

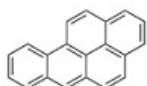
Benzo[a]pyrène

Fiche toxicologique n°144

Généralités

Edition _____ 2007


Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C ₂₀ H ₁₂	Nom	Benzo[a]pyrène
	Numéro CAS	50-32-8
	Numéro CE	200-028-5
	Numéro index	601-032-00-3
	Synonymes	B[a]P, Benzo[def]chrysène

Etiquette



BENZO[A]PYRÈNE

Danger

- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H340 - Peut induire des anomalies génétiques
- H350 - Peut provoquer le cancer
- H360FD - Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au développement.
- H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
200-028-5

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

Caractéristiques

Utilisations

Le benzo[a]pyrène (B[a]P) n'est pas utilisé en tant que tel dans l'industrie, si ce n'est pour la fabrication de produits étalons. Certains laboratoires (analyses, toxicologie) l'utilisent en très faibles quantités.

Sources d'exposition

[1 à 8]

Le B[a]P est l'un des plus connus des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). De tels hydrocarbures se rencontrent dans les produits complexes formés lors de la combustion incomplète ou de la pyrolyse de matériaux organiques.

Ainsi, ils sont présents dans les suies et fumées de toutes origines, dans les gaz d'échappement des moteurs à explosion, dans la fumée de cigarette, etc.

On les trouve, à des concentrations très diverses et par ordre décroissant, dans les composés suivants :

- le goudron de houille et ses dérivés (huiles anthracéniques et brai) ;
- les huiles de schiste ;
- les huiles minérales (voir § « Recommandations »), les extraits aromatiques et les paraffines brutes tirés du pétrole ;
- certains bitumes ;
- le noir de carbone.

Certains procédés sont susceptibles de donner lieu à la formation d'aérosols contenant des HAP, notamment dans les industries et lors des opérations suivantes :

- les cokeries ;
- la fabrication et l'utilisation des électrodes (industrie de l'aluminium) ;
- les fonderies de fonte et d'acier ;
- la fabrication d'agglomérés de charbon ;
- l'épandage routier ;
- les opérations d'usinage, de trempe ;
- le nettoyage des fours et tuyauteries.

Propriétés physiques

[6 à 8]

À température ambiante ordinaire, le B[a]P se présente sous forme de cristaux jaunes inodores. Il est très peu soluble dans l'eau mais soluble dans de nombreux solvants organiques (aromatiques, chlorés...).

Nom Substance	Détails	
Benzo[a]pyrène	N° CAS	50-32-8
	Etat Physique	Solide
	Masse molaire	252,32
	Point de fusion	175 °C
	Point d'ébullition	475 °C
	Densité	1,351

Propriétés chimiques

[8]

Le B[a]P est une substance stable jusqu'à des températures très élevées. En solution, il s'oxyde sous l'influence de la lumière, de l'air et de la chaleur.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

La fixation d'une dose tolérable pour un cancérigène aussi puissant est très délicate, d'autant que le benzo[a] pyrène est associé soit à des composés voisins parfois aussi redoutables (HAP), soit à des composés d'autres familles pouvant agir comme co-cancérigènes. L'objectif en matière de prévention ne peut être que de limiter l'exposition à un niveau aussi bas que possible.

Néanmoins, le contrôle de la teneur en benzo[a]pyrène, choisi comme traceur dans les atmosphères des locaux de travail, est un moyen d'apprécier le risque.

En France, la CNAM recommande comme objectif provisoire de maintenir la teneur en B[a]P à une valeur inférieure à 150 ng/m³ [36].

Par ailleurs, le ministère du Travail préconise une mesure plus globale des HAP particuliers sous la forme de la « fraction soluble dans le benzène » (ou le cyclohexane) des polluants atmosphériques : la valeur limite de moyenne d'exposition (VME) a été fixée à 0,2 mg/m³ ; elle n'est applicable en pratique qu'aux vapeurs et aérosols de brais de houille (voir FT n° 91).

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement du benzo[a]pyrène et des autres hydrocarbures aromatiques polycycliques sur un filtre (en fibre de verre ou de quartz, ou en PTFE) ou sur un filtre membrane.
- Extraction à l'appareil de Soxhlet ou par ultrasons, à l'aide d'un solvant approprié à la matrice de l'échantillon et à la technique choisie pour l'analyse (dichlorométhane, cyclohexane, toluène, sulfure de carbone, acétonitrile...).
- Concentration et purification sur colonne de silice ou de résine XAD-2 (éluions successives par différents solvants).
- Séparation et dosage par :

- chromatographie liquide haute performance, détection par UV et/ou fluorescence (les longueurs d'onde d'excitation et d'émission pouvant alors être choisies spécifiquement pour le benzo(a)pyrène) [11 à 15]
- chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme [15 à 17].

