

## Régime général tableau 4

### Hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant

Tableaux équivalents : RA 19

Date de création : Loi du 01/01/1931 | Dernière mise à jour : Décret du 15/01/2009

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Hypoplasies et aplasies médullaires isolées ou associées (anémie ; leucopenie ; thrombopénie) acquises primitives non réversibles .	3 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	Opérations de production, transport et utilisation du benzène et autres produits renfermant du benzène, notamment : - production, extraction, rectification du benzène et des produits en renfermant ; - emploi du benzène et des produits en renfermant pour la production de leurs dérivés, notamment en organosynthèse ; - préparation des carburants renfermant du benzène, transvasement, manipulation de ces carburants, travaux en citerne ;
Syndromes myélodysplasiques acquis et non médicamenteux	3 ans	- emplois divers du benzène comme dissolvant des résines naturelles ou synthétiques ; - production et emploi de vernis, peintures, émaux, mastics, encre, colles, produits d'entretien renfermant du benzène ; - fabrication de simili-cuir ;
Leucémies aiguës myéloblastique et lymphoblastique à l'exclusion des leucémies aiguës avec des antécédents d'hémopathies.	20 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	- production, manipulation et emploi des dissolutions de caoutchouc naturel ou synthétique, ou des solvants d'avivage contenant du benzène ; - autres emplois du benzène ou des produits en renfermant comme agent d'extraction, d'élution, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage et comme décapant, dissolvant ou diluant ;
Syndromes myéloprolifératifs.	20 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	- opérations de séchage de tous les produits, articles, préparations, substances où le benzène (ou les produits en renfermant) est intervenu comme agent d'extraction, d'élution, de séparation, d'imprégnation, d'agglomération, de nettoyage, de concentration, et comme décapant, dissolvant ou diluant ; - emploi du benzène comme déshydratant des alcools et autres substances liquides ou solides ; - emploi du benzène comme dénaturant ou réactif de laboratoire - poste de nettoyage, curage, pompage des boues de fosses de relevage dans le traitement des eaux usées de raffinerie
Nota.- Pour le détail des syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs, il convient de se référer à la classification en vigueur des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)		

**Historique (Août 2018)**
**Décret n° 46-2959 du 31/12/1946(1). JO du 01/01/1947 (création : 25/10/1919).**

(1) Ce décret, pris pour l'application de la loi du 30 septembre 1946 sur la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles, constitue un texte "fondateur" du système actuel ; il comporte en annexe les premiers tableaux de maladies professionnelles au sens de la loi de 1946 et remplace ainsi de fait, en les reprenant, tous les tableaux existants jusqu'alors et relevant du système de réparation antérieur à la création de la sécurité sociale. Pour ces tableaux la date de création est indiquée mais l'historique n'est présenté qu'à compter de la mise en œuvre du système actuel de sécurité sociale et du décret 46-2959.

**Benzolisme professionnel Maladies causées par le benzène et ses homologues (toluène, xylènes, etc.)**

MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX CONCERNÉS
Maladies engendrées par l'intoxication benzolique	Un an	Travaux susceptibles de provoquer l'intoxication benzolique : Préparation, emploi, manipulation du benzène et de ses homologues, des benzols et autres produits renfermant du benzène ou ses homologues notamment :
Purpura hémorragique benzolique ; Anémie progressive avec leucopénie, agranulocytose et mononucléose ; Syndromes neuroanémiques d'origine benzolique ; Troubles gastro-intestinaux benzoliques accompagnés de vomissements à répétition ; Accidents aigus benzoliques (coma, convulsions) en dehors des cas considérés comme accidents du travail.	30 jours (accidents aigus)	Fabrication extraction et rectification des benzols. Emploi du benzène et de ses homologues pour la préparation de leurs dérivés utilisés notamment dans les industries des matières colorantes, des parfums, des explosifs, des produits pharmaceutiques. Emploi des benzols comme dissolvants des matières grasses, du caoutchouc, des résines, etc. notamment dans les travaux ci-après : - Extraction des huiles et graisses ; dégraissage des os, peaux, tissus, teinture-dégraissage ; - Préparation de dissolutions de caoutchouc, emploi de ces dissolutions ou bien des benzols dans la fabrication ou la réparation des pneumatiques, chambres à air, boyaux, tissus caoutchoutés, vêtements, chaussures, chapeaux, ornements en plume, etc ; - Fabrication et application de vernis, peintures, encres pour héliogravure, enduits pour fils et tissus etc. Dans tous ces travaux sont exclues les opérations effectuées à l'intérieur d'appareils rigoureusement clos de telle sorte qu'aucune odeur de benzol ne soit perceptible.

