

## BENZÈNE

Avis Sci Com 21-2006: Utilisation de la norme en vigueur pour le benzène dans l'eau pour la fixation d'une limite d'action pour le benzène dans les boissons rafraîchissantes (dossier Sci Com 2006/18)



Figure 1.2.1. Structure du benzène;  
C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, CAS n° 71-43-2

### Occurrence & Formation

Le benzène est utilisé dans l'industrie chimique pour la synthèse d'une grande variété de produits chimiques, comme le styrène/éthylbenzène, le cumène/phénol, le cyclohexane, le nitrobenzène, le chlorobenzène, etc. Le benzène entre également dans la composition des supercarburants (pour augmenter l'indice d'octane) et se retrouve par conséquent dans les gaz d'échappement des voitures. Le benzène était, dans le passé, très utilisé comme solvant (colles, vernis, laques, ...), ce qui est aujourd'hui très réglementé, vu le potentiel cancérigène du benzène.

L'exposition la plus commune au benzène a lieu par inhalation dans le contexte professionnel ou dans l'environnement. L'exposition par voie orale (e.a. par l'eau de boisson ou les aliments) peut également se produire, mais l'inhalation constitue généralement une voie d'exposition plus importante que l'exposition orale.

Quelques teneurs rapportées (WHO, 2003):

- L'air (suite aux incendies de forêt, aux pollutions par les hydrocarbures, aux émissions du trafic, etc.) : 5 à 112 µg/m<sup>3</sup>
- Fumée de cigarettes : 0,01 – 0,5 mg/cigarette
- Eau (effluents industriels) : 0,03-3 µg/l
- Aliments (benzène présent naturellement, migration depuis l'emballage, contamination par l'environnement) : œufs (500-1900 µg/kg), rhum (120 µg/kg), viande de bœuf irradiée (19 µg/kg), viande de bœuf chauffée ou mise en conserve (2 µg/kg), et aussi détecté dans l'aiglefin, le fromage, le poivre de Cayenne, l'ananas et les groseilles noires.

Le FDA a analysé, dans le cadre d'une étude menée pendant 5 ans, la concentration en substances organiques volatiles dans les denrées alimentaires. Le benzène a été détecté dans presque tous les aliments, y compris dans les fruits et légumes, à des teneurs variant entre 1 et 190 µg/kg (Fleming-Jones & Smith, 2003).

Dans les années '90, il a été démontré que le benzène pouvait aussi se former *in situ* dans les boissons rafraîchissantes, par réaction de l'acide ascorbique avec le benzoate de sodium ou de potassium. Il s'agirait d'une réaction radicalaire influencée notamment par le pH, la température, les rayons UV et la présence de certains ions métalliques agissant en tant que catalyseur (notamment Cu<sup>2+</sup> et Fe<sup>3+</sup>). L'acide benzoïque (E210) et ses sels (benzoates, E211-E213) sont ajoutés à certains aliments et certaines boissons comme agents conservateurs pour empêcher la dégradation microbologique. L'acide benzoïque est un composé présent naturellement dans un certain nombre de variétés de fruits (myrtilles, canneberges, prunes,...). Idem pour l'acide ascorbique (vitamine C) (E300) qui est présent dans beaucoup d'aliments et est souvent ajouté aux aliments et aux boissons comme complément vitaminique. D'autres sources de contamination des boissons rafraîchissantes par le benzène ne doivent pas être exclues *a priori*, comme par exemple la présence de traces de benzène dans certains arômes (notamment comme impureté dans le solvant d'extraction). La synthèse de l'acide benzoïque qui peut avoir lieu par oxydation du toluène (matière première souvent contaminée par le benzène) pourrait éventuellement engendrer la production d'un acide benzoïque impur (WHO, 2009 ; BfR, 2006; FAVV, 2006; Health Canada, 2006).

Poucke *et al.* (2008) ont rapporté les résultats de 134 échantillons de boissons rafraîchissantes commerciales prélevés sur le marché par l'AFSCA. La majorité de ces échantillons (47%) contenaient des traces de benzène (< LOQ = 0,3 µg/l), 10 échantillons présentaient une teneur supérieure à la limite de l'UE de 1 µg/l pour l'eau potable et 1 échantillon contenait une concentration de 10,98 µg/l.

### Toxicité

Le benzène est facilement absorbé par toutes les voies d'exposition et est rapidement distribué dans tout le corps. Il est métabolisé dans plusieurs organes, y compris le foie et la moëlle osseuse,

et sa toxicité a été attribuée à ses métabolites. Les métabolites sont principalement excrétés via l'urine après des réactions de conjugaison. Le benzène est aussi expiré tel quel. Des différences significatives de capacités métaboliques ont été rapportées pour différentes espèces de rongeurs et aussi pour différentes souches d'une même espèce.