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[6]

Le B[a]P est absorbé par voie orale, pulmonaire ou cutanée. Il est distribué largement dans l'organisme et métabolisé en de nombreux métabolites. L'excrétion est majoritairement par voie digestive et plus faiblement rénale.

Chez l'animal

Le B[a]P est absorbé par voie orale, pulmonaire ou cutanée. Après absorption, il est rapidement et largement distribué.

Il apparaît dans les canaux lymphatiques thoraciques 3 à 4 heures après administration intragastrique. L'absorption du B[a]P sur la muqueuse intestinale semble précéder une diffusion passive à travers la paroi.

L'absorption à travers l'épithélium pulmonaire est rapide. Immédiatement après inhalation d'un aérosol de ³H]-B[a]P (rat, 500 µg/l, 1 h, diamètre aérodynamique moyen 1-2 µm), des quantités significatives de molécules radiomarquées sont retrouvées dans le tractus respiratoire supérieur, les ganglions lymphatiques thoraciques, les reins et le foie ; les concentrations dans le cerveau, les testicules et la rate sont plus faibles. La clairance pulmonaire est biphasique avec des demi-vies de 2 h et 25-56 h ; cette dernière est probablement due à la métabolisation du B[a]P et à la fixation des métabolites aux macromolécules. La majeure partie de la radioactivité est éliminée du foie et des reins en 24 h, mais elle reste constante dans le cerveau, la rate et les testicules. Le pic d'accumulation dans les intestins atteint son maximum entre 3 et 6 h après l'exposition et diminue rapidement [19].

La pénétration cutanée, *in vitro*, est de 10 % de la dose appliquée chez la souris, 1 à 3 % chez l'homme, le lapin, le rat et 0,1 % chez le cobaye ; elle augmente si le B[a]P est en solution dans l'acétone (95 % chez le rat, 43 % chez l'homme après 48 h) [20]. *In vivo*, l'absorption cutanée dans l'acétone est de 51 % chez le singe rhésus et 35-48 % chez le rat. Le B[a]P est métabolisé au niveau cutané. Après absorption cutanée de [¹⁴C]-B[a]P, on observe chez la souris une baisse biphasique de la radioactivité sanguine avec des demi-vies de 40 h et 104 h, toute la radioactivité étant éliminée dans les fèces en 16 jours.

Le B[a]P est stocké dans les tissus adipeux et mammaires.

Métabolisme

Le B[a]P est transformé en une vingtaine de métabolites oxydés et en un grand nombre de composés conjugués. L'oxydation initiale est effectuée par une monooxygénase à cytochrome P450 (CYP). Cette enzyme microsomiale est présente dans tous les tissus des mammifères, y compris la peau avec, chez l'animal, le taux le plus élevé dans le foie [21]. L'époxyde hydrolase, contenue dans la fraction microsomiale de nombreux organes et tissus (foie, testicules, ovaires, poumons, reins, peau, intestins, rate, thymus, cerveau et cœur) [22] hydrolyse les époxydes formés en dihydrodiols, qui sont oxydés à leur tour par une monooxygénase à cytochrome P450 en dihydrodiol-époxydes.

Chez le rat et la souris, les enzymes d'oxydation appartiennent à la famille des enzymes CYP1A1. Les enzymes humaines à cytochrome P450 diffèrent de celles des rongeurs : dans le foie et les poumons, l'oxydation initiale est catalysée par CYP1A1 puis, l'oxydation ultérieure est effectuée par CYP3A4 [22, 23]. Cependant, les métabolites formés, *in vitro*, dans les cellules ou les explants tissulaires humains sont identiques à ceux formés chez l'animal [6]. Ces enzymes sont inductibles par les HAP.

Le BP-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde, métabolite le plus réactif, se fixe de façon covalente aux macromolécules (désoxyguanosine de l'ADN, acides diamines de l'hémoglobine ou de l'albumine) pour former des adduits. La quantité d'adduits formés *in vitro* est la plus élevée chez l'homme puis, par ordre décroissant, le hamster, le rat et la souris [23]. Chez le rat, après administration intrapéritonéale, la quantité la plus importante d'adduits à l'ADN se trouve dans les poumons ; elle est en corrélation avec la quantité d'adduits dans les leucocytes. Les adduits à l'ADN sont encore détectables 56 jours après la fin de l'exposition [24]. Ils sont identiques chez l'homme et chez l'animal. Chez l'homme, ils varient en quantité d'un individu à l'autre en fonction de la nourriture, des habitudes tabagiques et de la différence d'inductibilité enzymatique due au polymorphisme génétique.