**Décret n° 48-451 du 16/03/1948. JO du 19/03/1948, rectificatif JO du 02/04/1948.**
**Sans changement**

MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX CONCERNÉS
Modification de la liste		Liste modifiée et complétée :
Anémie progressive grave du type hypoplasique ou aplasique ;	3 ans (anémie progressive grave)	Préparation, emploi, manipulation du benzène et de ses homologues, des benzols et autres produits renfermant du benzène ou ses homologues notamment : Fabrication extraction et rectification des benzols ; Emploi du benzène et de ses homologues pour la préparation de leurs dérivés ;
Leucose ou états leucémoides ;	3 ans (leucose et états leucémoides)	Extraction des matières grasses, dégraissage des os, peaux, cuirs, fibres textiles, tissus ; nettoyage à sec ; dégraissage des pièces métalliques et de tous autres objets souillés de matières grasses ; Préparation de dissolutions de caoutchouc ; manipulation et emploi de ces dissolutions ; tous autres emplois des benzols comme dissolvant du caoutchouc, de ses dérivés ou de ses succédanés ;
Leucopénie avec neutropénie ;	1 an (leucopénie)	Fabrication et application des vernis, peintures, émaux, mastics, encres, produits d'entretien renfermant des benzols ; fabrication de simili-cuirs, encollage de la rayonne et autres fibres, au moyen d'enduits renfermant des benzols ; emploi divers des benzols comme dissolvants des résines naturelles ou synthétiques ;
Anémie progressive légère du type hypoplasique ou aplasique ;	1 an (anémie progressive légère)	Autres emplois des benzols ou des produits en renfermant comme agent d'extraction, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage, comme décapants, dissolvants ou diluants ; filtration, concentration des solutions dans les hydrocarbures benzéniques, essorage et séchage des substances préalablement dissoutes ; emploi des dissolutions diverse renfermant des benzols ; Emploi des benzols comme déshydratant des alcools et autres substances liquides ou solides ;
Syndrome hémorragique ;	1 an (syndrome hémorragique)	Emploi des benzols comme dénaturants ; Préparation des carburants renfermant des hydrocarbures benzéniques, transvasement, manipulation de ces carburants.
Purpura de type dégénératif ;	1 an (purpura de type dégénératif)	

Troubles gastro-intestinaux accompagnés de vomissements à répétition ;	3 mois (troubles gastro-intestinaux)
Accidents aigus benzoliques (coma, convulsions) en dehors des cas considérés comme accidents du travail.	3 jours (accidents aigus)

**Décret n° 55-1212 du 13/09/1955. JO du 15/09/1955.**

MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX CONCERNÉS
Sans changement	Sans changement	Les termes « travaux susceptibles de provoquer ces maladies » sont remplacés par « liste <b>indicative</b> des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies ».

**Décret n° 60-1081 du 01/10/1960. JO du 11/10/1960.**

MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX CONCERNÉS
Pour purpura suppression des termes « de type dégénératif »	Pour les leucoses, délai porté à 10 ans Maintien du délai de 3 ans pour les leucémoides	Sans changement

**Décret n° 77-624 du 02/06/1977. JO du 19/06/1977, rectificatif JO du 29/07/1977.**

Modification du sous titre « maladies causées par le benzène et ses homologues (toluène, xylènes, etc.) » remplacé par « maladies causées par le toluène, les xylènes et tous les produits en renfermant »

MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX CONCERNÉS
Sans changement	Sans changement	Sans changement

**Décret n° 87-582 du 22/07/1987. JO du 20/08/1987, rectificatif JO du 12/12/1987.**

Titre remplacé par « hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant ».

MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX CONCERNÉS
Simplification de la liste :		Même titre liste complétée et remaniée Abandon du terme « benzol »
Affections hématologiques acquises, isolées ou associées, de type hypoplasique, aplasique ou displasique :	3 ans (affections hématologiques)	Opérations de production, transport et utilisation du benzène et autres produits renfermant du benzène, notamment :
- anémie ;		- production, extraction, rectification du benzène et des produits en renfermant ;
- leuco-neutropénie ;		- emploi du benzène et des produits en renfermant pour la production de leurs dérivés, notamment en organosynthèse ;
- thrombopénie.		- préparation des carburants renfermant du benzène, transvasement, manipulation de ces carburants, travaux en citerne ;
Hypercytoses d'origine myélodysplasique	3 ans (Hypercytoses)	- emploi divers du benzène comme dissolvants des résines naturelles ou synthétiques ;
		- production et emploi de vernis, peintures, émaux, mastics, encres, colles, produits d'entretien renfermant du benzène ;
		- fabrication de simili-cuir ;
		- production, manipulation et emploi des dissolutions de caoutchouc naturel ou synthétique, ou des solvants d'avivage contenant du benzène ;
Syndrome myéloprolifératif		- autres emplois du benzène ou des produits en renfermant comme agent d'extraction, d'éluion, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage et comme décapant, dissolvant ou diluant ;

	15 ans (Syndrome myéoprolifératif)	- opération de séchage de tous les produits, articles, préparations, substances, où le benzène (ou les produits en renfermant) est intervenu comme agent d'extraction, d'élution, de séparation, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage, de concentration et comme décapant, dissolvant, diluant ;
Leucémies (sous réserve d'une durée d'un an)	15 ans (leucémies)	- emploi du benzène comme déshydratant des alcools et autres substances liquides ou solides ; - emploi du benzène comme dénaturant ou réactif de laboratoire.

