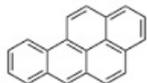


Benzo[a]pyrène

Fiche toxicologique n°144 - Edition Juillet 2022

Généralités

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails	
Benzo[a]pyrène	Famille chimique	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)
	Numéro CAS	50-32-8
	Numéro CE	200-028-5
	Numéro index	601-032-00-3
	Synonymes	B[a]P, Benzo[def]chrysène, 3,4-benzopyrène

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 fœtus.
- 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. Il est utilisé en très faibles quantités dans certains laboratoires d'analyses ou de toxicologie.

Sources d'exposition

[1 à 3]

Le benzo[a]pyrène est l'un des composés les plus connus des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Il est généré naturellement lors de la combustion des matériaux fossiles, des feux de forêt et des éruptions volcaniques. Le B[a]P est synthétisé par les plantes, les bactéries et les algues. Sa présence dans l'environnement est également d'origine anthropique en lien avec tous les procédés de combustion ou de la pyrolyse de matériaux organiques, dans les suies et fumées de toutes origines telles que le raffinage, la fumée de cigarettes, la combustion d'huiles, de carburants, d'aliments fumés ou grillés au charbon de bois, les gaz d'échappement des moteurs à explosion, etc.

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

- le goudron de houille et ses dérivés (huiles anthracéniques et brais) ;
- les huiles de schiste ;
- les huiles minérales, 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 activités 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

[2 à 5]

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	Formule	C₂₀H₁₂
	N° CAS	50-32-8
	Etat Physique	Solide
	Masse molaire	252,32
	Point de fusion	178 °C
	Point d'ébullition	495 °C
	Densité	1,351
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	6,06 à 25 °C

A 25°C et à 101,3 kPa, 1 ppm = 10,3 mg/m³

Propriétés chimiques

[2, 6]

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. Il est incompatible avec les oxydants forts, l'acide chromique, l'ozone et les agents de chloration et réagit violemment avec l'oxyde de platine.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[7, 8]

Le benzo[a]pyrène n'est pas soumis à une valeur limite d'exposition professionnelle, cependant **la mention « peau »** lui a été attribuée, indiquant la possibilité d'une pénétration cutanée importante.

Pour information, en France, la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) recommande comme objectif provisoire de maintenir la teneur en B[a]P à une valeur inférieure à 150 ng/m³ en l'absence de valeur limite de concentration réglementaire ou officielle, bien que les 3 recommandations fixant cet objectif soient aujourd'hui abandonnées [7].

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[9 à 14]

- Prélèvement du benzo[a]pyrène et des autres hydrocarbures aromatiques polycycliques sur un filtre en fibre de verre ou de quartz [9], ou en polytétrafluoroéthylène PTFE [10 à 13] associé à un tube adsorbant (pour le prélèvement des HAP volatils ou semi-volatils) rempli de XAD-2 ou d'un mélange Amberlite / XAD-2 [9 à 11, 13].
- Extraction à l'appareil de Soxhlet, par ultrasons ou par une agitation, 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, méthanol...).
- Si nécessaire, concentration et purification sur colonne de silice [13].
- 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) [9, 10, 12 à 14],
 - chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme [11].

Incendie - Explosion

Le B[a]P est une substance incombustible.

En cas d'incendie, choisir l'agent d'extinction en fonction des autres produits/matériaux impliqués. Si possible, déplacer les récipients exposés au feu.

En raison des fumées toxiques émises par un incendie, les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[3]

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

Chez l'animal

Absorption

L'absorption du benzo[a]pyrène par voie orale est incomplète et est majorée en présence de graisses dans le tractus gastro-intestinal. Elle a été estimée à environ 40 % chez le rat (1 seule dose, 3-4 nmol), avec un effet de premier passage hépatique important [15]. Il apparaît dans les canaux lymphatiques thoraciques 3 à 4 heures après administration par sonde gastrique.

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 se retrouvent dans le tractus respiratoire supérieur et dans différents organes.

La pénétration cutanée, estimée à partir d'un modèle *in vitro* de peau animale, est de 10 % de la dose appliquée chez la souris, 1 à 3 % chez le lapin, le rat et 0,1 % chez le cobaye, 24 heures après l'application de 2,5 µg/cm² de B[a]P radiomarqué sur des explants de peau [16].

In vivo, l'absorption cutanée dans l'acétone est de 51 % chez le singe rhésus (application de 10 ppm pendant 24 h).

Distribution

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 de 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, alors qu'elle reste stable dans le cerveau, la rate et les testicules pendant cette même période [17].

Après une absorption par voie orale (rat, 100 mg/kg pc), une forte concentration de B[a]P est mesurée au niveau du foie, 24 heures après l'exposition [18].

Le passage transplacentaire a été montré chez des rates gravides exposées par inhalation, des métabolites étant présents chez les petits jusqu'à 15 jours après l'exposition [19]. Chez le rat et la souris, les concentrations mesurées dans l'embryon sont deux fois moins élevées que celles mesurées chez la mère [3].

Métabolisme

Le métabolisme du B[a]P du rat est proche de celui de l'Homme. Les enzymes à cytochrome P450 des rongeurs diffèrent légèrement de celles humaines, avec uniquement des CYP1A1 présents chez le rat et la souris. Elles sont présentes dans tous les tissus des mammifères, y compris la peau avec, chez l'animal, le taux le plus élevé dans le foie.

Les adduits à l'ADN sont identiques chez l'Homme et l'animal [3]. Comme chez l'Homme, le BaP-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde est le métabolite le plus réactif ; il se fixe par liaison covalente aux macromolécules (désoxyguanosine de l'ADN, acides diaminés 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, chez le hamster, le rat et la souris [20]. 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.

Excrétion

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, 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) [21].

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.

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

Chez l'homme

Absorption

Très peu de données sont disponibles chez l'Homme. Des études chez les salariés ont montré son absorption après une exposition par inhalation mais sans la quantifier. L'absorption serait rapide, dépendante de la taille des particules sur lesquelles le B[a]P est adsorbé.

Par voie orale, l'absorption est faible (non quantifiée) : elle dépend du véhicule dans lequel il est présent (présence de corps gras), du niveau d'acidité et de la présence d'aliments dans le tractus digestif [22].

Aucune donnée n'est disponible concernant le passage percutané du B[a]P *in vivo*. Cependant, il a pu être estimé à partir de données *in vitro* : 3 % après 24 heures sur de la peau humaine (dose récupérée dans le compartiment récepteur, après application de 2,5 µg/cm² de B[a]P radiomarqué dans l'acétone), de 24 à 48 % après 48 heures (dose récupérée dans le compartiment récepteur + la peau, après application de 8 à 10 µg/cm² dans l'acétone, biopsies réalisées sur des personnes plus ou moins âgées) [16, 23].

Distribution

Le B[a]P est rapidement distribué dans l'organisme et, du fait de sa forte liposolubilité, il s'accumule dans les glandes mammaires et les autres tissus riches en graisses. Il a été détecté dans le lait maternel, le placenta et le cordon ombilical [24].

Métabolisme (Cf schéma métabolique)

Le B[a]P peut être transformé en une vingtaine de métabolites oxydés et en un grand nombre de composés conjugués. Son métabolisme a lieu principalement dans le foie et se déroule en plusieurs phases.

L'oxydation initiale est effectuée par une monoxygénase à cytochrome P450 (CYP) qui entraîne la formation de métabolites électrophiles et d'époxydes. Cette superfamille d'enzymes microsomiales est présente dans tous les tissus des mammifères, y compris la peau [25]. L'époxyde hydrolase, contenue dans la fraction microsomiale de nombreux organes et tissus (foie, testicules, ovaires, poumons, reins, peau, intestins, rate, thymus, cerveau et coeur) hydrolyse les époxydes pour former des dihydrodiols, qui sont oxydés à leur tour par une monoxygénase à cytochrome P450 en dihydrodiol-époxydes.