La toxicité aiguë du benzène est faible : la LD<sub>50</sub> orale pour les rats et les souris est de 1-10 g/kg pc et le 2,8u LC<sub>50</sub> est de 15-60 g/m<sup>3</sup> (WHO, 2003).

Chez l'homme, une exposition aiguë à de hautes concentrations de vapeurs de benzène peut provoquer une dépression du système nerveux central et inhaler du benzène à des concentrations de 65 mg/l pour quelques minutes peut être fatal. L'aspiration de benzène peut provoquer des oedèmes et des hémorragies pulmonaires.

Chez les animaux et chez l'homme, la moëlle osseuse et le système hématopoïétique sont les organes cibles après une exposition répétée au benzène.

*In vitro*, le benzène n'est pas mutagène dans les tests classiques sur bactéries, mais des résultats positifs ont été observés dans certains tests sur des cellules de mammifères en culture et dans des tests d'aberrations chromosomiques. Chez des travailleurs exposés à de hautes concentrations en benzène, des aberrations chromosomiques de structure et de nombre ont été détectées dans des cellules sanguines périphériques. Dans les études sur animaux, le benzène était mutagène sur cellules somatiques, alors que les résultats sur cellules germinales n'étaient pas concluants. Etant donné que le benzène peut atteindre les gonades et étant donné des preuves d'effet clastogène sur spermatogonies, le benzène doit être considéré comme un mutagène sur cellules germinales. Il est classé en Muta. Cat.2 ; R46 selon la Directive 67/548/CEE<sup>1</sup>.

Le benzène est un cancérigène humain (Carc. Cat. 1 ; R45). Plusieurs études sur des cohortes ont démontré une augmentation de l'incidence de leucémies myéloïdes aiguës et peut-être de leucémies lymphatiques chroniques chez des travailleurs exposés au benzène (WHO, 2003 ; CSTEE, 2003). Chez les rongeurs, le benzène a induit des néoplasmes à des sites multiples après exposition orale. Après exposition inhalatoire, des souris ont montré des néoplasmes lymphoïdes et des rats, des carcinomes à divers sites.

Des limitations dans les études épidémiologiques et dans les données sur des études humaines n'ont pas permis de conclure quant aux effets du benzène sur la fertilité et la reproduction. Dans des études récentes sur des travailleurs dans la pétrochimie, des diminutions du poids moyen à la naissance et des perturbations menstruelles ont été associées à des expositions au benzène.

Sur base des données disponibles, il n'est pas possible de déterminer un niveau d'exposition sûr (CSTEE, 2003).

Sur base d'études de cancérogénicité réalisées pendant deux ans sur des rats et des souris, une DJT de 0,36 µg/kg pc par jour (LOAEL le plus bas est de 25 mg/kg pc/j pour une exposition de 5 j/sem. chez la souris → LOAEL de 18 mg/kg pc/j pour une exposition de 7 j/sem., facteur d'insécurité de 5000 + facteur supplémentaire de 10 du fait d'une exposition au benzène par voies multiples) a été déterminée pour l'ingestion de benzène via les aliments et les boissons (Health Canada, 2006).

Le U.S. EPA (2003) a proposé une dose de référence pour l'exposition orale chronique de 4 µg/kg pc par jour sur base d'une modélisation BMD des résultats d'une étude épidémiologique dans le cadre de laquelle des personnes ont été exposées au benzène sur leur lieu de travail par inhalation. Le BMDL de 1,2 mg/kg pc par jour a été obtenu par une extrapolation 'route-to-route' des données relatives au nombre absolu de lymphocytes (ALC) tirées de l'étude. En ce qui concerne l'exposition chronique par inhalation, une dose de référence de 30 µg/m<sup>3</sup> a été obtenue. La limite d'exposition occupationnelle européenne est de 1 ppm (3,25 mg/m<sup>3</sup>) (CSTEE, 2003). Toutefois des différences significatives en termes d'absorption et de distribution tissulaire ont été observées pour les expositions par voie orale et par voie inhalatoire (Smith *et al*, 2010).