Élimination

Le système hépatobiliaire et le tractus gastro-intestinal sont les voies principales d'élimination du B[a]P et de ses métabolites, quelle que soit la voie d'exposition. La forte excrétion fécale (70-75 % d'une dose sous-cutanée chez la souris) suggère l'existence d'un cycle entérohépatique.

L'excrétion urinaire est une voie mineure. Chez le rat et la souris (4-12 % d'une dose sc), le maximum d'élimination se situe entre 24 et 48 h, la majeure partie de la dose urinaire totale étant excrétée en 72 h. Elle contient des métabolites du B[a]P conjugués sous forme de glucuronides, de sulfates et d'acides mercapturiques (> 80 % de la dose excrétée), des composés phénoliques et des esters, éthers et conjugués avec des sucres neutres (13-18 % de la dose excrétée) [25].

Il n'y a pas d'élimination dans l'air expiré.

Surveillance biologique de l'exposition

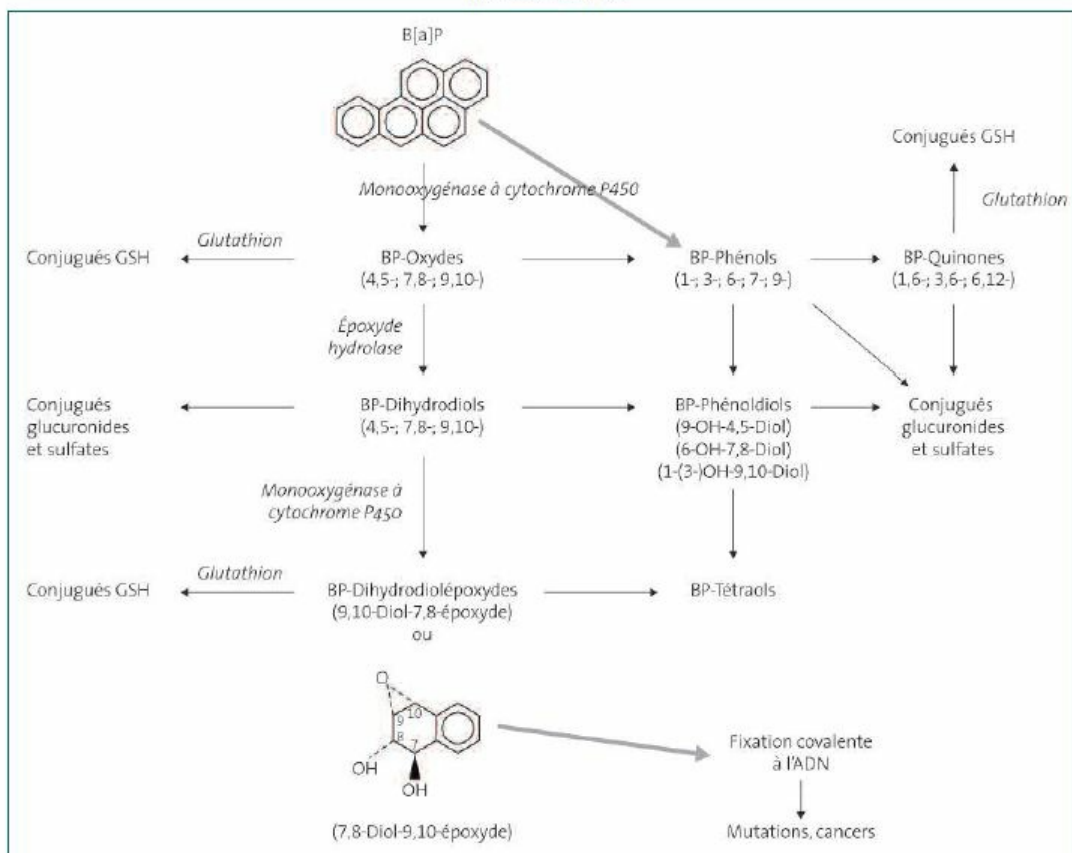
Le 3-hydroxybenzo[a]pyrène urinaire, métabolite du B[a]P, est représentatif des HAP cancérigènes comme le B[a]P ou le dibenzo[a,h]anthracène. Un protocole de dosage du 3-hydroxybenzo[a]pyrène urinaire (3-OHBP) a été mis au point et validé par l'INRS.

Le dosage du 3-OHBP se fait sur les urines de début de poste en début de semaine de travail, pour mesurer le niveau de base après 48 h de non-exposition.

Compte tenu du décalage moyen de 16 h entre la fin d'exposition et le maximum d'excrétion du 3-OHBP, il faut prélever en début de poste du deuxième jour pour connaître l'exposition de la veille. Correspondant à une exposition journalière en B[a]P atmosphérique de 150 ng/m³ (recommandation CNAM), l'INRS propose une valeur seuil de 0,35 nmol/mol de créatinine (0,83 ng/g de créatinine) en début de poste au 2^e jour. La valeur seuil proposée pour le début de poste du 5^e jour, 0,40 nmol/mol de créatinine (0,95 ng/g de créatinine), tient compte d'une accumulation éventuelle au cours de la semaine [18].