La seconde phase est une phase de conjugaison qui fait intervenir différentes enzymes capables de conjuguer la majorité des métabolites formés avec le glutathion, l'acide glucuronique ou un groupement sulfate. Cette conjugaison a pour objectif d'augmenter la solubilité des métabolites dans l'eau et ainsi de faciliter leur élimination via les urines et les fèces [26, 27].

Les enzymes humaines à cytochrome P450 diffèrent de celles des rongeurs [20]. Cependant, les métabolites formés dans les cellules ou les explants tissulaires humains sont identiques à ceux formés chez l'animal [28]. Ces enzymes sont inductibles par les HAP.

Le métabolite le plus réactif formé est le BaP-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde (BPDE) qui se fixe de façon covalente aux macromolécules (désoxyguanosine de l'ADN, acides diaminés de l'hémoglobine ou de l'albumine) pour former des adduits. La quantité d'adduits formés *in vitro* est plus élevée chez l'homme que chez les rongeurs [20]. Les adduits à l'ADN sont encore détectables 56 jours après la fin de l'exposition ; leur quantité varie selon les individus, en fonction des habitudes alimentaires, des habitudes tabagiques et du polymorphisme génétique [29].

Le benzo[a]pyrène est inducteur de son propre métabolisme en jouant le rôle tant d'inducteur que de substrat des enzymes prenant en charge sa propre biotransformation [3]. Le passage des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans le cytoplasme entraîne une induction spécifique de certaines enzymes métabolisant les xénobiotiques. En effet, un récepteur cytoplasmique très spécifique des HAP, « l'aryl hydrocarbon receptor » (AhR) est lié à diverses protéines cytoplasmiques telles que les « Heat shock protein 90 » (Hsp90) et les « AhR interacting protein » (AIP). L'association entre l'AhR, Hsp90 et l'AIP confère au récepteur cytoplasmique une stabilité dans le cytoplasme assurant la reconnaissance spécifique et optimale vis-à-vis de certains ligands et notamment les HAP dont le benzo[a]pyrène. Il est maintenant établi que la liaison du benzo[a]pyrène au récepteur AhR est déterminante dans l'activation de la transcription des gènes codant pour les enzymes de phase I et de phase II [28].

Élimination

Le benzo[a]pyrène et ses métabolites sont principalement éliminés dans les fèces (70 à 75 %). Seuls 4 à 12 % sont éliminés par voie urinaire où l'élimination se fait à 80 % sous la forme de métabolites (métabolites polaires et dérivés phénoliques) et très faiblement sous la forme de benzo[a]pyrène non métabolisé.

Surveillance biologique de l'exposition

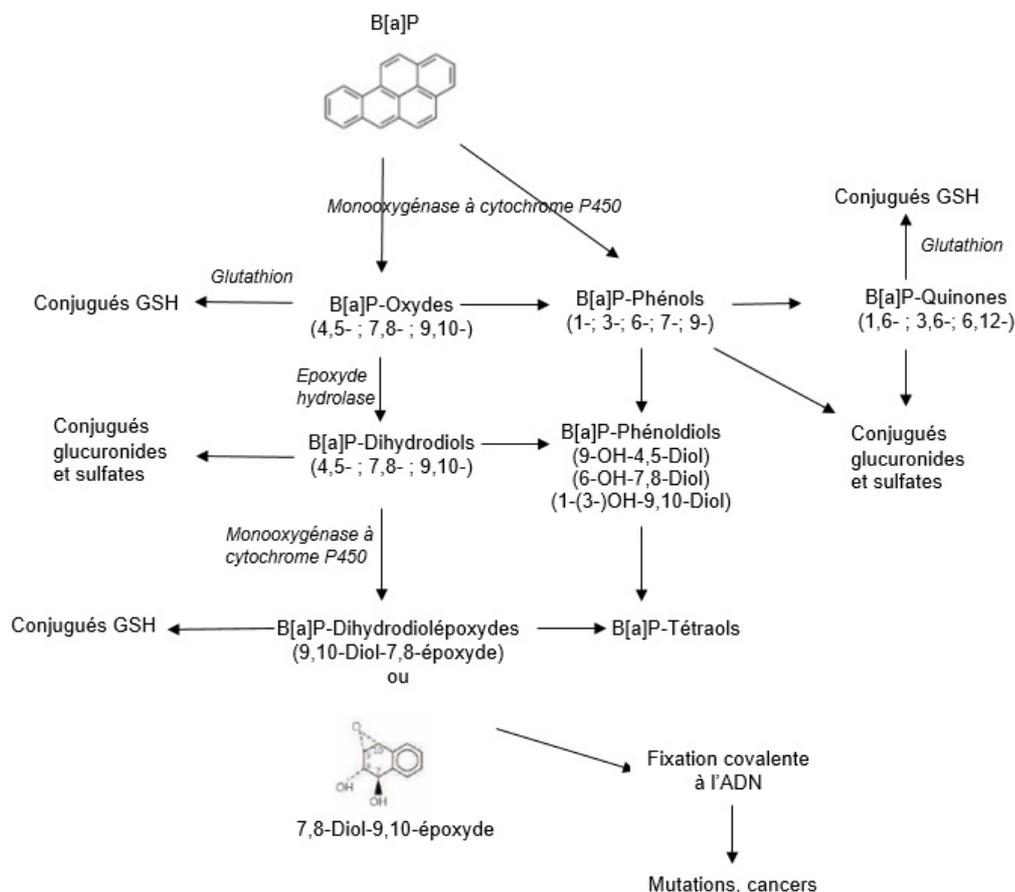
Le dosage du 3-hydroxybenzo[a]pyrène urinaire (3-OHBP), métabolite du B[a]P, est proposé pour la surveillance biologique des travailleurs exposés à des mélanges d'HAP contenant du B[a]P.

Compte tenu du décalage moyen de 16 heures entre la fin d'exposition et le maximum d'excrétion du 3-OHBP, le prélèvement doit être réalisé au début du poste suivant (pour évaluer l'exposition de la journée précédente) ou au début de poste en fin de semaine (pour prendre en compte l'accumulation au cours de la semaine de travail). Un prélèvement au début de poste en début de semaine peut être utile pour estimer le niveau de base, après 48 heures sans exposition professionnelle.

Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles et issues de la population générale sont disponibles pour cet indicateur [30].

Le tabagisme et l'alimentation (consommation d'aliments grillés au barbecue ou fumés) notamment sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

Schéma métabolique



Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[3]

Les effets aigus ont été peu étudiés car discrets. On note néanmoins des atteintes hépatiques et hématologiques. Il est légèrement irritant pour la peau.

Le B[a]P est peu toxique par voie orale, avec des DL50 supérieures à 1600 mg/kg chez la souris [31].

Administré dans la nourriture (0,1 %), il provoque, chez le rat ou la souris, un retard de croissance. Chez le rat, l'administration d'une dose unique de benzo[a]pyrène (0, 100, 600 ou 1000 mg/kg) a provoqué au bout de 2 semaines une augmentation significative dose-dépendante du poids relatif du foie (plus de 30 %), sans altération histologique associée ; l'augmentation de poids était plus marquée chez les mâles que chez les femelles [32]. Des signes hématologiques ont également été rapportés chez les mâles (baisse significative des globules blancs aux deux plus fortes doses), confirmant les effets immunosuppresseurs du benzo[a]pyrène décrits lors d'expositions chroniques.

Chez le rat, la DL50 est de 50 mg/kg par voie sous-cutanée.

■ Irritation, sensibilisation

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.

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 [33].