Smith *et al*. (2010) ont modélisé une BMDL<sub>10</sub> de 17,56 mg/kg pc par jour sur base des carcinomes des glandes de Zymbal chez le rat. Dans les études animales cet organe apparaît être le seul site commun aux tumeurs chez les rats et les souris, et dans les deux sexes. Bien que les glandes de

<sup>1</sup> Directive 2001/59/CE de la Commission du 6 août 2001 portant vingt-huitième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

Zymbal soient un organe spécifique des rongeurs, il y aurait des similitudes métaboliques avec la moelle osseuse humaine. (Pour le calcul d'une MOE la BMDL<sub>10</sub> a été multipliée par 5/7 étant donné que la BMDL<sub>10</sub> est dérivée d'une étude par gavage pendant 5 jours/semaine ; voir ci-dessous.)

### Estimation de l'exposition

L'exposition totale au benzène peut varier considérablement mais oscille généralement autour de 100 µg/personne par jour (CSTEE, 2003). L'exposition via l'air y contribuerait le plus (96 à 99%), tandis que l'exposition via l'eau de boisson et les aliments serait comparativement négligeable. (La formation de benzène dans les boissons rafraîchissantes n'a ici pas été prise en compte.)

Pour les non-fumeurs, l'ingestion journalière moyenne est estimée à 200-450 µg/jour. La contribution estimée de l'alimentation est de 180 µg/jour mais, vu le peu d'informations sur les teneurs en benzène dans les aliments, cette teneur doit seulement être considérée comme une valeur directrice. Pour les fumeurs, l'ingestion peut être plus élevée d'un facteur 2 à 6 (WHO, 2003). La grande variation dans les teneurs de benzène rapportées dans les denrées alimentaires, complique l'estimation de l'exposition. Exprimées par kg de poids corporel, entre autres des ingestions situées entre 0,02 et 4,2 µg/kg pc par jour (Health Canada, 2003) et entre 3 et 50 ng/kg pc par jour (0,2 – 3,1 µg/jour) (HEXPOC, 2005 cité par Smith *et al.*, 2010 et WHO, 2009) sont mentionnées.

### Caractérisation du risque

Les valeurs directrices qui correspondent à un risque résiduel de cancer sur toute la vie de 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-5</sup> et 10<sup>-6</sup> sont respectivement de 100, 10 et 1 µg/l (WHO, 2003).

Tableau 1.2.1. Valeurs MOE pour le benzène

BMDL <sub>10</sub> (mg/kg pc/jour)	Ingestion (µg/kg pc/jour)	MOE	Remarques	Réf.
17,56 x 5/7	0,008	2 x 10 <sup>6</sup>	Exposition par boissons	Smith <i>et al.</i> (2010)
	0,003	6 x 10 <sup>6</sup>	Exposition basse par l'alimentation	
	0,050	4 x 10 <sup>5</sup>	Exposition élevée par l'alimentation	
1,2	0,006-0,109	200.000 – 11.000	Exposition moyenne	Voir avis
	0,017-0,216	70.600 – 5.600	Exposition élevée	

### Directives / Limites

Arrêté royal du 14 janvier 2002 relatif à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine qui sont conditionnées ou qui sont utilisées dans les établissements alimentaires pour la fabrication et/ou la mise dans le commerce de denrées alimentaires : norme de 1 µg/kg pour le benzène dans l'eau.

(Les "National Primary Drinking Water Regulations" promulguées par l'EPA en 1987 fixent une valeur maximale de 5 µg/kg pour la contamination de l'eau potable par le benzène (ATSDR, 2001).)

### Mitigation

Le conseil international des associations de producteurs de boissons a publié un document d'aide concernant la réduction de benzène dans les boissons rafraîchissantes, mentionnant entre autres les facteurs suivants (ICBA, 2006) :

- Certains ingrédients, tels que les édulcorants (sucre, graine riche en fructose ou sirop de glucose) ou le polyphosphate (ou hexamétaphosphate) de sodium, peuvent réduire la formation de benzène.
- Les édulcorants ralentiraient la réaction (ce qui semble le plus perceptible dans les boissons de régime). Toutefois, plus la conservation est longue, plus le potentiel de formation de benzène est grand si les précurseurs sont présents.
- L'ajout de calcium disodium éthylène-diamine-tétra-acétate (EDTA) inhiberait la réaction, probablement en liant les ions métalliques, qui peuvent agir comme catalyseurs de la formation de benzène. Cet effet peut être moindre dans les produits qui contiennent du calcium ou d'autres minéraux (en particulier lorsque ceux-ci sont utilisés comme exhausteurs de goût), vu que ceux-ci sont susceptibles d'interférer.