Schéma métabolique

Métabolisme du B[a]P



Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

Les effets aigus ont été peu étudiés et sont discrets. Il est légèrement irritant pour la peau.

Le B[a]P est peu toxique par voie orale (vo) ; administré dans la nourriture (0,1 %), il provoque, chez le rat ou la souris, un retard de croissance [26]. Les seules DL50 disponibles sont 250 mg/kg par voie intrapéritonéale (ip) chez la souris et 50 mg/kg par voie sous-cutanée chez le rat [6].

Une irritation légère est observée chez la souris dans les conditions du test de Draize. L'application de B[a]P (0,02 ml solution à 1 % dans l'acétone, 2 fois/j, 4 j) sur la zone interscapulaire induit une hyperplasie de l'épiderme chez la souris et, quelquefois, la destruction des glandes sébacées cutanées [26].

Le B[a]P, fixé sur des protéines cutanées du cobaye, peut induire, chez cet animal, une hypersensibilité cutanée retardée après sensibilisation préalable par application sur la peau ou injection dans le coussinet plantaire [27].

Toxicité subchronique, chronique

L'ingestion répétée provoque une atteinte de l'état général ainsi qu'une aplasie médullaire mortelle sur certaines souches animales.

Le B[a]P administré dans la nourriture (120 mg/kg/j) à différentes souches de souris pendant 6 mois induit, chez certaines, une perte de poids, une anémie aplasique, une pancytopenie et la mort en 4 semaines, et n'a aucun effet pour d'autres. La mort semble être due à une hypoplasie médullaire ayant pour conséquences des hémorragies et des infections. Les différences de sensibilité à l'effet toxique du B[a]P seraient dues au polymorphisme génétique au niveau du locus « Ah » qui détermine l'inductibilité de l'enzyme d'oxydation [6].

Le B[a]P peut initier et/ou promouvoir le processus athérogène dans les espèces aviaires et chez la souris Ah-sensible. L'initiation impliquerait une mutation des cellules musculaires par formation d'adduits avec l'ADN, alors que la promotion impliquerait un effet sur la prolifération cellulaire par augmentation de la transcription des gènes responsables de la croissance cellulaire après fixation sur des récepteurs spécifiques, et par interaction avec la protéine kinase C et son inactivation [22].

Effets génotoxiques

[6]

Le B[a]P est génotoxique dans des tests in vitro et in vivo.

Le B[a]P est métabolisé en réactifs électrophiles capables de se fixer de façon covalente à l'ADN. Il a été utilisé comme témoin positif dans de nombreux tests *in vitro* : réparation de l'ADN bactérien et induction de bactériophages, mutations dans les bactéries, *Drosophila melanogaster* et les cellules de mammifère en culture. Dans ces dernières, il se fixe à l'ADN et provoque sa réparation, augmente le taux d'échanges entre chromatides sœurs, d'aberrations chromosomiques et de transformation cellulaire.

In vivo, il se fixe à l'ADN et augmente le taux des échanges entre chromatides sœurs (moelle osseuse du hamster chinois et foie du hamster syrien [28]), des aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse du rat [29] et des anomalies spermatiques [6]. Il entraîne des réponses positives dans le test du dominant létal et le spot test [30] chez la souris, et des réponses négatives dans le test du locus spécifique, ce qui pourrait indiquer une induction de fractures chromosomiques dans les cellules méiotiques et post-méiotiques mais pas de mutation des cellules souches (spermatogonies) [31].

Effets cancérogènes

[6]

Le B[a]P est un cancérogène local et systémique pour de nombreuses espèces animales par voie inhalatoire, orale, cutanée et intratrachéale, par injection et par exposition transplacentaire. Il a été classé cancérogène catégorie 2 au niveau de l'Union européenne ; le CIRC l'a réévalué et introduit récemment dans le groupe 1 des agents cancérogènes pour l'homme.

Par inhalation, une exposition sur toute la durée de vie induit, chez le hamster, une augmentation fonction de la dose du taux de polypes, de papillomes et de carcinomes à cellules squameuses dans le tractus respiratoire supérieur (nez, larynx et trachée) et dans le tractus gastro-intestinal supérieur (pharynx, œsophage et pré-estomac).

Par voie orale, il induit des tumeurs de l'œsophage, du pré-estomac et de l'estomac chez la souris, le rat, et le hamster. Des adénomes pulmonaires et des leucémies apparaissent chez la souris (250 ppm dans la nourriture pendant 140 j) et des tumeurs mammaires chez le rat (100 mg, une instillation intragastrique). Des papillomes sont observés après une seule dose orale ; cependant, plusieurs expositions sont nécessaires pour produire des carcinomes [32].