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 des souches de souris pendant 6 mois induit, chez certaines d'entre elles, une perte de poids, une pancytopenie (anémie aplasique, thrombopénie et leucopénie) et la mort en 4 semaines. Ce même traitement n'a aucun effet pour d'autres souches. 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 [28].

Chez le rat, des effets rénaux, hépatiques et immunotoxiques/hématologiques ont été rapportés, les mâles étant plus sensibles que les femelles (Tableau 1).

Exposition	Effets rapportés	Référence bibliographique
------------	------------------	---------------------------

	Mâles	Femelles	
0-3-10-30 mg/kg pc/j, gavage 5 j/sem, 3 mois	A partir de 10 mg/kg pc/j : ↑ poids du foie, sans lésion histologique associée ou modification de paramètres biologiques (ALAT, gamma GT, LDH) 30 mg/kg pc/j : légère atrophie du thymus	30 mg/kg pc/j : ↑ poids du foie, sans lésion histologique associée ou modification de paramètres biologiques (ALAT, gamma GT, LDH) ↓ poids du thymus	[34]
0-3-10-30-90 mg/kg pc/j, gavage 5 j/sem, 35 jours	A partir de 3 mg/kg pc/j : ↓ poids des reins A partir de 10 mg/kg pc/j : ↓ poids du thymus ; ↓ nombre d'érythrocytes, des taux d'hématocrite et d'hémoglobine 90 mg/kg pc/j : ↑ poids du foie (avec hyperplasie des hépatocytes) ; ↓ nombre de lymphocytes dans la rate et des immunoglobulines A sériques		[35]
Injections sous-cutanées de 0,1 à 10 mg/kg	A partir de 1 mg/kg : ↓ érythropoïèse		[36]
0-5-50-100 mg/kg pc/j, via la nourriture 90 jours	A partir 50 mg/kg pc/j : lésions tubulaires rénales (80 à 100 % des animaux) ; ↓ nombre d'érythrocytes et de l'hématocrite 100 mg/kg pc/j : ↓ poids corporel et ↑ poids du foie ; ↓ taux d'hémoglobine	A partir 50 mg/kg pc/j : lésions tubulaires rénales (10 % des animaux) 100 mg/kg pc/j : ↓ nombre d'érythrocytes, hématocrite et hémoglobine	[32]

(↑ : augmentation ; ↓ : diminution)

Tableau 1. Synthèse des effets rénaux, hépatiques et immunotoxiques/hématologiques du B[a]P.

L'absence de myélotoxicité a été observée chez des souris déficientes en récepteur AhR, après une exposition à 120 mg/kg pc/j pendant 6 mois [37].

L'inhalation de 7,7 mg/m³ de benzo[a]pyrène (0,75 ppm, 2 h/j, 5 j/sem, pendant 4 semaines) n'induit aucun effet chez le rat au niveau pulmonaire, nasal ou rénal [38].

L'application quotidienne sur la peau de souris de 16-32 ou 64 µg de B[a]P pendant 29 semaines entraîne, localement à la plus forte dose, la mort des cellules épidermiques puis une régénération, se traduisant par une légère augmentation de l'épaisseur de l'épiderme [39].

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 de 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.

Effets génotoxiques

[3, 28]

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

■ In vitro

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 transformations cellulaires.

Le B[a]P influence aussi la méthylation de l'ADN (mécanisme épigénétique) [40].

■ In vivo

Le B[a]P se fixe à l'ADN et augmente le taux des échanges entre chromatides sœurs (moelle osseuse du hamster chinois et foie du hamster syrien), des aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse du rat et des anomalies spermatiques. Il entraîne la formation de micronoyaux pour les doses allant de 62,5 à 500 mg/kg. Le test de mutation dominante létale et le spot test (une dose de 10 mg/kg) donnent des résultats positifs chez la souris. En revanche, les résultats sont négatifs pour 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).

Le B[a]P est classé Mutagène de catégorie 1B par l'Union européenne.

Effets cancérogènes

[28, 41]

Le B[a]P est un cancérogène local et systémique pour de nombreuses espèces animales quelle que soit la voie d'administration : inhalatoire, orale, cutanée et intratrachéale, et même par injection et par exposition transplacentaire.

Le B[a]P a été classé cancérigène catégorie 1B au niveau de l'Union européenne et appartient au groupe 1 du CIRC, agents cancérigènes pour l'Homme.

Dans son évaluation, le CIRC mentionne que le benzo[a]pyrène est pléiotrope, il possède ainsi la capacité d'affecter de nombreux systèmes cellulaires et de nombreux organes. *In vivo*, de nombreux modes d'action cancérigènes sont probablement impliqués, à des degrés divers : mécanismes via les récepteurs AhR, stress oxydant, immunotoxicité et événements épigénétiques.

Les preuves expérimentales solides et étendues de la cancérigénicité du benzo[a]pyrène chez de nombreuses espèces animales, étayées par des preuves mécanistiques cohérentes et constantes issues d'études expérimentales et humaines, soutiennent la classification globale du benzo[a]pyrène comme cancérigène pour l'Homme (groupe 1).

Chez les rongeurs, le B[a]P est à l'origine de tumeurs aux sites d'injection ou au niveau des nombreux organes comme les voies respiratoires, l'appareil digestif ou les glandes mammaires [41, Cf Tableau 2].

Systemes	Organes	Espèces	Exposition
Voies respiratoires supérieures	Nez, larynx langue	Hamster mâle Souris femelle	Inhalation Voie orale
Voies respiratoires inférieures	poumon	Souris Rat, hamster, singe	Injections SC ou IP, exposition prénatale Instillations intra-trachéales
Appareil digestif	Œsophage, pré-estomac	Hamsters mâles Souris et hamsters	Inhalation Voie orale
	Intestin foie	Hamsters Souris mâles	Voie orale Exposition prénatale, injections IP
Glande mammaire		Rats femelles	Voie orale et IV
Peau		Souris Rats, souris, lapins	Prénatale Voie cutanée
Système lymphatique (lymphomes)		Souris Souris transgénique	IP Voie orale

Tableau 2. Localisation des tumeurs observées dans les études en fonction des espèces et des voies d'administration (SC : sous-cutanée ; IP : intra-péritonéale ; IV : intraveineuse) [41]

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 transformation en néoplasme [42]. Le cancérigène final serait le métabolite BaP-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde [3, 43].

Effets sur la reproduction

[3, 43]

Le B[a]P entraîne des atteintes des organes de la reproduction chez les femelles et les mâles, par voie orale et par inhalation. Il traverse la barrière placentaire du rat et de la souris et provoque une embryo- et fœto-létalité . Par voie orale, des effets sur le développement des nouveau-nés et des atteintes neurologiques sont aussi rapportés.

Fertilité

Système reproducteur mâle

Par voie orale, le B[a]P a de multiples effets sur le système reproducteur mâle des rongeurs comme la baisse de la qualité du sperme ou des changements histologiques au niveau des testicules et des épидидymes.

La baisse de la qualité du sperme se traduit par :

- une diminution du nombre de spermatozoïdes (souris, 1 mg/kg pc/j, gavage, 42 jours ; rat, 5 mg/kg pc/j, gavage, 84 jours) [44, 45] ;
- une diminution de la motilité des spermatozoïdes (souris, 1 mg/kg pc/j, gavage, 42 jours ; rat, 0,01 mg/kg pc/j, gavage 90 jours) [45, 46] ;
- une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux (souris, 50 et 100 mg/kg pc/j, gavage pendant 60 jours ; rat, 5 mg/kg pc/j, gavage pendant 84 jours) [46, 47].