## Décret n° 2009-56 du 15/01/2009. JO du 16/01/2009.

### Sans changement

MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX CONCERNÉS
Hypoplasies et aplasies médullaires isolées ou associées (anémie ; leuconéutropénie ; thrombopénie) acquises primitives non réversibles.	3 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	Ajout des travaux suivants :  - poste de nettoyage, curage, pompage des boues de fosses de relevage dans le traitement des eaux usées de raffinerie.
Syndromes myélodysplasiques acquis et non médicamenteux	3 ans	
Leucémies aiguës myéloblastique et lymphoblastique à l'exclusion des leucémies aiguës avec des antécédents d'hémopathies	20 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	
Syndromes myéoprolifératifs	20 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	

## Données statistiques (Janvier 2023)

ANNÉE	NBRE DE MP RECONNUES	NBRE DE SALARIÉS
1991	33	14 559 675
1992	25	14 440 402
1993	27	14 139 929
1994	25	14 278 686
1995	17	14 499 318
1996	16	14 473 759
1997	22	14 504 119
1998	29	15 162 106
1999	27	15 803 680
2000	25	16 868 914
2001	43	17 233 914
2002	49	17 673 670
2003	54	17 632 798
2004	50	17 523 982
2005	38	17 878 256
2006	42	17 786 989
2007	42	18 626 023
2008*	51	18 866 048
2009	54	18 458 838
2010	49	18 641 613
2011	48	18 842 368
2012	52	18 632 122
2013	42	18 644 604
2014	33	18 604 198
2015	45	18 449 720
2016	46	18 529 736
2017	46	19 163 753
2018	22	19 172 462

---

2019	31	19 557 331
2020	25	19 344 473
2021	28	20 063 697

\* Jusqu'en 2007 les chiffres indiqués sont ceux correspondant au nombre de maladies professionnelles reconnues dans l'année indépendamment de tout aspect financier. A partir de 2008, les chiffres indiqués correspondent aux maladies professionnelles reconnues et ayant entraîné un premier versement financier de la part de la Sécurité sociale (soit indemnités journalières soit premier versement de la rente ou du capital).

## Nuisance (Août 2021)

## Dénomination et champ couvert

Le benzène est une substance issue des mélanges complexes que constituent les hydrocarbures pétroliers. Il est obtenu par distillation de ces mélanges et a pour formule chimique :  $C_6H_6$  ; c'est le premier des hydrocarbures aromatiques.

Son numéro CAS est : 71-43-2.

Le benzène est un liquide incolore, d'odeur aromatique agréable ; c'est un excellent solvant des graisses, cires, résines... Il est très réactif et constitue une matière première importante en synthèse organique.

Il est très volatil, sa tension de vapeur est de 13,33 Kpa à 26,1 °C.

Son point d'ébullition est à 80,1 °C sous 1 atm.

C'est un liquide plus léger que l'eau, sa densité ( $D_{20}$ ) est de 0,878.

## Classification CLP

Substance	n° CAS	Mentions de danger	
benzène ; benzine	71-43-2	H350	Cancérogène de catégorie 1A
		H340	Mutagène de catégorie 1B
		H304	Toxique par aspiration de catégorie 1
		H319	Irritant pour les yeux
		H315	Irritant pour la peau
		H372**	Toxicité spécifique pour certains organes cibles en cas d'exposition répétée de catégorie 1
		H225	Liquide inflammable de catégorie 2
NOTE E			

## Classification CIRC

Substance	n°CAS	Classement
benzène ; benzine -	71-43-2	1

## Mode de contamination

Le benzène, comme tous les solvants, s'évapore dans l'atmosphère des postes de travail. Son principal mode de contamination est l'inhalation mais la voie cutanée ne doit pas être négligée. La contamination sera exceptionnelle par ingestion (accident).

### Principales professions exposées et principales tâches concernées (Septembre 2006)

Le risque d'exposition au benzène a été très important jusqu'aux mesures réglementaires limitant la concentration dans les solvants à 0,2 % en 1986 puis à 0,1 % en 1991. Actuellement le risque est maîtrisé mais encore présent dans quelques domaines d'activités :

- l'industrie pétrolière, chimique et pétrochimique en particulier les opérations de production, transport et utilisation du benzène. Peuvent être cités le raffinage du pétrole, la fabrication de produits de base pour la synthèse organique, le transport, les manipulations des carburants (citerniste). Les mécaniciens et les garagistes peuvent être exposés au benzène (lavage des mains à l'essence, utilisation de chiffons souillés pour le nettoyage, réglage des moteurs dans un local fermé...),
- les laboratoires de recherche et d'analyses ; utilisation comme réactif,
- l'industrie de la parfumerie où le benzène est utilisé de plus en plus rarement comme solvant d'extraction.

## Description clinique de la maladie indemnisable (Février 2009)

### I. Hypoplasies et aplasies médullaires

#### Définition de la maladie

L'hypoplasie et l'aplasie médullaire sont des atteintes de la moelle sanguine se manifestant soit par une anémie, soit par une leucopénie, soit par une thrombopénie. Ces pathologies sont la conséquence de la toxicité des métabolites du benzène, vis-à-vis de la cellule souche pluripotente médullaire.

**L'anémie** se définit comme une diminution de la quantité d'hémoglobine contenue par unité de volume de sang, inférieure à 13 g/100 ml chez l'homme et de 12 g/100 ml chez la femme, sans augmentation du volume plasmatique.