Par instillation intratrachéale, il induit des tumeurs pulmonaires chez le rat, la souris [34] et le singe et des tumeurs bronchiques chez le hamster. L'incidence des tumeurs pulmonaires est augmentée par coexposition avec des particules (oxyde de fer ou de plomb) ou certains gaz (dioxyde de soufre). Les résultats sont équivoques par inhalation chez la souris et le hamster [33].

Par application cutanée, il induit des tumeurs locales (papillomes et carcinomes) chez le rat, le lapin et la souris. Chez la souris, la dose minimale efficace est différente selon la souche (0,38 µg à plus de 94 µg par application). Les résultats sont moins nets chez le hamster et le cobaye.

Par injection sous-cutanée, il produit des sarcomes locaux chez la souris, le rat, le hamster, le cobaye et le singe. Chez le souriceau nouveau-né, traité pendant les premiers jours de la vie, apparaissent des hépatomes et/ou des adénomes pulmonaires.

Par voie transplacentaire, il induit des tumeurs pulmonaires et hépatiques chez la souris Ha/ICR, des tumeurs hépatiques chez les souris A et C57b1, et chez le lapin. L'application de B[a]P sur la peau de la souris gestante pendant quatre générations induit la sensibilisation des petits aux effets cancérogènes du B[a]P (augmentation du taux d'apparition des papillomes et des carcinomes après application cutanée) [6].

Le B[a]P agit comme initiateur et comme promoteur ; une exposition continue ne serait pas nécessaire pour que les cellules initiées deviennent des tumeurs, cependant, la présence de B[a]P est nécessaire pour la progression vers le néoplasme [32]. Le cancérogène ultime serait le métabolite (+)-anti-benzopyrène-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde qui forme des adduits avec l'ADN [22].

Effets sur la reproduction

Le B[a]P entraîne des atteintes des organes de la reproduction chez les femelles et les mâles. Il traverse la barrière placentaire chez l'animal et est embryo- et fœtotoxique. L'union européenne a classé le B[a]P toxique pour la reproduction, catégorie 2 (fertilité et développement)

Fertilité

Chez la souris femelle (10 mg/kg/j, vo), il induit une diminution du poids des gonades. Chez le mâle, il induit des modifications morphologiques du sperme à partir de 100 mg/kg, 5 injections ip [34]. Chez les petits exposés *in utero*, il ne modifie pas le poids corporel mais provoque une réduction de la fertilité (absence ou diminution du nombre d'ovocytes chez les femelles) ; à 40 mg/kg/j, on observe une stérilité complète des petits des 2 sexes [6].

Développement

Le B[a]P traverse la barrière placentaire du rat et de la souris et provoque embryo- et fœtaléthalité.

Il est létal pour tous les fœtus du rat à une dose sc de 5 mg/j [26]. Chez la souris l'inductibilité du gène (Ah) codant pour l'aryl hydrocarbone hydroxylase joue un rôle particulièrement important dans la fœtotoxicité. L'administration intrapéritonéale de doses de 50 à 300 mg/kg aux jours 7, 10 ou 12 de gestation chez des souris (Ah-) (génotype non inductible) provoque 4 fois moins de résorptions, de morts *in utero* ou de malformations que chez des souris (Ah+). Par ailleurs, l'injection à des souris (Ah-) des mêmes doses aux jours 7 ou 10 de gestation induit des résultats variables selon le génotype du fœtus : ceux (Ah-) ont un taux de mortalité, de résorption et de malformations (dont pied-bot, hémangiome et fentes palatines) moindre que ceux (Ah+) [35].

L'administration de 100-150 mg/kg ip pendant la gestation moyenne ou tardive chez la souris C3H/Anf induit une suppression marquée et persistante du système immunitaire des petits [6].

Toxicité sur l'Homme

Il existe peu de données concernant des expositions au B[a]P seul. En effet, il n'est pas utilisé à l'état pur dans l'industrie. On le retrouve essentiellement dans des mélanges complexes à côté d'autres HAP. On ne dispose pas de donnée sur d'éventuels effets sur la fonction de reproduction.