Dans ces mêmes études, différentes atteintes testiculaires ont été constatées. Chez la souris, le poids des testicules a été diminué et le diamètre des tubes séminifères réduit (100 mg/kg pc/j) [47], une diminution du nombre de tubes séminifères contenant des spermatides allongées a été observée (1 et 10 mg/kg pc/j) [45]. Au niveau cellulaire, on a reporté une augmentation du nombre de cellules en apoptose (rat, 0,001 mg/kg pc/j), une perte de cellules de Sertoli (souris, 50 mg/kg pc/j), un réarrangement irrégulier des cellules germinales et une absence de spermatozoïdes (rat, 5 mg/kg pc/j).

Une diminution du diamètre des canaux épидидymaires a aussi été mesurée chez le rat (0,001 mg/kg pc/j).

Des effets similaires ont été rapportés par inhalation. L'instillation de 75 µg/m³ (4 h/j, pendant 60 jours chez le rat) a provoqué une baisse du poids des testicules, de la lumière et du diamètre des tubes séminifères, de la production journalière de spermatozoïdes et de leur motilité ; en revanche, le pourcentage de spermatozoïdes anormaux a augmenté [48, 49].

Système reproducteur femelle

Plusieurs études ont mis en évidence des effets sur la fertilité, tels qu'une diminution du nombre de follicules et par là-même de la fécondité.

Chez la souris femelle chez laquelle on a administré tous les 2 jours pendant 60 jours une dose de 5 et 10 mg/kg pc/j (par gavage), le B[a]P a induit une diminution du poids des ovaires et du nombre des follicules primordiaux, une augmentation de la durée des cycles œstraux et du nombre de cellules folliculaires en apoptose [50]. Dans une étude plus ancienne, le nombre de souris avec des portées viables a diminué chez les femelles exposées à la plus forte dose (gavage, 160 mg/kg pc/j, GD7 à GD16) [51].

Au niveau du col de l'utérus, l'incidence des hyperplasies et de l'inflammation des cellules épithéliales a été augmentée chez des souris exposées à 5 et 10 mg/kg pc/j (gavage, 2 j/sem, 98 jours) [52].

Par inhalation, l'ovulation a diminué à 100 µg/m³ (rats femelles exposées 14 jours avant l'accouplement) [53].

Les atteintes sur les systèmes reproducteurs mâle et femelle pourraient résulter, entre autres, de dommages à l'ADN des cellules germinales, d'une altération de la fonction des cellules de Sertoli et de Leydig, des atteintes de la stéroïdogénèse ou d'un stress oxydatif [43].

Leur caractère trans-générationnel a été mis en évidence chez la souris dans plusieurs études. Une baisse du nombre de spermatozoïdes a été observée dans les générations F1 et F2 non exposées au B[a]P, seules les souris F0 ayant été exposées à 1 mg/kg pc/j de B[a]P pendant 42 jours [45]. De même, la génération F1, issue de souris exposées 10 jours pendant la gestation (10-40-160 mg/kg pc/j par voie orale), a été accouplée à des mâles non exposés : une diminution de la fertilité et de la taille des portées chez la génération F1 a été observée dès 10 mg/kg pc/j [54].

Développement

Les études disponibles par voie orale ont mis en évidence des effets sur les générations F1 et F2, au niveau de leur croissance et de leur capacité à se reproduire à leur tour (Cf. tableau 3).

Espèces	Exposition	Effets sur les mères F0 et les générations F1/F2	Référence bibliographique
Souris	F0 : 0-10-40 ou 160 mg/kg pc/j, GD7 à GD16, gavage F1 : accouplement avec animaux non exposés	≥ 10 mg/kg pc/j F1 : baisse du poids corporel à 42 jours ; baisse du nombre de femelles avec des portées viables, diminution des fertilités mâle et femelle ; baisse de la taille des ovaires ou absence complète, baisse du poids des testicules ; augmentation de l'atrophie des tubes séminifères et de leur vacuolisation F2 : baisse de la taille des portées chez les femelles (aucune portée aux doses supérieures) ≥ 40 mg/kg pc/j / F1 : baisse du poids corporel à 20 jours, atrophie sévère des tubes séminifères 160 mg/kg pc/j : baisse (- 40 %) du nombre de femelles F0 avec des portées viables	[51]
	F0 : 0 ou 10 mg/kg pc/j, GD7 à GD16, gavage F1 : accouplement avec mâles non exposés	F0 : aucune toxicité ou effet sur la fertilité rapporté F1 : diminution du poids des ovaires, nombre faible ou absence de follicules et de corps jaunes F2 : baisse du nombre de descendants, du nombre de nouveau-nés par portée, du nombre de portées et augmentation de délai entre 2 portées	[54]
Rats	0-0,15-0,3-0,6 ou 1,2 mg/kg pc/j, GD14 à GD17, gavage	Aucun effet toxique chez les mères ≥ 0,6 mg/kg pc/j : augmentation des pressions sanguines systolique et diastolique chez les ratons âgés de 53 jours	[55]
	0 ou 0,3 mg/kg pc/j, GD14 à GD17, gavage	Aucun effet toxique chez les mères ou les nouveau-nés	[56]
	0-0,02-0,2 ou 2 mg/kg pc/j, PND5 à PND11, gavage	2 mg/kg pc/j : diminution du poids chez les nouveau-nés âgés de 36 et 71 jours Aucun effet sur différents marqueurs du développement (irruption des incisives, ouverture des yeux ou descente des testicules)	[57]
	0-5-10 ou 25 mg/kg pc/j, PND1 à PND7, gavage	≥ 10 mg/kg pc/j : diminution du poids des nouveau-nés au 8 ^{ème} jour (pas de différence au 35 ^{ème} ou 90 ^{ème} jour) ; baisse du poids des testicules, des taux de testostérone et de la production de spermatozoïdes 25 mg/kg pc/j : augmentation de la vacuolisation des tubes séminifères	[58]

(GD : gestation day ; PND : postnatal day)

Tableau 3. Effets sur le développement du B[a]P pour les générations F1 et F2 de rats et de souris exposées par voie orale [43].

Des effets sur le développement du système nerveux ont aussi été mis en évidence par une batterie de tests neurocomportementaux, suite à des expositions de PND0 à 14 (souris, 0-2 ou 20 mg/kg pc/j, via l'allaitement) ou de PND5 à 11 (rats, 0-0,02-0,2 ou 2 mg/kg pc/j, par gavage), en l'absence de toxicité maternelle et néonatale. Le B[a]P a des effets néfastes sur la mémoire, l'apprentissage et la fonction neuromusculaire et engendre des comportements anxieux. Ces effets sont rapportés dès les plus faibles doses testées [57, 59].

Chez la souris, l'inductibilité du gène (Ah) codant pour l'aryl hydrocarbène 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+) [60].

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.

Par inhalation, une augmentation dose-dépendante de la mortalité embryonnaire et fœtale est visible dès l'instillation à la plus faible dose testée chez le rat (0-25-75 ou 100 µg/m³, 4 h/j, GD 11 à 20) : le taux de survie des fœtus/embryons passe de 97 % chez les témoins à 78, 38 et 34 % respectivement [53].

Effets perturbateurs endocriniens

Chez des rats mâles, l'inhalation de 75 µg/m³ de B[a]P (4 h/j, pendant 60 jours) a provoqué une diminution des concentrations plasmatique et intra-testiculaire de testostérone et une augmentation concomitante de l'hormone lutéinisante plasmatique [48, 49]. Ces effets témoignent de l'atteinte des fonctions endocrine et testiculaire par le benzo[a]pyrène. Des effets similaires ont été rapportés chez des rats recevant 0,1 mg/kg p.c/j de B[a]P par gavage, pendant 90 jours [44].

Chez les rats femelles exposées dans les mêmes conditions (0-25-75 ou 100 µg/m³, 4 h/j, GD11 à GD20), les taux d'hormones ont été mesurés à GD17. Chez les femelles exposées à 75 µg/m³, une diminution des taux sériques d'œstradiol et de prolactine et une augmentation des concentrations plasmatiques en progestérone ont été détectées [53].

