

Réf : 202.0524 – v1.0

Annexe 3 : Fiches toxicologiques

Sommaire

ACETALDEHYDE (N° CAS 75-07-0) – REV 05/2018	4
ACROLEINE (N° CAS 107-02-8) – REV 10/2022	14
AMMONIAC (N° CAS 7664-41-7) - REV 05/2018.....	25
ANTIMOINE (N°CAS 7440-36-0) ET SES COMPOSES – REV 05/2018.....	35
ARSENIC (N° CAS 7440-38-2) ET SES DERIVES INORGANIQUES – REV 05/2018.....	44
BENZENE (N° CAS 71-43-2) – REV 03/2021.....	55
CADMIUM (N° CAS 7440-43-9) – REV 05/2018.....	65
CHLOROBENZENE (N° CAS 108-90-7) – REV 12/2014.....	76
CHLOROFORME (N° CAS 67-66-3) – REV 05/2019	83
CHLORURE D’HYDROGENE (N° CAS 7647-01-0) – REV 12/2014.....	94
CHLORURE DE VINYLE (N° CAS 75-01-4) – REV 01/2015.....	102
CHROME (N° CAS 7440-47-3) ET SES COMPOSES– REV 05/2018	110
COBALT (N° CAS 7440-48-4) – REV 06/2023.....	123
CUIVRE (N° CAS 7440-50-8) – REV 09/2015.....	131
1,2-DIBROMOETHANE (N° CAS 106-93-4) – REV 04/2019	138
1,2-DICHLOROETHANE (N° CAS 107-06-2) – REV 01/2015.....	146
DIOXINES, FURANES ET POLYCHLOROBIPHENYLES DE TYPE DIOXINE (N°CAS -) – REV 03/2021	154
DIOXYDE DE SOUFRE (N° CAS 7446-09-5) - REV 03/2021	165
ÉTAIN (N° CAS 7440-31-5) ET SES COMPOSES – REV 05/2018	172
ETHYLBENZENE (N° CAS 100-41-4) – REV 06/2023	183
FLUORURE D’HYDROGENE (N° CAS 7664-39-3) – REV 07/2017	191
FORMALDEHYDE (N° CAS 50-00-0) – REV 06/2018.....	198
HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (N°CAS -) – REV 05/2018	207
MANGANESE (N° CAS 7439-96-5) – REV 05/2018.....	231
MERCURE (N° CAS 7439-97-6) ET COMPOSES – 03/2021	239
MONOXYDE DE CARBONE (N° CAS 630-08-0) – REV 06/23	252
NICKEL (N° CAS 7440-02-0) ET SES COMPOSES – REV 05/2018.....	258
OXYDES D’AZOTE (N°CAS -) – REV 06/2023.....	270
PHENOL (N° CAS 108-95-2) - REV 11/2014	277
PLOMB (N° CAS 7439-92-1) – REV 05/2018.....	285
POUSSIÈRES (N°CAS -) – REV 02/2023.....	295
PROPIONALDEHYDE (N° CAS 123-38-6) – REV 03/2015.....	302
SELENIUM (N° CAS 7782-49-2) REV-12/2014	308
STYRENE (N° CAS 100-42-5) – REV 09/2015	314
SULFURE D’HYDROGENE (N° CAS 7783-06-4) – REV 12/2014	322

Réf : 202.0524 – v1.0

TELLURE (N° CAS 13494-80-9) – REV 05/2018	329
TETRACHLOROETHYLENE (N° CAS 127-18-4) – REV 07/2018	331
TETRACHLORURE DE CARBONE	340
THALLIUM (N° CAS 7440-28-0) – REV 12/2014.....	345
TOLUENE (N° CAS 108-88-3) –REV 05/2018	347
VANADIUM (N° CAS 7440-62-2) ET SES COMPOSES – REV 05/2018	356
XYLENES (N° CAS 1330-20-7) REV – 06/2023.....	367
ZINC (N° CAS 7440-66-6) – REV 05/2018	375

Acétaldéhyde (N° CAS 75-07-0) – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

L'acétaldéhyde est un liquide incolore volatil, à odeur fruitée puis acre et suffocante, les concentrations augmentant (INRS, 2004 ; IPCS, 1995).

I.2. Utilisation

L'acétaldéhyde est essentiellement utilisé pour la fabrication d'acide acétique. Il entre dans la composition de parfums, de colorants et d'arômes alimentaires (INRS, 2004 ; IPCS, 1995).

I.3. Sources d'exposition

L'acétaldéhyde est un intermédiaire métabolique chez l'Homme et chez les plantes supérieures. Les sources d'exposition anthropique sont les gaz d'échappement des véhicules à moteur, la décomposition des hydrocarbures, des déchets et la combustion du gaz, du mazout et de la houille. La principale source d'exposition humaine est le métabolisme de l'alcool et la fumée de cigarette (IPCS, 1995).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

L'acétaldéhyde n'est pas persistant dans l'environnement (Santé Canada, 2000)

Dans l'air, l'acétaldéhyde est transformé par différents mécanismes photochimiques (demi-vie = 10 à 60 heures) (IPCS, 1995).