Toxicité aiguë

[9, 10]

Aucune donnée concernant l'exposition aiguë d'origine professionnelle n'est disponible dans la littérature. Il a seulement été décrit des altérations cutanées au décours d'une série d'applications quotidiennes d'une solution à 1 % de B[a]P, à des fins thérapeutiques, sur la peau de sujets souffrant de diverses dermatoses. Ces manifestations cutanées à type d'érythème, de pigmentation, de desquamation, d'infiltration et même d'hyperkératoses verruqueuses, avaient totalement régressé 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Effets cancérogènes

[6, 9, 10]

Le CIRC a récemment réévalué les cancers provoqués par les HAP (dont le B[a]P) ; ceci a permis de préciser les secteurs professionnels concernés ainsi que les sites de tumeurs. Les cancers du poumon sont observés en plus grand nombre chez les salariés de cokeries, de la gaséification du charbon, de la production d'électrodes, de la production d'aluminium, les ramoneurs, ainsi que chez ceux exposés à la créosote ou effectuant des revêtements routiers et des couvertures de toits avec du brai de houille. Les tumeurs de la peau et du scrotum s'observent dans les secteurs de la distillation de la houille, en cas d'exposition à la créosote et chez les ramoneurs. Des tumeurs de la vessie et des reins ont été décrites chez les couvreurs de toiture avec du brai de houille ainsi que chez les sujets exposés à la créosote et dans la production d'aluminium (il faut rappeler que le procédé Soderberg induit la formation de taux très importants de B[a]P).

Des résultats plus inconstants sont obtenus pour les cancers pharyngés ou du larynx, les tumeurs de l'estomac, du pancréas et de la prostate.

La présence de B[a]P dans la fumée de tabac est certainement une des causes de son action cancérigène et ajoute un risque supplémentaire pour le fumeur exposé professionnellement.

Bien que le rôle exact du B[a]P dans la genèse de tels cancers ne soit pas encore clairement élucidé, il est classé dans les substances assimilées à des cancérigènes pour l'homme dans la réglementation européenne (cancérigène catégorie 2). Le CIRC l'a récemment classé dans le groupe 1 (cf. IARC Monographs, vol. 92 cité en réf. [6]).

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2007

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 16 et 16 bis.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 36.

Surveillance médicale post-professionnelle

- Article D. 461-25 du Code de la sécurité sociale.
- Arrêté du 28 février 1995 (JO du 22 mars 1995) fixant le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen : annexe 1.

Surveillance médicale renforcée

- Article R. 4624-18 du Code du travail (modifié par les décrets n° 2012-135 du 30 janvier 2012 et n° 2014-798 du 11 juillet 2014).

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **Substance** Benzo[a]pyrène et certaines substances complexes dérivées du charbon ou du pétrole :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de la XXXX, harmonisés selon les deux systèmes (règlement CLP et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

- Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317
- Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 1B ; H340
- Cancérogénicité, catégorie 1B ; H350
- Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B ; H360FD
- Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 ; H400
- Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 ; H410

La classification comme cancérogène catégorie 1B s'applique aux substances complexes dérivées du charbon contenant au moins 0,005 % en poids de B[a]P et aux substances complexes dérivées du pétrole contenant au moins 3 % d'extrait par le diméthylsulfoxyde mesuré selon la méthode IP 346 (cf. avant-propos à l'annexe 1 des substances dangereuses).

- selon la directive 67/548/CE
 - Cancérogène cat. 2, R 45 Mutagène cat. 2, R 46
 - Toxique pour la reproduction cat. 2, R 60-61
 - Sensibilisant, R 43
 - Dangereux pour l'environnement, R 50-53

b) des **mélanges** (préparations) contenant du benzo[a]pyrène :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer

Interdiction / Limitations d'emploi

- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 28 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées cancérogènes 1B ; point 29 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées mutagènes 1B ; point 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées reprotoxiques 1B ;).

Protection de la population

- Article L. 5132.2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73, R. 1342-1 à R. 1342-12 du Code de la santé publique :
 - détention dans des conditions déterminées (art. R. 5132-66) ;
 - étiquetage (cf. § Classification et étiquetage) ;
 - cession réglementée (art. R. 5132-58 et R. 5132-59).

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) : Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE. Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Le B[a]P est un cancérogène puissant et sa présence est associée à celle d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dangereux, parfois aussi redoutables. Toutes dispositions doivent être prises pour réduire au niveau le plus bas possible l'exposition. Des mesures rigoureuses de prévention s'imposent lors de travaux pouvant exposer le personnel à ces produits.

Au point de vue technique

Stockage

Manipulation

- Lorsqu'un risque d'exposition au B[a]P et, d'une manière générale, aux HAP est possible, instruire le personnel des risques présentés par ces produits, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Contrôler la teneur en B[a]P des produits industriels susceptibles de contenir des HAP. En effet, le B[a]P est, pour de nombreux auteurs, un des corps dont le dosage permet de situer le pouvoir cancérogène des produits renfermant des polyaromatiques.
- Lorsque cela est techniquement possible, utiliser de préférence des produits moins nocifs, exempts ou moins riches en HAP. Les huiles minérales, notamment, peuvent contenir des polyaromatiques à des concentrations très variables, les teneurs les plus fortes se rencontrant dans les distillats et dans les huiles régénérées, les moins fortes dans les huiles raffinées de façon « sévère ».
- Surveiller la teneur en B[a]P des produits en cours d'utilisation, en particulier celle des huiles de trempes dont l'enrichissement en polyaromatiques peut être très important.
- Les sources d'exposition extrêmement variables d'une industrie à l'autre rendent difficile l'application de mesures techniques de prévention définies à l'avance. Néanmoins, toutes dispositions seront prises pour éviter les contacts répétés avec les produits riches en HAP et pour empêcher la pollution des lieux de travail.