Chez la souris femelle (10 mg/kg/j, gavage tous les 2 jours pendant 60 jours), il induit une diminution des taux d'œstradiol et un prolongement du cycle œstral [50]. Aucun effet n'est rapporté à 5 mg/kg p.c/j.

Toxicité sur l'Homme

Il existe peu de données sur la toxicité du B[a]P seul. On le retrouve essentiellement au sein de mélanges, avec d'autres HAP. Dans le cadre d'expositions aiguës, les effets du B[a]P sont limités, se résumant principalement à un effet photosensibilisant. Lors d'une exposition chronique, les études épidémiologiques mettent en évidence un excès de mortalité par pathologies cardiovasculaires (cardiopathie ischémique) et respiratoires (BPCO, asthme, emphysème). Divers types de cancers touchant en particulier la peau, le poumon, la vessie, l'œsophage et le système hémato-lymphatique ont été associés à l'exposition chronique professionnelle à des mélanges d'HAP dont le B[a]P. Le B[a]P est génotoxique et est à l'origine de la formation d'adduits à l'ADN. Il entraîne une toxicité sur les organes reproducteurs masculins et féminins, sur le développement fœtal, ainsi que des perturbations hormonales.

Toxicité aiguë

[61 à 63]

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.

Le benzo[a]pyrène est photosensibilisant.

Toxicité chronique

[64]

Dans une étude multicentrique européenne réalisée dans une cohorte de 12367 asphalteurs employés entre 1913 et 1999 dans 217 entreprises de travaux routiers, l'exposition moyenne au B[a]P, évaluée sur la base d'une matrice emploi-exposition, était associée à une augmentation significative du risque de mortalité par troubles cardio-vasculaires dès le premier groupe d'exposition (> 68 ng/m³), et par cardiopathies ischémiques dans le groupe le plus fortement exposé (> 272 ng/m³). Malgré l'ajustement sur le tabagisme dans cette étude, d'autres facteurs ont toutefois pu contribuer à cet excès de risque [65].

Deux autres études épidémiologiques ayant analysé la relation potentielle entre la survenue de troubles cardiovasculaires et l'exposition aux émissions de bitumes n'ont pas permis de confirmer cette association. Dans cette même cohorte européenne, une autre étude a mis en évidence une augmentation significative du risque de mortalité par pathologies respiratoires non malignes (BPCO, emphysème et asthme), corrélée à l'indice d'exposition cumulée (mais pas à l'exposition moyenne) au B[a]P. Le risque était statistiquement augmenté dès le premier groupe d'exposition (233 à 624 ng/m³/an) [66].

Une étude canadienne réalisée dans une cohorte de 7026 travailleurs en fonderie d'aluminium retrouve une association significative entre la mortalité par cardiopathie ischémique et l'exposition cumulée au B[a]P pour les expositions les plus élevées (> 66,7 µg/m³/an), après ajustement sur le tabagisme. Aucune association n'est mise en évidence entre l'exposition cumulée au B[a]P et la mortalité par pathologies pulmonaires chroniques obstructives et par maladies vasculaires cérébrales. Dans cette étude également, les travailleurs ont été exposés à d'autres nuisances (chimiques ou autres) [67].

Effets génotoxiques

[3]

Aucune étude n'a évalué le potentiel génotoxique du benzo[a]pyrène seul chez l'homme, quelle que soit la voie d'exposition.

Des adduits B[a]P-ADN ont été mis en évidence au niveau des leucocytes circulants de salariés de fonderies de fer finlandais, exposés à des mélanges de HAP contenant notamment du B[a]P. Les taux d'adduits augmentaient avec les concentrations atmosphériques individuelles de B[a]P, celles-ci étant comprises entre 2 et 60 ng/m³ [68].

Une augmentation des taux sanguins (sur lymphocytes circulants) d'adduits B[a]P-ADN a été mise en évidence chez des pompistes sud-africains comparativement à des témoins, même après ajustement sur le tabagisme. Aucune information n'est disponible concernant les niveaux d'exposition au B[a]P et les autres sources d'exposition extra-professionnelles [69].

Effets cancérogènes

[28, 70 à 71]

Aucune information sur le caractère cancérigène du benzo[a]pyrène seul n'est disponible chez l'Homme.

Néanmoins, les expositions à des mélanges contenant du benzo[a]pyrène ont été associées à une série de cancers dans divers secteurs professionnels, notamment :

- production de coke : cancers du poumon ;
- gazéification du charbon : cancers du poumon et de la vessie ;
- travaux de dallage et de couvertures de toits à l'aide de brais de houille : cancers du poumon ;
- distillation de goudron de houille : cancers de la peau ;
- travaux de ramonage exposant à des suies : cancers du poumon, de l'œsophage, du système hémato-lymphatique et de la peau ;
- fonderie d'aluminium : cancers du poumon et de la vessie.

Par ailleurs, des cancers du poumon, de la lèvre, de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, du larynx et de la vessie sont observés dans le cadre du tabagisme.

Le CIRC a considéré l'ensemble de ces données, les résultats des études expérimentales réalisées chez l'animal, ainsi que les données mécanistiques pour classer le B[a]P dans le groupe 1 des substances cancérigènes pour l'Homme.

Les cancers cutanés liés aux HAP en général et au B[a]P en particulier surviennent sur les zones exposées, après contacts répétés, et sont souvent précédés de lésions hyperkératosiques. Ce sont des carcinomes épithélioïdes, en général spinocellulaires.

Effets sur la reproduction

■ Reproduction masculine [72]

Une étude réalisée chez des ouvriers de fours à coke trouve une plus grande fréquence d'oligospermie et le double d'anomalies morphologiques des spermatozoïdes chez les ouvriers les plus exposés comparés aux ouvriers moins exposés aux HAP. L'exposition des salariés à des températures élevées, pourrait néanmoins avoir contribué aux effets observés sur les paramètres spermatiques [73].

Une association négative entre la mobilité spermatique et le taux d'adduits B[a]P-ADN dans les spermatozoïdes a été mise en évidence chez 86 volontaires issus de la population sicilienne [74]. Dans une autre étude italienne réalisée chez 205 hommes exposés professionnellement aux HAP et suivis pour infertilité, le taux d'adduits HAP-ADN était significativement associé à des anomalies de la tête des spermatozoïdes [75].

■ Reproduction féminine [72]

Dans une étude réalisée chez 36 patientes bénéficiant d'un protocole de fécondation *in vitro*, les concentrations de B[a]P dans le liquide folliculaire étaient plus élevées dans le groupe des patientes fumeuses, et chez les patientes n'ayant pas réussi à concevoir par rapport à celles ayant réussi [76].

Une association entre les taux sanguins de B[a]P et l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) a été mise en évidence dans une étude chinoise de type cas-témoins (157 patientes atteintes d'IOP et 217 témoins) [77].

■ Développement [72]

Une forte association entre les taux sanguins d'adduits B[a]P-ADN et les avortements spontanés (survenus avant la 14^e semaine de grossesse) a été mise en évidence dans une étude chinoise de type cas-témoins (81 cas et 81 témoins) [78].

Dans une étude de cohorte chinoise (150 couples mères-enfants vivant à proximité d'une centrale à charbon), une association négative a été mise en évidence entre les taux sanguins (sang du cordon ombilical) d'adduits B[a]P-ADN et le périmètre crânien des nouveau-nés ainsi que le poids des nourrissons à l'âge de 18, 24 et 30 mois. Une association négative était également mise en évidence entre la durée d'exposition prénatale et le poids et la taille des nourrissons à l'âge de 18, 24 et 30 mois [79]. Une autre étude réalisée sur la même cohorte a mis en évidence une association entre les taux sanguins (sang du cordon ombilical) d'adduits B[a]P-ADN et le développement des fonctions motrices et cognitives des nourrissons âgés de 2 ans. L'exposition au plomb pourrait toutefois avoir contribué à l'effet observé [80].

