 et 2005
 - ★ SIR tous cancers = 1,02 (95%CI : 0,97-1,08)
 - ★ Nb leucémies < nb attendu

Discussion (1/5)

- ★ Quelles réponses aux questions posées à la lumière des données toxicologiques et épidémiologiques ?
- ★ 1. Imputabilité de la pathologie
 - ★ Vraisemblablement nulle
 - ★ Hémopathie peu évocatrice
 - Translocation ?
 - ★ Chronologie (âge, délais) peu en faveur
 - ★ Niveau d'exposition non compatible avec données épidémiologiques publiées

Discussion (2/5)

★ 2. Déclaration en MP indemnisable

★ Parfaitement possible

- Tableau n°4 RG : toutes les leucémies aiguës, myéloblastiques comme lymphoblastiques (2009)
- DPC 20 ans, sous réserve exposition > 6 mois

★ Opportune ?

- Scientifiquement et socialement discutable
- Intensité de l'exposition non prise en compte
- Présomption d'origine vs expertise médicale
 - Code déontologie (art 50)

Discussion (3/5)

★ 3. Aptitude à la reprise

- Aptitude = décision médicale individuelle
 - Fondée sur les preuves (*EBM*)
- 2 situations principales d'inaptitude pour ce salarié
 - Etat de santé à la reprise incompatible avec l'exposition professionnelle
 - Exposition professionnelle connue pour aggraver (ici favoriser ou induire une rechute) la maladie
 - Cas par ex avec les diisocyanates
 - Aucune donnée - étude épidémiologique ou rapport de cas - publiée en ce sens

Discussion (4/5)

☀ 3. Aptitude à la reprise (suite)

☀ Instruction technique aux MdT (1987)

- ATCD de chimiothérapie = contre-indication formelle à toute réexposition au benzène
- Mais CI de précaution : pas de donnée indiquant une plus grande sensibilité aux effets toxiques du benzène
- « Abrogée » en 2001 par le décret CMR

☀ Exposition serait un facteur de confusion pour l'interprétation des NFP en cas de rechute, spontanée et/ou chimio-induite

- Non recevable à ce niveau d'exposition
- Anomalies différentes, chronologie différente...

Discussion (5/5)

★ 3. Aptitude à la reprise (fin)

- Inaptitude \Rightarrow risque +++ de reclassement / déclassement, voire de licenciement
- Conflit éthique
 - Souhait du salarié de conserver son poste
 - Information +++
 - Décision partagée
- En pratique, pas de cause flagrante d'inaptitude dans cette observation
 - Eviction totale illusoire, compte tenu du caractère ubiquitaire du benzène

Conclusions

- ★ Décisions d'aptitude factuelles +++
 - Inaptitudes « de précaution » difficilement soutenables
 - Contestées par les salarié(e)s
 - Situations d'inaptitude définitive d'ordre purement toxicologique rares en pratique
 - Asthme professionnel
- ★ Documenter les expositions
 - Biométrie +++
- ★ S'entourer d'avis : CPP, CAPTV...

Surveillance médicale

- ☀ Instruction technique de 1987
 - Non abrogée mais remplacée par décret CMR
- ☀ SMR, examens selon évaluation de l'exposition, ancienneté, etc
- ☀ Propositions équipe Cochin (*AMPE* 2009)
 - Dépôts pétroliers, citernistes et stations-services : expositions $<$ ou \ll $1/10$ VLEP-8 h et/ou de la VLB
 - NFP (anomalies tardives +++): pas justifiée
 - Personnel embauché avant 2000
 - NFP / 2 ans