**La leucopénie** se définit comme une baisse des leucocytes inférieure à  $4.10^9$ /litre.

**La thrombopénie** se définit comme un nombre de plaquettes (ou thrombocytes) inférieur à  $0,5.10^9$ /litre.

Une thrombopénie isolée et modérée s'observe dans les formes classiques de la maladie.

Schématiquement, le benzène produit une aplasie de la moelle entraînant une réduction du taux des plaquettes puis des globules blancs polynucléaires et enfin des érythrocytes.

#### Diagnostic

Les signes cliniques révélateurs sont classiquement ceux de la thrombopénie (hématomes, purpura voire hémorragies graves) et de l'anémie (pâleur de la peau et des conjonctives, asthénie, dyspnée).

Les examens biologiques :

- l'anémie est de type normochrome, normocytaire, non régénérative,
- la leucopénie porte sur les polynucléaires neutrophiles,
- la thrombopénie est variable.

Les examens de la moelle osseuse révéleront une moelle pauvre avec une prédominance de lymphocytes. La présence de mégacaryocytes, d'érythroblastes et de myélocytes est un facteur de bon pronostic.

#### Évolution

Il s'agit d'une atteinte de la moelle qui peut revêtir des aspects polymorphes selon l'intensité de l'exposition au benzène, la durée mais également les susceptibilités individuelles.

Les perturbations hématologiques progressives (anémie, leucopénie, thrombopénie) sont généralement réversibles mais seules les formes irréversibles survenant si l'exposition est prolongée ou plus importante sont inscrites au tableau.

L'évolution de la dépression médullaire peut se faire vers l'aggravation ou secondairement vers la leucose ou un syndrome myélodysplasique.

#### Traitement

L'éviction du benzène est impérative.

Le traitement sera symptomatique en cas de dépression médullaire sévère : l'apport d'éléments figurés du sang se fera à la demande (transfusion sanguine en cas d'hémoglobine < 8 g/100 ml et plaquettes <  $20.10^9$ /l). Les transfusions doivent toujours être réalisées avec des produits sanguins phénotypés, irradiés et déleucocytés.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF et GM-CSF) peuvent être utilisés en association.

Les greffes de moelle osseuse ont des indications particulières.

#### Facteurs de risque

##### Facteurs d'exposition

Ils sont liés :

- à la dose de benzène : une relation dose-effet semble admise pour les doses intermédiaires et fortes (cf. : estimation du risque en fonction de la dose).
- aux modalités d'exposition : il semblerait que les atteintes hématologiques surviendraient plus fréquemment après des expositions continues plutôt qu'intermittentes (pics de pollution).

##### Facteurs individuels

La toxicité du benzène résulte d'un équilibre entre métabolisme et détoxication de ses métabolites secondaires (phénol, hydroquinone...).

Des facteurs génétiques de sensibilité au benzène ont été étudiés.

#### Estimation théorique du risque en fonction de l'exposition

Des propositions de seuils ont été établies à partir des effets observés à forte doses chez l'homme et en extrapolant par des modèles mathématiques aux faibles doses. Ces données restent discutables car elles ne reposent que sur des modèles.

*L'exposition à des doses faibles* de benzène peut induire des troubles hématologiques réversibles si l'exposition est interrompue.

*L'exposition à des doses intermédiaires* peut donner soit un tableau de cytopénie, soit un tableau myélodysplasique.

*L'exposition à de fortes doses* responsable de l'historique tableau de benzolisme (actuellement exceptionnel) peut donner soit une dépression médullaire (cytopénie) soit une anémie aplasique franche de pronostic très sombre.

Les données disponibles indiquent un risque significativement élevé de dépression médullaire pour les expositions > 10 ppm.

On considère que l'effet dépressur est dose-dépendant pour des expositions supérieures à 30 ppm et que le risque d'aplasie sévère avec moelle désertique existe dès 40-50 ppm.

## II. Syndromes myéodysplasiques

### Définition de la maladie

Le terme de myéodysplasie caractérise les cytopénies à moelle riche mais dont la maturation est anormale et aboutit à une hématopoïèse inefficace. Il s'ensuit une anémie arégénérative voire une pancytopenie contrastant avec la richesse médullaire. Ce terme désigne essentiellement **les anémies réfractaires**.

### Diagnostic

*Diagnostic clinique* : la découverte peut se faire fortuitement ou lors de la surveillance clinique et hématologique du sujet exposé au benzène.

Le diagnostic peut être évoqué sur des signes cliniques d'anémie (pâleur, asthénie, dyspnée d'effort) ou des complications du dysfonctionnement médullaire induit (hémorragies, complications infectieuses).

*L'hémogramme* retrouve une anémie normochrome, normo ou macrocytaire, arégénérative. Thrombopénie et neutropénie modérées sont associées dans la moitié des cas.

*Le myélogramme* retrouve une moelle paradoxalement riche en érythroblastes dysmorphiques dont la proportion reste généralement < 30 %.

La biopsie ostéo-médullaire recherche une myélofibrose associée.

### Évolution

L'évolution est marquée par de nombreuses complications infectieuses (même en l'absence de neutropénie en raison de la granulocytopathie parfois associée), hémorragique (par thrombopénie), acutisation en leucémie (le plus souvent myéloblastique) et hémochromatose transfusionnelle.