Dans l'eau, l'acétaldéhyde est miscible. Sa demi-vie est de 1,9 heure.

Dans les sols, l'acétaldéhyde est mobile (Santé Canada, 2000). Il n'a pas été recueilli de concentrations moyennes récentes dans la littérature consultée.

Dans les végétaux, il n'a pas été recueilli de donnée.

Dans les aliments, une étude aux Pays-Bas a montré que les teneurs étaient généralement inférieures à 1 mg.kg⁻¹ mais pouvaient atteindre occasionnellement plusieurs centaines de mg.kg⁻¹ dans certains jus de fruit et dans le vinaigre. Pour la population générale, la principale source d'exposition est de loin le métabolisme de l'alcool (OMS, 1995).

Concentrations environnementales en acétaldéhyde			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone éloignée de toute source de pollution : 0,5 µg.m ⁻³	synthèse des références IPCS	IPCS, 1995
	zones d'urbanisation variées : 2 µg.m ⁻³		
	zone rurale, urbaine et suburbaine : 1,9 µg.m ⁻³ (0,39-3,35 µg.m ⁻³)	Canada, 1989 à 1997	Santé Canada, 2000
Eau	eau potable : 0,1 µg.L ⁻¹	1 seule référence	IPCS, 1995
Aliment	< 1 mg.kg ⁻¹	Étude aux Pays-Bas (aliments divers)	OMS, 1995
	Quelques centaines de mg.kg ⁻¹	Étude aux Pays-Bas (jus de fruit, vinaigre)	OMS, 1995

I.5. Facteurs de conversion

1,8 mg.m⁻³ = 1 ppm (OEHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Les principales voies d'exposition sont respiratoires et orales par l'intermédiaire des aliments et des boissons (négligeable pour l'eau). L'absorption et la distribution de l'acétaldéhyde sont peu documentées. Il serait fixé par les globules rouges et serait réparti dans le sang, le foie, les reins, le cœur et les tissus musculaires. L'acétaldéhyde est essentiellement métabolisé dans le foie.

Lors de l'absorption par voie digestive, l'acétaldéhyde est complètement transformé dans l'organisme et ne ressort pas sous forme inchangée (IPCS, 1995).

2.2. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'acétaldéhyde est faible. Il a été répertorié une irritation oculaire après exposition à 50 ppm pendant 15 minutes et une irritation des voies respiratoires pour une exposition à 134 ppm pendant 30 minutes (INRS, 2004).

2.3. Toxicité chronique

La toxicité chronique est peu documentée.

2.3.1. Effets systémiques

Il n'y a pas d'étude rapportant les effets chroniques de l'exposition à l'acétaldéhyde chez l'Homme. Chez les animaux, l'exposition chronique par voie respiratoire induit une altération de l'épithélium respiratoire. Chez les animaux, l'exposition chronique par voie orale induit une synthèse de collagène au niveau du foie.

2.3.2. Effets cancérigènes

Les études humaines ne sont pas suffisamment fiables pour que les cas de cancer puissent être reliés à l'exposition à l'acétaldéhyde (multi-exposition, fumeurs, nombre de personnes exposées non renseigné). Chez les animaux les résultats sont variables d'une espèce à l'autre.

Classements cancérigène de l'acétaldéhyde	
Classement	Organisme
2B	CIRC (1999)
B2	EPA (1991)
3	Union européenne (JOCE, 1993) ¹
2	Union Européenne (JOCE, 2008) ²

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé l'acétaldéhyde comme mutagène (JOCE, 1993 ; JOCE 2008).

Des études récentes ont montré que l'acétaldéhyde n'est pas mutagène sur bactéries avec le test d'Ames mais induirait des mutations récessives liées au sexe chez la drosophile (Ineris, 2008). Des études *in vitro* ont montré que l'acétaldéhyde induit des mutations géniques, des effets clastogènes et des échanges de chromatides sœurs dans les cellules de mammifères (OMS-IPCS, 1995 ; Santé Canada, 2000).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé l'acétaldéhyde comme reprotoxique (JOCE, 1993 ; JOCE, 2008).

Il n'a pas été recueilli de donnée sur les effets de l'acétaldéhyde sur la reproduction. L'acétaldéhyde pourrait être responsable en partie du syndrome d'alcoolisme fœtal (INRS, 2004 ; IPCS, 1995).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **OEHHA, 2008 : 470 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure**

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 142 mg.m^{-3} d'acétaldéhyde, correspondant à une **bronchoconstriction** (chute de 20 % du volume expiratoire forcé) chez 61 adultes asthmatiques exposés par nébulisation (Prieto *et al.*, 2000). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 à ce LOAEL (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 30 pour la variabilité humaine relative à l'exacerbation de l'asthme chez les enfants et une hyper-réactivité à la métacholine).