■ Effets perturbateur endocrinien [81]

Dans une étude chinoise de type cas-témoins, où une association entre les taux sanguins de BaP et l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) avait été mise en évidence, les taux sanguins de FSH, LH et hormone anti-Müllérienne (AMH) étaient corrélés à celui du B[a]P : positivement pour FSH et LH et négativement pour AMH [77].

Le benzo[a]pyrène est classé par l'ANSES dans le groupe II : perturbateur endocrinien présumé.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : juillet 2022

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 chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

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.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail (Décret n° 2021-434 du 12 avril 2021) fixant des VLEP contraignantes.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive (UE) 2019/130 du parlement européen et du conseil du 16 janvier 2019 (*JOUE* du 31/01/2019).

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, 16 bis et 36 bis.

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

Surveillance post-exposition ou post-professionnelle

- Article D. 461-23 du Code de la sécurité sociale.
- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

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 :

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 du benzo[a]pyrène figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- 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

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

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour la cancérogénicité.

Pour plus d'informations, consulter le site de l'ECHA sur l'application des critères CLP (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>)

Interdiction / Limitations d'emploi

- **Annexe XVII** du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) établissant la liste des substances soumises à restriction ou limitation d'emploi :
 - Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII du 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 1A ou 1B ; point 29 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées mutagènes 1A ou 1B ; point 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées reprotoxiques 1A ou 1B) ;
 - 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 50 : limitation d'emploi à destination du grand public concernant huit hydrocarbures aromatiques polycycliques) ;
 - Règlement (UE) n° 2018/1513 de la Commission du 10 octobre 2018 (point 72 : limitation d'emploi du benzo[a]pyrène dans les vêtements et accessoires connexes, textiles et chaussures) ;
 - Règlement (UE) n° 2020/2081 de la Commission du 14 décembre 2020 (point 75 : limitation d'emploi du benzo[a]pyrène dans des mélanges destinés à être utilisés à des fins de tatouage).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et 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 (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

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

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : Lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec **la peau** et **les yeux**. **Éviter l'inhalation** poussières. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des poussières et vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [82].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées au B[a]P.
- 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 ».
- Éviter tout rejet atmosphérique de B[a]P.
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [83].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du B[a]P sans prendre les précautions d'usage [84].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail, à **l'humide** ou en utilisant un **système d'aspiration**.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [85 à 88].

- Appareils de protection respiratoire : Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type P3 lors de la manipulation de la substance [89].
- Gants : Les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont les suivants : le caoutchouc butyle et l'élastomère Viton[®]. Certains matériaux sont à éviter : les caoutchoucs naturel, néoprène et nitrile et le polychlorure de vinyle [90 à 92].
- Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de **l'état physique** de la substance. **Seul le fabricant du vêtement** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [93].
- Lunettes de sécurité : La rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [94].

Stockage

- Stocker le B[a]P dans des locaux **frais** et **sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes et des rayons solaires.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le B[a]P.

- Conservier les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de cristaux, **le balayage et l'utilisation de la soufflette sont à proscrire**. Récupérer le produit en l'aspirant avec un aspirateur industriel.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité** [95].

Au point de vue médical

Lors des visites initiale et périodiques

Rechercher particulièrement lors de l'interrogatoire et l'examen clinique, des antécédents de pathologies respiratoires, cardiovasculaires et dermatologiques chroniques, des signes d'irritation des muqueuses oculaire et respiratoire, des lésions cutanées, ainsi que des symptômes évocateurs d'une atteinte des voies urinaires, et des fonctions respiratoire et cardiaque.

L'examen clinique pourra être complété par la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires qui serviront de référence. La périodicité des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (examens radiologiques, bilans biologiques, analyses urinaires, etc.) seront déterminées par le médecin du travail, en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Les fumeurs seront informés des risques liés à l'effet additif du tabac.

Déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des fumées ou des aérosols contenant du B[a]P.

Fertilité / Femmes enceintes et/ou allaitantes

L'exposition au B[a]P des femmes enceintes ou allaitantes est réglementairement interdite. Il est conseillé de ne pas commencer une grossesse dans les trois mois suivant une exposition accidentelle, maternelle ou paternelle. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse ou dans les 3 mois précédant le début de celle-ci était signalée, informer la personne qui prend en charge le suivi de la grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.

Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits. Informer les salarié(e)s exposé(e)s des dangers de cette substance pour la fertilité et la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention.

Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Surveillance biologique

Le dosage du 3-hydroxybenzo[a]pyrène urinaire, métabolite du B[a]P, au début du poste suivant (pour évaluer l'exposition de la journée précédente) ou au début de poste en fin de semaine (pour prendre en compte l'accumulation au cours de la semaine de travail) est proposé pour la surveillance biologique des travailleurs exposés à des mélanges d'HAP contenant du B[a]P. Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles et issues de la population générale sont disponibles pour cet indicateur [30].

Surveillance post-exposition et post-professionnelle

Le médecin pourra s'appuyer sur les recommandations de la Haute autorité de santé concernant la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des cancérogènes pulmonaires ou à des cancérogènes pour la vessie [96, 97].

Conduites à tenir en cas d'urgence

- En cas de contact cutané** avec le produit pur ou avec des mélanges d'HAP dont le B[a]P : appeler rapidement un centre antipoison. Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Dans tous les cas consulter un médecin.
- En cas de projection oculaire** avec le produit pur ou avec des mélanges d'HAP dont le B[a]P : appeler rapidement un centre antipoison. Rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas consulter un ophtalmologiste, et le cas échéant signaler le port de lentilles.
- En cas d'inhalation** de fumées ou d'aérosols susceptibles de contenir du B[a]P : appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). Dans tous les cas, consulter rapidement un médecin.

Bibliographie

- Lafontaine M, Limasset JC *et al.* - Huiles minérales et cancers cutanés. Nancy : INRS ; coll. Notes scientifiques et techniques ; 1978 ; NS 17.
- Status assessment of toxic chemicals. 12. Polynuclear aromatic compounds. Cincinnati : Environmental protection agency ; sept. 1977.
- Benzo[a]pyrène. Fiche de données toxicologiques et environnementales. INERIS, 2019 (<https://www.ineris.fr/fr>).
- Benzo[a]pyrène. Fiche IPCS. ICSC 0104. International Labour Organization (ILO), 2014 (<https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home>).
- Benzo[a]pyrène. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- Pohanish RP, Greene SA - Wiley Guide to chemical incompatibilities. Hoboken : Wiley ; 2009 1110 p.
- Les valeurs limites d'exposition professionnelle. Brochure ED 6443. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Benzo[a]pyrène. Liste des VLEP françaises. INRS (<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65>).