Le pronostic varie en fonction du type d'anémie réfractaire.

### Traitement

Il associe la prise en charge symptomatique (transfusions) et spécifique (facteurs de croissance) peu efficace.

### Facteurs de risque

#### Facteurs d'exposition

Ils sont liés :

- à la dose de benzène : une relation dose-effet semble admise pour les doses intermédiaires et fortes (cf. : estimation du risque en fonction de la dose).

- aux modalités d'exposition : il semblerait que les atteintes hématologiques surviendraient plus fréquemment après des expositions continues plutôt qu'intermittentes (pics de pollution).

#### Facteurs individuels

La toxicité du benzène résulte d'un équilibre entre métabolisme et détoxication de ses métabolites secondaires (phénol, hydroquinone...).

Des facteurs génétiques de sensibilité au benzène ont été étudiés.

### Estimation théorique du risque en fonction de l'exposition

Des propositions de seuils ont été établies à partir des effets observés à forte doses chez l'homme et en extrapolant par des modèles mathématiques aux faibles doses. Ces données restent discutables car elles reposent sur des modèles non validés.

*L'exposition à des doses faibles* de benzène peut induire une cytopénie irréversible ou des troubles hématologiques réversibles si l'exposition est interrompue.

*L'exposition à des doses intermédiaires* peut donner soit un tableau de cytopénie, soit un tableau myéodysplasique.

*L'exposition à de fortes doses* responsable de l'historique tableau de benzolisme (actuellement exceptionnel), peut donner soit une dépression médullaire (cytopénie) soit une anémie aplasique franche de pronostic très sombre.

Les données disponibles indiquent un risque significativement élevé de dépression médullaire pour les expositions > 10 ppm.

On considère que l'effet dépressur est dose-dépendant pour des expositions supérieures à 30 ppm et que le risque d'aplasie sévère avec moelle désertique existe dès 40-50 ppm.

Plusieurs études cas-témoin retrouvent un excès d'exposition aux solvants chez les patients atteints de SMD.

Dans la mesure où les SMD évoluent très souvent en LAM on peut estimer que la majorité des LAM rattachées à l'exposition au benzène ont été précédées d'une phase pré-leucémique assimilable à une SMD (moelle hypercellulaire ou infiltration blastique).

**Cf. paragraphe IV estimation du risque de leucémies en fonction de l'exposition au benzène.**

## III Leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques

### Définition de la maladie

La leucémie aiguë est une pathologie proliférative maligne clonale à point de départ médullaire de cellules immatures. Selon la nature de ses progéniteurs médullaires, il peut s'agir d'une leucémie aiguë myéloïde [leucémie aiguë myéloblastique (LAM)] ou non myéloïde [leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) principalement].

### Diagnostic

### Diagnostic positif

Les leucémies aiguës se révèlent par deux types de manifestations liées :

- à la prolifération d'une lignée sanguine : splénomégalie, adénopathies, signes osseux ;
  - à la dépression médullaire secondaire : anémie, granulopénie, thrombopénie avec signes hémorragiques.
- L'hémogramme et le myélogramme permettent de poser le diagnostic.

### Diagnostic étiologique

Des translocations chromosomiques spécifiques sont actuellement associées à l'exposition au benzène et chez les patients anciennement traités par alkylants. Il s'agit notamment de délétions sur les bras courts des chromosomes 5 et 7 qui ne s'observent que dans les LAM induites (contrairement à la trisomie 8 qui se voit aussi bien dans les formes induites que de novo).

Il existe sept variétés cytologiques de LAM (LAM 1 à 7) selon le stade de différenciation des blastes en excès.

### Évolution

Les leucémies surviennent souvent plusieurs années après l'arrêt de l'exposition.

Le taux de rémission complète est de l'ordre de 75 % mais la guérison ne dépasse pas 30 %.

Les formes secondaires (benzène, rayonnements ionisants, chimio/radiothérapie) sont de plus mauvais pronostic.

Les rechutes systémiques sont fréquentes. Il peut se voir des localisations méningées ou cutanées selon le type de LAM (M4 et M5).

### Traitement

Relève de la prise en charge par un service spécialisé.

### Facteurs de risque

Il n'a pas été formellement établi que la LAM survenait uniquement chez des patients ayant développé antérieurement un certain degré de cytopénie. Certains auteurs ont évoqué divers indices d'hématotoxicité précoce tels que : macrocytose, réduction de la durée de vie des globules rouges, anomalies morphologiques des polynucléaires neutrophiles, réduction de l'activité des phosphatases alcalines leucocytaires...

### Estimation théorique du risque en fonction de l'exposition

Pour la majorité des auteurs, il est actuellement admis qu'il existe une relation dose-effet avec une dose cumulée en ppm-année.

L'incidence des leucémies augmenterait dès 40 ppm-année et fortement à partir de 200 ppm-année.

## IV. Syndromes myéloprolifératifs

### Définition de la maladie

Ce terme regroupe quatre pathologies :

- 1 - la leucémie myéloïde chronique (LMC),
- 2 - la splénomégalie myéloïde,
- 3 - la maladie de Vaquez,
- 4 - la thrombocytémie essentielle.