- Éviter au maximum l'émission de poussières et aérosols contenant des HAP. Lorsque la chose est impossible, prévoir une aspiration le plus près possible de la source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux.
- Contrôler fréquemment la teneur en HAP de l'atmosphère. Analyser également les poussières déposées sur les parois.
- Éviter le contact des produits avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants et des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : nettoyer et renouveler fréquemment les vêtements de travail, passer à la douche et changer de tenue après le travail, s'essuyer les mains avec des chiffons propres et les laver avant les repas et avant d'aller aux toilettes... On veillera particulièrement à éviter toute souillure des sous-vêtements (proscrire les chiffons sales dans les poches).
- Ne pas fumer, boire ou manger pendant le travail (et sur les lieux de travail).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel des produits contenant des HAP.
- En cas de déversement accidentel, recueillir les déchets dans des récipients étanches, spécialement prévus à cet effet.
- Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation (traitement dans un centre spécialisé).

Au point de vue médical

- Éviter l'exposition à des produits contenant des HAP (notamment du B[a]P), des sujets qui présentent des dermatoses, des atteintes bronchiques ou vésicales chroniques. Au cours des examens d'embauche et systématiques, les effets sur ces organes seront particulièrement recherchés.
- Informer les travailleurs des risques liés à ces produits ainsi que de l'effet additif du tabac. Il est important de conseiller une surveillance, même après l'arrêt de l'exposition du fait de la survenue retardée de certains cancers. Les expositions peuvent être évaluées par un dosage du 3-hydroxybenzo[a]pyrène (voir § « Métabolisme ») ; trois prélèvements sont donc recommandés :
 - en début de poste après 48 h sans exposition, pour évaluer la concentration résiduelle et le bruit de fond ;
 - en début de poste du 2^e jour, pour évaluer l'exposition de la journée précédente ;
 - en début de poste du 5^e jour, pour évaluer l'exposition de la semaine.
- Les projections du produit pur ou les brûlures souillées d'HAP doivent être rapidement décontaminées. Il est souhaitable de consulter un médecin pour traitement éventuel et enregistrement de l'accident.

Bibliographie

- 1 | Lafontaine M, Limasset JC et al. - Huiles minérales et cancers cutanés. Nancy : INRS ; coll. Notes scientifiques et techniques ; 1978 ; NS 17.
- 2 | Encyclopédie de médecine, d'hygiène et de sécurité du travail. Genève, BIT ; 1973:424-427, 786-788, 810-811, 1570-1571.
- 3 | Fabre R, Truhaut R - Précis de toxicologie. Paris : Société d'Édition d'enseignement supérieur ; 1961:169-172 et 409.
- 4 | Konstantinov UG, Simakhina PG, Gotlib EV, Kuz'minykh AI - Risques de cancer dans les ateliers d'électrolyse d'aluminium. Professional'nyjRak ; 1974 : 87-91 (Trad. INRS : 539-77).
- 5 | Trompéo G, Braia M, Monzani C, Poli G - Recherches préliminaires sur la pollution par les hydrocarbures polycycliques aromatiques de l'air des locaux de travail. Arch. Mal. Prof. ; 1970 ; 31, 1-2 ; 52-54.
- 6 | IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man : Polycyclic aromatic hydrocarbons. Lyon : IARC ; vol. 3 : 91-136 (1973), vol. 32 : 211-224 (1983), vol.92 (à paraître).
- 7 | The condensed chemical dictionary. New York : Van Nostrand Reinhold company ; 1977 : 99.
- 8 | Status assessment of toxic chemicals. 12. Polynuclear aromatic compounds. Cincinnati : Environmental protection agency ; sept. 1977.
- 9 | Galeau P, Demonchy A, Guenzi C - Actualités sur la pathologie liée à l'exposition aux goudrons de houille et dérivés. Arch. Mal. Prof. ; 1990 ; 51, 5 : 353-355.
- 10 | Lauwerys R - Hydrocarbures polycycliques. In : Lauwerys R (éd) - Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, 3^e éd. Paris : Masson ; 1992 : 633-635.
- 11 | Base de données Métropol. Métrologie des polluants. Fiche 011 (Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)) ; 2005. Paris ; INRS (www.inrs.fr).
- 12 | NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th ed. Cincinnati, Ohio ; 1994. Méthode 5506-Polynuclear Aromatic Hydrocarbons by HPLC (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 13 | BIA 6272, BIA-Arbeitsmappe, Messung von Gefahrstoffen, Erich Schmidt Verlag ; 2000.
- 14 | MTA/MA-039/A00. Metodos de Toma de muestra y Analisis (MTA). Methods of sampling and analysis. Determination of polynuclear aromatic hydrocarbons in air. Filter and sorbent tube collection method/High performance liquid chromatography (www.mtas.es/insht).
- 15 | Norme NF X 43-294. Air des lieux de travail. Échantillonnage et analyse des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Paris La Défense : AFNOR ; juin 1995.
- 16 | NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th ed., Cincinnati, Ohio ; 1994. Méthode 5515-Polynuclear aromatic hydrocarbons by GC (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 17 | DFG, Analyses of Hazardous Substances in Air, Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) (particle-bound), Wiley-VCH ; vol. 1 ; 1991.
- 18 | Base de données Biotox. Paris : INRS (www.inrs.fr/biotox).
- 19 | Mitchell CE - Distribution and retention of benzo(a)pyrene in rats after inhalation. Toxicology Letters ; 1982 ; 11 : 35-42.
- 20 | Moody R, Nadeau B, Chu I - In vivo and in vitro dermal absorption of benzo[a]pyrene in rat, guinea pig, human and tissue-cultured skin. Journal of Dermatology Science ; 1995 ; 9(1) : 48-58.
- 21 | Brookes P - Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. Mutation Research ; 1977 ; 39 : 257-284.
- 22 | Amdur MO, Doull J, Klaassen CD-Casarett and Doull's Toxicology, 5^e éd. New York ; McGraw-Hill ; 1996.
- 23 | Dybing E, Huitfeldt HS - Species differences in carcinogen metabolism and interspecies extrapolation. In : Vainio H et al. (éds). Mechanisms of carcinogenesis in risk identification. Lyon : IARC ; 1992 : 501-522.