- 9 | HAP. Méthode M-232. In : MétroPol, INRS, 2018. (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 10 | Polynuclear Aromatic Hydrocarbons. Method 5506. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1998 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- 11 | Polynuclear Aromatic Hydrocarbons. Method 5515. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1994 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- 12 | Polycyclic aromatic hydrocarbons. In : The MAK collection for Occupational Health and Safety, Volume 2, 1673-1689, 17 p., 2017 (<https://doi.org/10.1002/3527600418.am0pahsd0019>).
- 13 | MTA/MA-039/A00. Metodos de Toma de muestra y Analisis (MTA). Methods of sampling and analysis. INSST (<https://www.insst.es/metodos-de-toma-de-muestras-y-analisis>).
- 14 | Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) schwerer flüchtig, 8408. Messung von Gefahrstoffen IFA-Arbeitsmappe. IFA (<https://www.ifa-arbeitsmappdigital.de>).
- 15 | Foth H, Kahl R et Kahl GF - Pharmacokinetics of low doses of benzo[a]pyrene in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1988 ; 26(1) : 45-51.
- 16 | Kao J, Patterson FK et Hall J - Skin Penetration and Metabolism of Topically Applied Chemicals in Six Mammalian Species, Including Man : An *in Vitro* Study with Benzo[a]pyrene and Testosterone. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985 ; 81 : 502-516.
- 17 | Mitchell CE - Distribution and retention of benzo(a)pyrene in rats after inhalation. *Toxicol Lett.* 1982 ; 11 : 35-42.
- 18 | Ramesh A, Inyang F, Hood DB, Archibong AE *et al.* - Metabolism, bioavailability, and toxicokinetics of Benzo(a)pyrene in F-344 rats following oral administration. *Exp Toxic Pathol.* 2001 ; 53 : 275-290.
- 19 | Wu J, Ramesh A, Nayyar T et Hood DB - Assessment of metabolites and AhR and CYP1A1 mRNA expression subsequent to prenatal exposure to inhaled benzo (a) pyrene. *Int J Devl Neuroscience.* 2003 ; 21(6) : 33-346.
- 20 | 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.
- 21 | Yang Y, Sjøvall J, Rafter J et Gustafsson JA - Characterisation of neutral metabolites of benzo(a)pyrene in urine from germfree rats. *Carcinogenesis.* 1994 ; 15(4) : 681-689.
- 22 | Hack A et Selenka F - Mobilization of PAH and PCB from contaminated soil using a digestive tract model. *Toxicol Lett.* 1996 ; 88 : 199-210.
- 23 | Moody RP, Nadeau B et Chu I - *In vivo* and *in vitro* dermal absorption of benzo[a]pyrene in rat, guinea pig, human and tissue-cultured skin. *J Dermatol Sci.* 1995 ; 9 : 48-58.
- 24 | Yu Z, Wang X, Tao S *et al.* - Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Residues in Human Milk, Placenta, and Umbilical Cord Blood in Beijing, China. *Environ Sci Technol.* 2011 ; 45 : 10235-10242.
- 25 | Brookes P - Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutat Res.* 1977 ; 39 : 257-284.
- 26 | Bock KW et Bock-Hennig BS - 2010, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) : from purification of Ah-receptor-inducible UGT1A6 to coordinate regulation of subsets of CYPs, UGTs, and ABC transporters by nuclear receptors. *Drug Metab Rev.* 2010 ; 42(1) : 6-13.
- 27 | Meinl W, Ebert B, Glatt H et Lampen A - Sulfotransferase Forms Expressed in Human Intestinal Caco-2 and TC7 Cells at Varying Stages of Differentiation and Role in Benzo[a]pyrene Metabolism. *Drug Metab Disp.* 2008 ; 36(2) : 276-283.
- 28 | Benzo[a]pyrene. In : IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 100F. IARC, 2012 (<http://monographs.iarc.fr/>).
- 29 | 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.
- 30 | Benzo[a]pyrène. In : BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 31 | Awogi T et Sato T - Micronucleus test with benzo[a]pyrene using a single peroral administration and intraperitoneal injection in males of the MS/Ae and CD-1 mouse strains. *Mutat Res.* 1989 ; 223 : 353-356.
- 32 | Knuckles ME, Inyang F et Ramesh A - Acute and Subchronic Oral Toxicities of Benzo[a]pyrene in F-344 Rats. *Toxicol Sci.* 2001 ; 61 : 382-388.
- 33 | Lewis FA, Heise ER et Tulis JJ - Delayed hypersensitivity to hapten-skin protein conjugates in guinea pigs sensitized to benzo(a)pyrene. *Int Arch All Appl Immunol.* 1978 ; 57 : 535-541.
- 34 | Kroese ED, Muller JA, Mohm GR, Dortant PM *et al.* - Tumorigenic effects in Wistar rats orally administered benzo[a]pyrene for two years (gavage studies). Implications for human cancer risks associated with oral exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. RIVM, Report 658603 010, 2001.
- 35 | De Jong WH, Kroese ED, Vos JG et Van Loveren H - Effects of postnatal exposure to benzo[a]pyrene on the immunity of immature rats. *Toxicol Sci.* 1999 ; 50 : 214-220.
- 36 | Matiasovic J, Leva L, Maskova J, Kummer V *et al.* - Effects of postnatal exposure to benzo[a]pyrene on the immunity of immature rats. *Vet Med.* 2008 ; 53(2) : 93-100.
- 37 | Legraverend C, Harrison DE, Ruscetti FW et Nebert DW - Bone Marrow Toxicity Induced by Oral Benzo[a]pyrene : Protection Resides at the Level of the Intestine and Liver. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1983 ; 70 : 390-401.
- 38 | Wolff RK, Griffith WC, Henderson RF, Hahn FF *et al.* - Effects of repeated inhalation exposures to 1-nitropyrene, benzo[a]pyrene, Ga₂O₃ particles, and SO₂ alone and in combinations on particle clearance, bronchoalveolar lavage fluid composition, and histopathology. *J Toxicol Environ Health.* 1989 ; 27(1) : 123-138.
- 39 | Albert RE, Miller ML, Cody T, Andringa A *et al.* - Benzo[a]pyrene-induced skin damage and tumor promotion in the mouse. *Carcinogenesis.* 1991 ; 12(7) : 1273-1280.
- 40 | Bukowska B et Sicinska P - Influence of Benzo(a)pyrene on Different Epigenetic Processes. *Int J Mol Sci.* 2021 ; 22 : 13453.
- 41 | Polycyclic aromatic hydrocarbons - In : Report on Carcinogens, Fifteenth Edition - NTP, 2021.
- 42 | 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.