La LMC est, de loin, la pathologie la plus fréquemment rencontrée. Elle peut se voir à tout âge mais la majorité se rencontre chez l'adulte entre 30 et 50 ans.

Il existe des caractéristiques hématologiques et cytochimiques qui permettent de distinguer la LMC des autres syndromes myéloprolifératifs.

### Diagnostic

Au stade prolifératif de la LMC, on retrouve des signes classiques comme une rate palpable et douloureuse, des douleurs ostéoarticulaires diffuses, une anémie, une altération de l'état général. L'hémogramme révèle une hyper leucocytose considérable, le plus souvent  $>50.10^9/l$ .

L'analyse de la moelle osseuse confirme le diagnostic par une prolifération des précurseurs de la lignée granuleuse dans la majorité des cas (rarement des polynucléaires éosinophiles ou basophiles).

### Évolution

Leur délai d'apparition (latence) est variable, allant de quelques mois à plusieurs années.

L'histoire naturelle de la LMC se divise classiquement en deux phases distinctes :

- la *phase chronique* durant laquelle on constate une prolifération excessive des cellules granuleuses dont la maturation est complète (polynucléaires neutrophiles) ou incomplète ;

- la *transformation blastique* correspond à la perte de différenciation des cellules, accompagnée par un envahissement de la moelle et du sang par les blastes et les promyélocytes.

Cette phase est généralement réfractaire au traitement et la survie moyenne est de quelques mois.

On peut également observer, au cours de la transformation blastique, une myélofibrose avec l'apparition d'anomalies des plaquettes et des érythrocytes.

### Traitement

Il relève de la prise en charge en milieu spécialisé. La thérapeutique contrôle assez bien la phase chronique de prolifération qui peut s'étendre sur plusieurs années.

### Estimation théorique du risque en fonction de l'exposition

Des propositions de seuils ont été établies à partir des effets observés à forte doses chez l'homme et en extrapolant par des modèles mathématiques aux faibles doses. Ces données restent discutables car elles ne reposent que sur des modèles.

*L'exposition à des doses faibles* de benzène peut induire des troubles hématologiques réversibles si l'exposition est interrompue.

*L'exposition à des doses intermédiaires* peut donner soit un tableau de cytopénie, soit un tableau myélodysplasique.

*L'exposition à de fortes doses* responsable de l'historique tableau de benzolisme (actuellement exceptionnel), peut donner soit une dépression médullaire (cytopénie) soit une anémie aplasique franche de pronostic très sombre.

Les données disponibles indiquent un risque significativement élevé de dépression médullaire pour les expositions > 10 ppm.

On considère que l'effet dépressur est dose-dépendant pour des expositions supérieures à 30 ppm et que le risque d'aplasie sévère avec moelle désertique existe dès 40-50 ppm.

Les données disponibles indiquent un risque significativement élevé de syndrome myéloprolifératif pour les expositions > 10 ppm mais ne permettent pas de les exclure en deçà. On ne retrouve pas d'excès de chromosome Philadelphie+ chez les patients ayant été exposés au benzène.

## Critères de reconnaissance (Octobre 2022)

**I. Hypoplasies et aplasies médullaires****a) Critères médicaux****Intitulé de la maladie tel qu'il est mentionné dans le tableau**

Hypoplasies et aplasies médullaires isolées ou associées (anémie ; leucocytopénie ; thrombopénie) acquises primitives non réversibles.

**Exigences légales associées à cet intitulé**

La qualification « primitive » exclut les atteintes médullaires d'autre étiologie (infectieuse ou médicamenteuse).

**b) Critères administratifs****Délai de prise en charge**

3 ans.

**Durée minimale d'exposition**

6 mois.

**Liste des travaux susceptibles de provoquer la maladie**

Indicative.

**II. Syndromes myélodysplasiques****a) Critères médicaux****Intitulé de la maladie tel qu'il est mentionné dans le tableau**

Syndromes myélodysplasiques acquis et non médicamenteux.

**Nota.** Pour le détail des syndromes myélodysplasiques [...], il convient de se référer à la classification en vigueur des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

**Exigences légales associées à cet intitulé**

L'énoncé demande l'exclusion d'une origine médicamenteuse.

**b) Critères administratifs****Délai de prise en charge**

3 ans.

**Liste des travaux susceptibles de provoquer la maladie**

Indicative.

**III. Leucémies aiguës****a) Critères médicaux****Intitulé de la maladie tel qu'il est mentionné dans le tableau**

Leucémies aiguës myéloblastique et lymphoblastique à l'exclusion des leucémies aiguës avec des antécédents d'hémopathies.

**Exigences légales associées à cet intitulé**

L'énoncé demande l'exclusion en diagnostic différentiel des leucémies aiguës survenant chez des personnes ayant déjà eu une hémopathie antérieure.

**b) Critères administratifs**

### Délai de prise en charge

20 ans.

### Durée minimale d'exposition

6 mois.

### Liste des travaux susceptibles de provoquer la maladie

Indicative.

## IV. Syndromes myéloprolifératifs

### a) Critères médicaux

#### Intitulé de la maladie tel qu'il est mentionné dans le tableau

Syndromes myéloprolifératifs.