- 24 | Qu SX, Stacey NH - Formation and persistence of DNA adducts in different target tissues of rats after multiple administration of benzo[a] pyrene. *Carcinogenesis* ; 1996 ; 17(1) : 53-59.
- 25 | Yang Yet al. - Characterisation of neutral metabolites of benzo(a)pyrene in urine from germfree rats. *Carcinogenesis* ; 1994 ; 15(4) : 681-689.
- 26 | Benzo[a]pyrene. Base de données Cheminfo. Hamilton : Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail ; 1997.
- 27 | Lewis FA, Heise ER, Tulis JJ - Delayed hypersensitivity to hapten-skin pro-teïn conjugates in guinea pigs sensitized to benzo(a)pyrene. *Int. Arch. of Allergy and Applied Immunology* ; 1978 ; 57 : 535-541.
- 28 | Tucker JD et al. - Sister-chromatid exchange : second report of the Gene- Tox program. *Mutation Research* ; 1993 ; 297:101-180.
- 29 | Kawachi T et al. - Cooperative programme on short-term assays for car-cinogenicity in Japan. Lyon : IARC ; 1980 ; coll. Technical Review, vol. 27 : 323-330.
- 30 | Styles JA, Penmann MG - The mouse spot test. Evaluation of its perfor-mance in identifying chemical mutagens and carcinogens. *Mutation Research*, 1985 ;154:183-204.
- 31 | Brusick et al. - Screening strategy for chemicals that are potential germ-cell mutagens in mammals. *Mutation Research* ; 1983 ; 114:117-177.
- 32 | Chen CW, Chu ML - Dose-response analysis of ingested benzo(a)pyrene (CAS n° 50-32-8). Washington : EPA, Office of research and development ; 1991 ; EPA/600/R-92/045 : 31 p.
- 33 | Aviado DM - Complex mixtures of tobacco smoke and the occupational environment. In : Clayton GD, Clayton FE (éds). *Pattys Industrial Hygiene and Toxicology*, 4e éd. New York : John Wiley and sons ; 1993 ; vol. II, part A : 107-148.
- 34 | Wyrpbeck AJ et al.-An evaluation of the mouse sperm morphology test and other sperm tests in non human mammals. *Mutation Research*, 1983 ;115 :1-72.
- 35 | Shum S, Jensen NM, Nebert DW-The Murine Ah locus : In utero toxicity and teratogenesis associated with genetic differences in benzo[a]pyrene metabolism. *Teratolog.* 1979 ; 20:365-376.
- 36 | Recommandations CNAM R 235, R 245, R 258 et R 278. INRS.

Auteurs

N. Bonnard, M.-T. Brondeau, T. Clavel, M. Falcy, D. Jargot, M. Lafontaine, M. Reynier, O. Schneider.