- 43 | Toxicological review of Benzo[a]pyrene. Environmental Protection Agency (US EPA), 2017.
- 44 | Chung JY, Kim YJ, Kim JY, Lee SG *et al.* - Benzo[a]pyrene Reduces Testosterone Production in Rat Leydig Cells via a Direct Disturbance of Testicular Steroidogenic Machinery. *Environ Health Perspect.* 2011 ; 119(11) : 1569-1574.
- 45 | Mohamed EA, Song WH, Oh SA, Park YJ *et al.* - The transgenerational impact of benzo(a)pyrene on murine male fertility. *Hum Reprod.* 2010 ; 25(10) : 2427-2433.
- 46 | Chen X, An H, Ao L, Sun L *et al.* - The combined toxicity of dibutyl phthalate and benzo(a)pyrene on the reproductive system of male Sprague Dawley rats *in vivo*. *J Hazard Mater.* 2011 ; 186 : 835-841.
- 47 | Jeng HA, Yordt D, Davis S et Swanson JR - Assessment of Alteration of Reproductive System *In Vivo* Induced by Subchronic Exposure to Benzo(a)pyrene via Oral Administration. *Environ Toxicol.* 2013 ; 30(1) : 1-8.
- 48 | Archibong AE, Ramesh A, Niaz MS, Brooks CM *et al.* - Effects of Benzo(a)pyrene on Intra-testicular Function in F-344 Rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2008 ; 5(1) : 32-40.
- 49 | Ramesh A, Inyang F, Lunstra DD, Niaz MS *et al.* - Alteration of fertility endpoints in adult male F-344 rats.
- 50 | Xu C, Chen JA, Qiu Z, Zhao Q *et al.* - Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase downregulation in female Sprague-Dawley rats following combined oral exposure to benzo[a]pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol Lett.* 2010 ; 199 : 323-332.
- 51 | Mackenzie KM et Angevine DM - Infertility in mice exposed in utero to Benz(a)pyrene. *Biol Reprod.* 1981 ; 24 : 183-191.
- 52 | Gao M, Li Y, Sun Y, Shah W *et al.* - Benzo[a]pyrene Exposure Increases Toxic Biomarkers and Morphological Disorders in Mouse Cervix. *Basic Clin Pharma Toxicol.* 2011 ; 109(5) : 398-406.
- 53 | Archibong AE, Inyang F, Ramesh A, Greenwood M *et al.* - Alteration of pregnancy related hormones and fetal survival in F-344 rats exposed by inhalation to benzo(a)pyrene. *Reprod Toxicol.* 2002 ; 16 : 801-808.
- 54 | Kristensen P, Eilertsen E, Einarsdottir E, Haugen A *et al.* - Fertility in Mice after Prenatal Exposure to Benzo[a]pyrene and Inorganic Lead. *Environ Health Perspect.* 1995 ; 103(6) : 588-590.
- 55 | Jules GE, Pratap S, Ramesh A et Hood DB - *In utero* exposure to benzo[a]pyrene predisposes offspring to cardiovascular dysfunction in later-life. *Toxicology.* 2012 ; 295(1-3) : 56-67.
- 56 | McCallister M, Maguire M, Ramesh A, Aimin Q *et al.* - Prenatal exposure to benzo[a]pyrene impairs later-life cortical neuronal function. *NeuroToxicology.* 2008 ; 29 : 846-854.
- 57 | Chen C, Tang Y, Jiang X, Qi Y *et al.* - Early Postnatal Benzo[a]pyrene Exposure in Sprague-Dawley Rats Causes Persistent Neurobehavioral Impairments that Emerge Postnatally and Continue into Adolescence and Adulthood. *Toxicol Sci.* 2012 ; 125(1) : 248-261.
- 58 | Liang J, Zhu H, Li C, Ding *et al.* - Neonatal exposure to benzo[a]pyrene decreases the levels of serum testosterone and histone H3K14 acetylation of the St AR promoter in the testes of SD rats. *Toxicology.* 2012 ; 302 : 285-291.
- 59 | Bouayed J, Desor F, Rammal H, Kiemer AK *et al.* - Effects of lactational exposure to benzo[a]pyrene (B[a]P) on postnatal neurodevelopment, neuronal receptor gene expression and behaviour in mice. *Toxicology.* 2009 ; 259 : 97-106.
- 60 | Shum S, Jensen NM, Nebert DW - The Murine Ah locus : *In utero* toxicity and teratogenesis associated with genetic differences in benzo[a]pyrene metabolism. *Teratol.* 1979 ; 20 : 365-376.
- 61 | Benzo(a)pyrene. In : Certain polycyclic aromatic hydrocarbons and heterocyclic compounds IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of the chemical to man. Volume 3. IARC, 1973 (<http://monographs.iarc.fr/>).
- 62 | Malte John S, Duus Johansen J, Rustemeyer T, Elsner P *et al.* - Kanerva's Occupational Dermatology. 3^e édition. Cham, Suisse : Springer ; 2020 : 2597 pages.
- 63 | Crépy MN - Photosensibilisation, cancers cutanés et exposition professionnelle aux ultraviolets. Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 69. *Doc Méd Trav.* 2004 ; 97 : 109-119 (<https://www.rst-sante-travail.fr/>).
- 64 | Evaluation des risques sanitaires liés à l'utilisation professionnelle des produits bitumineux et de leurs additifs. Avis de l'Anses n°2008-SA-0410. ANSES 2008 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 65 | Burstyn I, Kromhout H, Partanen T, Svane O *et al.* - Polycyclic aromatic hydrocarbons and fatal ischemic heart disease. *Epidemiology.* 2005 ; 16(6), 744-750.
- 66 | Burstyn I, Boffetta P, Dick Heederik D, Partanen T *et al.* - Mortality from obstructive lung diseases and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among asphalt workers. *American Journal of Epidemiology* 2003 ; 158(5), 468-478.
- 67 | Friesen M, Demers PA, Spinelli JJ, Eisen EA *et al.* - Chronic and Acute Effects of Coal Tar Pitch Exposure and Cardiopulmonary Mortality Among Aluminum Smelter Workers. *Am J Epidemiol.* 2010 ; 172 : 790-799.
- 68 | Santella R.M, Hemminki K, Tang D.L, Paik M *et al.* - Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in white blood cells and urinary 1-hydroxypyrene in foundry workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993 ; 2(1) : 59-62.
- 69 | Naidoo RN, Makwela MH, Chuturgoon A, Tiloke C *et al.* - Petrol exposure and DNA integrity of peripheral lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016 ; 89:785-792.
- 70 | Paul A, Normand J.C, Massardier-Pilonchéry A, Fervers B *et al.* - Cancers professionnels. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement. 16-532-A-10 Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson 2020 : 39(4) : 1-14.
- 71 | Baud F, Garnier R (Eds) - Toxicologie clinique. 6^{ème} édition. Paris : Lavoisier Médecine-Sciences ; 2017 : 1654 p.
- 72 | Toxicological Review of Benzo(a)pyrene. - Environmental Protection Agency (US EPA), 2017 (<https://www.epa.gov/iris>).
- 73 | Hsu PC, Chen IY, Pan CH, Wu KY, *et al.* - Sperm DNA damage correlates with polycyclic aromatic hydrocarbons biomarker in coke-oven workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006 ; 79 : 349-356.
- 74 | Oliveri Conti G, Eugenio Calogero A, Giaccone F, Fiore M *et al.* - B(a)P adduct levels and fertility : A cross-sectional study in a Sicilian population. *Mol Med Rep.* 2017 ; 15 : 3398-3404.
- 75 | Gaspari L, Chang SS, Santella RM, Garte S *et al.* - Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in human sperm as a marker of DNA damage and infertility. *Mutat Res.* 2003 ; 535 : 155-160.

- 76 | Neal MS, Zhu J, Foster WG - Quantification of benzo[a]pyrene and other PAHs in the serum and follicular fluid of smokers versus non-smokers. *Reprod Toxicol*. 2008 ; 25 : 100-106.
- 77 | Ye X - Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and risk for premature ovarian failure and reproductive hormones imbalance. *J Environ Sci*. 2020 ; 91 : 1-9
- 78 | Wu J, Hou H, Ritz B, Chen Y *et al.* - Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and missed abortion in early pregnancy in a Chinese population. *Sci Total Environ*. 2010 ; 408 : 2312-2318.
- 79 | Tang D, Li TY, Liu JJ, Chen YH *et al.* - PAH-DNA adducts in cord blood and fetal and child development in a Chinese cohort. *Environ Health Perspect*. 2006 ; 114 : 1297-1300.
- 80 | Tang DL, Li TY, Liu JJ, Zhou ZJ *et al.* - Effects of prenatal exposure to coal-burning pollutants on children's development in China. *Environ Health Perspect*. 2008 ; 116 : 674-67.
- 81 | Benzo(a)pyrène in ANSES : annexe de l'avis et rapport relatif à l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation. 2021. (<https://www.anses.fr/>).
- 82 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 83 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 84 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (<https://www.ameli.fr/>).
- 85 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 86 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 87 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 88 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 89 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 90 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 91 | Benzo[a]pyrène. In : Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 7th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 92 | Benzo[a]pyrène. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 93 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 94 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 95 | Equipements de premiers secours en entreprise : douches de sécurité et lave-oeil. Fiche pratique de sécurité ED 151. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 96 | Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes chimiques : application aux cancérigènes pour la vessie, avril 2012. TM 24. Références en santé au travail. 2012 (131) : 41-72.
- 97 | Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes pulmonaires, octobre 2015. TM 36. Références en santé au travail. 2016 (145) : 65-110.

Historique des révisions

1 ^{re} édition	1982
2 ^{de} édition	1997
3 ^e édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> ■ Etiquetage ■ Méthodes de détection ■ Valeur limites d'exposition professionnelle ■ Réglementation 	2007
4 ^e édition (mise à jour complète)	Juillet 2022