**Nota.** Pour le détail des syndromes [...] myéloprolifératifs, il convient de se référer à la classification en vigueur des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

#### Exigences légales associées à cet intitulé

Aucune exigence légale, clinique ou d'examen complémentaire n'est mentionnée dans l'énoncé du tableau.

### b) Critères administratifs

#### Délai de prise en charge

20 ans.

#### Durée minimale d'exposition

6 mois.

#### Liste des travaux susceptibles de provoquer la maladie

Indicative.

## V. Prise en charge en accident du travail de certaines affections dues à la nuisance

L'inhalation aiguë de benzène donne une excitation nerveuse puis une dépression, des troubles de la parole, des céphalées, insomnies, nausées, paresthésies des mains et des pieds.

En cas d'exposition sévère ou prolongée : narcose, convulsions et mort.

L'ensemble de ces manifestations aiguës peut être pris en charge au titre de l'accident de travail ou, éventuellement, pour certains symptômes au titre du tableau n° 84<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <http://www.inrs.fr/publications/bdd/maladies-professionnelles/tableau.htm?refINRS=RG%2084>

Les troubles gastro-intestinaux apyrétiques accompagnés de vomissements répétés, très peu signalés dans la littérature, sont pris en charge au titre du tableau n°4 bis<sup>2</sup> du régime général.

<sup>2</sup> <http://www.inrs.fr/publications/bdd/maladies-professionnelles/tableau.htm?refINRS=RG%204%20BIS>

## Eléments de prévention technique (Octobre 2022)

### Mesures de prévention

Les mesures de prévention du risque chimique sont présentées dans le dossier de l'INRS : **Risques chimiques. Ce qu'il faut retenir - Risques - INRS** <sup>3</sup>

<sup>3</sup> <https://www.inrs.fr/risques/chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>

Le benzène visé par le tableau n°4 est un agent cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction (CMR). Les mesures de prévention concernant ce type de substances sont présentées à la page "Prévention des risques" du dossier de l'INRS « Agents chimiques CMR » : **Agents chimiques CMR. Prévention des risques - Risques - INRS** <sup>4</sup>

<sup>4</sup> <https://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/prevention-risques-cmr.html>

Le benzène visé par le tableau n°4 est un cancérigène, les mesures de prévention les concernant sont présentées à la page « prévention du risque de cancers » du dossier de l'INRS « cancers professionnels » : **Cancers professionnels. Prévention du risque de cancers - Risques - INRS** <sup>5</sup>

<sup>5</sup> <https://www.inrs.fr/risques/cancers-professionnels/prevention-risque-cancers.html>

Le benzène visé par le tableau n°4 est utilisé comme solvants. Les mesures les concernant sont présentées dans le dossier INRS « Solvants » : **Solvants. Prévenir les risques liés aux solvants - Risques - INRS** <sup>6</sup>

<sup>6</sup> <https://www.inrs.fr/risques/solvants/ce-qu-il-faut-retenir.html>

### Valeurs limites

Le benzène visé par le tableau 4 a des valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP). Elles peuvent être retrouvées dans la base de données de l'INRS **Valeurs limites d'exposition professionnelle ( VLEP ) - Substances chimiques** <sup>7</sup>

<sup>7</sup> <https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>

L'aide-mémoire technique ED 6443 permet d'avoir plus d'informations sur ces VLEP : **Les valeurs limites d'exposition professionnelle - Brochure - INRS** <sup>8</sup>

<sup>8</sup> <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206443>

### Eléments de prévention médicale (Février 2013)

#### I. Examen médical initial

On pratiquera un interrogatoire et un examen médical complet afin d'éviter d'exposer des personnes présentant certaines pathologies. En effet, les hémopathies évolutives, les antécédents d'hémopathie aplasiante sont des contre-indications à l'exposition au benzène.

Les hémopathies autres que celles-ci doivent faire l'objet d'une demande d'avis spécialisé et d'une étude rigoureuse des conditions de travail pour évaluer l'exposition au risque.

Les femmes enceintes ou allaitant ne peuvent pas être affectées à un poste exposant au benzène.

Les jeunes de moins de 18 ans ne peuvent être exposés que s'ils sont apprentis et que l'exposition est liée à leur formation professionnelle.

#### II. Examen médical périodique

Il comporte un examen clinique et des examens biologiques contenant au moins un hémogramme.

Une biométrie peut être pratiquée si le médecin du travail le juge utile afin d'évaluer l'exposition du salarié. En pratique, on dose l'acide trans, trans-muconique urinaire, excellent indicateur de l'exposition au benzène de même que l'acide phénylmercapturique.

Les *dossiers médicaux* doivent être conservés au moins cinquante ans après la fin de l'exposition du travailleur au benzène.

#### III. Surveillance post-professionnelle

La personne qui a été exposée au benzène peut demander, si elle est inactive, demandeur d'emploi ou retraitée, à bénéficier d'une surveillance médicale post professionnelle prise en charge par la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) au titre de l'arrêté du 28 février 1995 modifié.

Selon des dispositions du code de la Sécurité sociale, une attestation d'exposition au risque doit être remise au salarié lors de la cessation de l'activité. Remplie par l'employeur, elle précise notamment la nature, le niveau et la durée de l'exposition.