Remarques
<p>La présence de benzène dans un si grand nombre d'aliments reflète le caractère omniprésent du benzène dans notre environnement industriel. Par exemple, la fumée qui est inhalée en moyenne via une cigarette contient environ 40 µg de benzène, et en conduisant une voiture ou en se promenant en ville on peut être exposé à 20 à 30 µg de benzène par heure. Le benzène est plus pertinent en tant que contaminant environnemental que comme contaminant lié aux processus de transformation.</p> <p>(*) SPF Santé Publique, projet RT n° 08/2 BENZENE, Benzène dans les denrées alimentaires : teneur en benzène des denrées alimentaires sur le marché belge + estimation de l'exposition + origine de benzène dans les denrées alimentaires + réduction.</p>
Références
<p>ATSDR (2001) Case studies in environmental medicine: Benzene toxicity. US Department of Health and Human Services: Agency for Toxic substances and disease Registry, Division of Toxicology and Environmental Medicine, USA. <a href="http://www.atsdr.cdc.gov/csem/benzene/standards_regulations.html">http://www.atsdr.cdc.gov/csem/benzene/standards_regulations.html</a></p> <p>BfR (2006) Indications of the possible formation of benzene from benzoic acid in foods. (Expert opinion No. 013/2006) <a href="http://www.bfr.bund.de/cm/245/indications_of_the_possible_formation_of_benzene_from_benzoic_acid_in_foods.pdf">http://www.bfr.bund.de/cm/245/indications_of_the_possible_formation_of_benzene_from_benzoic_acid_in_foods.pdf</a></p> <p>CSTEE (2003a) Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). Opinion on the results of the Risk Assessment of benzene - Human Health part (CAS N°: 71-43-2 EINECS N°: 200-753-7). Carried out in the framework of Council Regulation (EEC) 793/93 on the evaluation and control of the risks of existing substances. Adopted during the 40th plenary meeting of 12-13 November 2003. <a href="http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/documents/out207_en.pdf">http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/documents/out207_en.pdf</a></p> <p>CSTEE (2003b) Opinion on the results of the Risk Assessment of benzene - Environmental part (CAS N°: 71-43-2; EINECS N°: 200-753-7) carried out in the framework of Council Regulation (EEC) 793/93 on the evaluation and control of the risks of existing substances (Opinion expressed at the 36th plenary meeting, Brussels, 6 February 2003). <a href="http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/documents/out177_en.pdf">http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/documents/out177_en.pdf</a></p> <p>Fleming-Jones M.E. &amp; Smith R. (2003) Volatile Organic Compounds in Foods: A five year study. <i>Journal of Agriculture and Food Chemistry</i> 51, 8120-8127.</p> <p>Health Canada (2006) Health Risk assessment – Benzene in beverages. <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/benzene/benzene_hra-ers-eng.php">http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/benzene/benzene_hra-ers-eng.php</a></p> <p>IARC (1987) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1-42. Lyon, 1987:120-122 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl.7).</p> <p>ICBA, International Council of Beverages associations (2006) Guidance document to mitigate the potential for benzene formation in beverages. <a href="http://www.icba-net.org/linkdocs/ICBA-Benzene-Guidance.pdf">http://www.icba-net.org/linkdocs/ICBA-Benzene-Guidance.pdf</a></p> <p>Poucke C., Detavernier C., Van Boxlaer J., Vermeylen R. &amp; Van Peteghem C. (2008) Monitoring the benzene contents in soft drinks using headspace gas chromatography-mass spectrometry: A survey of the situation on the Belgian market <i>J. Agric. Food Chem.</i> 56, 4504–4510</p> <p>Smith B., Cadby P., DiNovi, M. &amp; Setzer W. (2010) Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. Example: Benzene (CAS No. 71-43-2). <i>Food and Chemical Toxicology</i> 48, S49-S56.</p> <p>U.S. EPA (2003) United States Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) - Benzene (CASRN 71-43-2). <a href="http://www.epa.gov/iris/subst/0276.htm">http://www.epa.gov/iris/subst/0276.htm</a></p> <p>WHO (2009) Joint FAO/WHO Food Standards Programme – Codex Committee on contaminants in food. Third session Rotterdam, The Netherlands, 23-27 March 2009. Discussion paper on benzene in soft drinks. <a href="ftp://ftp.fao.org/codex/cccf3/cf03_10e.pdf">ftp://ftp.fao.org/codex/cccf3/cf03_10e.pdf</a></p> <p>WHO (2003) Benzene in drinking-water; Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (WHO/SDE/WSH/03.04/24). <a href="http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/benzene.pdf">http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/benzene.pdf</a></p>