L'intéressé adresse ce document à sa CPAM et peut ensuite bénéficier d'une surveillance médicale par le praticien de son choix selon les modalités suivantes :

- examen clinique médical tous les deux ans,
- numération formule sanguine, numération des plaquettes tous les deux ans.

#### IV. Maladies ou symptômes non inscrits au tableau

Des études épidémiologiques ont évoqué des liens entre l'exposition au benzène et certaines pathologies comme les lymphomes non hodgkiniens et les myélomes. Les données les plus récentes écartent ce lien par des méta-analyses regroupant l'ensemble de données disponibles et donc renforçant la puissance des résultats.

## Références réglementaires (lois, décrets, arrêtés) (Octobre 2022)

## I. Reconnaissance des maladies professionnelles

## a) Textes généraux concernant les maladies professionnelles

- Articles L. 461-1 à L. 461-8 du Code de la Sécurité sociale
- Articles R. 461-1 à R. 461-9 du Code de la Sécurité sociale et tableaux annexés à l'article R.461-3 ;
- Articles D. 461-1 à D. 461-38 du Code de la Sécurité sociale

Pour plus d'information sur la procédure de reconnaissance des maladies professionnelles, voir le dossier web : "**accident du travail et maladie professionnelle**" <sup>9</sup>

<sup>9</sup> <http://www.inrs.fr/demarche/atmp/procedure-reconnaissance.html>

## b) Liste des textes ayant porté création ou modification du tableau n° 4

- Création : 25 octobre 1919.
- Reprise du tableau existant lors de la mise en place du système actuel de sécurité sociale : Décret 46-2959 du 31 décembre 1946.
- Modification :
  - Décret n° 48-451 du 16 mars 1948 (et rectificatif) ;
  - Décret n° 55-1212 du 13 septembre 1955 ;
  - Décret n° 60-1081 du 1<sup>er</sup> octobre 1960 ;
  - Décret n° 77-624 du 2 juin 1977 ;
  - Décret n° 87-582 du 22 juillet 1987 ;
  - Décret n° 2009-56 du 15 janvier 2009 ;

Voir également la circulaire de la CNAMTS CIR-11/2009 du 25 février 2009 relative aux modifications du tableau de maladie professionnelle n° 4 relatif au **benzène**, (...).

## II. Prévention des maladies visées au tableau 4

La réglementation de la prévention des risques chimiques est consultable sur la **page dédiée** <sup>10</sup> du dossier de l'INRS.

<sup>10</sup> <https://www.inrs.fr/risques/chimiques/reglementation.html>

Le benzène visé par le tableau 4 est un agent cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction (CMR). La réglementation concernant ce type de substances est présentée à la page "**réglementation** <sup>11</sup>" du dossier de l'INRS « Agents chimiques CMR ».

<sup>11</sup> <https://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/reglementation.html>

Le benzène visé par le tableau 4 est un agent cancérogène, la réglementation le concernant est présentée à la page « **réglementation** <sup>12</sup> » du dossier de l'INRS « cancers professionnels ».

<sup>12</sup> <https://www.inrs.fr/risques/cancers-professionnels/reglementation.html>

Le benzène visé par le tableau 4 est utilisé comme solvants. Les mesures les concernant sont présentées dans le dossier INRS « Solvants » : **Solvants. Prévenir les risques liés aux solvants - Risques - INRS** <sup>13</sup>

<sup>13</sup> <https://www.inrs.fr/risques/solvants/ce-qu-il-faut-retenir.html>

## Éléments de bibliographie scientifique (Octobre 2022)

Pour aller plus loin sur les risques chimiques peuvent être consultés les éléments suivants :

Brochure **Travailler avec des produits chimiques. Pensez prévention des risques!** <sup>14</sup> (ED 6150, 2019)

<sup>14</sup> <https://www.inrs.fr/media.html?reflNRS=ED%206150>

Dépliant **La substitution des produits chimiques dangereux** <sup>15</sup> (ED 6004, 2011)

<sup>15</sup> <https://www.inrs.fr/media.html?reflNRS=ED%206004>

**FAQ dossier risque chimique - Où trouver des informations sur les produits pour les utiliser en sécurité ?**

<https://www.inrs.fr/risques/chimiques/faq.html>

**Liste des VLEP françaises - Valeurs limites d'exposition professionnelle établies pour les substances chimiques :** [www.inrs.fr/VLEP](http://www.inrs.fr/VLEP)

**Liste des substances chimiques classées CMR - Classification réglementaire des cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction :**

<https://www.inrs.fr/media.html?reflNRS=outil66> <sup>16</sup>

<sup>16</sup> <https://www.inrs.fr/media.html?reflNRS=outil66>

**Retrouver toutes les publications, outils et liens utiles INRS sur le risque chimique :**

<https://www.inrs.fr/risques/chimiques/publications-liens-utiles.html>

**Suivre l'actualité risque chimique :**

- sur LinkedIn : <https://www.linkedin.com/showcase/risques-chimiques>

- sur le portail documentaire de l'INRS : <https://portaildocumentaire.inrs.fr/Default/risques-chimiques.aspx>

Pour obtenir des ressources bibliographiques complémentaires ou pour toute précision, vous pouvez contacter le service d'assistance de l'INRS :

<http://www.inrs.fr/services/assistance/questions.html>