- **Expertise Ineris, 2011 : pas de VTR aiguë**

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8h, correspondent à des seuils accidentels et ne sont retenus par l'Ineris dans ces choix de VTR.

- **Anses, 2014 : 3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure**

Cette valeur guide de la qualité de l'air intérieur (VGQAI) établie par l'Anses est fondée exclusivement sur des critères sanitaires et selon la méthodologie d'une VTR. Bien qu'elle puisse être assimilée à une VTR, le groupe de travail, elle n'est pas appréhendée pour le choix des VTR car les VGAI « *sont spécifiques à une exposition de la population générale à une substance chimique donnée présente dans l'air intérieur des bâtiments* ».

La VTR est basée sur l'étude de Pietro *et al.* (2000) qui a exposé 61 volontaires asthmatiques et 20 sujets témoins sains à une solution d'acétaldéhyde en aérosol (soit 150 mg/m^3 à 1200 mg/m^3). La LOAEC correspondant à l'effet critique retenu, la **bronchoconstriction** induite chez les asthmatiques, est de 142,3 mg/m^3 . Un facteur d'incertitude de 45 est appliqué à la LOAEC (5 pour l'utilisation d'un LOAEC plutôt qu'une NOAEC, 3 pour la variabilité interindividuelle et 3 pour l'extrapolation pour la prise en compte d'un manque de données).

- **Expertise Ineris, 2017 : 3000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure (Anses, 2014)**

L'Ineris assimile la VGAI de l'Anses à une VTR et la considère comme la plus pertinente parmi celles existantes en 2017.

3.2. VTR sur 8 heures

- **OEHHA, 2008 : 300 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 8 heures**

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 720 mg.m^{-3} d'acétaldéhyde, un NOAEL de 270 mg.m^{-3} et une benchmark concentration de 178 mg.m^{-3} , correspondant à une **dégénérescence de l'épithélium olfactif** chez des rats Wistar (Appelman *et al.*, 1982, 1986). Les rats sont 10 à 40 animaux par groupes exposés à 0, 273, 728, 910, 1820, 4004, 9100 mg.m^{-3} , 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines. Une concentration humaine équivalente a été calculée, de 242 mg.m^{-3} ($178 \text{ mg.m}^{-3} \times 1,36$) (Teeguarden *et al.*, 2008). La concentration a ensuite été ajustée pour une exposition continue à 86,5 mg.m^{-3} ($242 \times 6/24 \times 20/10 \times 5/7$). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 ($\sqrt{10}$ pour tenir compte de l'exposition des rats pendant 8 à 12 % de leur vie, $\sqrt{10}$ pour le manque de donnée sur l'extrapolation inter-espèces, $\sqrt{10}$ pour les variations interindividuelles et 10 pour l'exacerbation potentielle de l'asthme chez les enfants).

- **Expertise Anses, 2010 : 300 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 8 heures (OEHHA, 2008)**

Dans le cadre de son avis relatif aux activités professionnelles et qualité de l'air des parcs de stationnement couverts l'Anses se base sur la VTR de l'OEHHA pour l'estimation de la VTR associée à une exposition répétée en acétaldéhyde sur 8 heures.

- **Expertise Ineris, 2011 : pas de VTR 8h**

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8h, correspondent selon l'Ineris à des seuils accidentels et ne sont retenus par l'Ineris dans ces choix de VTR.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

▪ EPA, 1991 : 9 $\mu\text{g.m}^{-3}$

Cette valeur a été établie à partir de deux études (Appelman *et al.*, 1986, 1982) chez des rats Wistar exposés pendant 4 semaines, 6 heures par jour, 5 jours par semaine à 0, 273 et 910 mg.m^{-3} (10 rats par groupe). Il a été observé une **dégénérescence de l'épithélium olfactif** pour un NOAEL de 273 mg.m^{-3} , ajusté sur la durée d'exposition à 48,75 mg.m^{-3} et pour une exposition humaine à 8,7 mg.m^{-3} . Un facteur d'incertitude de 1000 est appliqué (10 pour l'utilisation d'une étude subchronique, 10 pour l'extrapolation d'espèce et 10 pour la variabilité humaine). Même si l'étude est de courte durée, les effets observés sont cohérents avec ceux observés dans les études chroniques à des concentrations élevées.

▪ OMS-IPCS, 1995 : 2 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$

L'OMS a déterminé une concentration tolérable de 2 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour **des irritations du tractus respiratoire** chez l'Homme. Cette valeur est construite à partir d'un NOAEL de 45 mg.m^{-3} déterminé dans l'étude épidémiologique de Silverman *et al.*, 1946 auquel un facteur d'incertitude de 20 a été appliqué (10 pour la variabilité intraspécifique et 2 pour la mauvaise qualité des données disponibles).

▪ Santé Canada, 2000 : 390 $\mu\text{g.m}^{-3}$

Santé Canada définit en 1998, à partir des études d'Appelman *et al.* (1986, 1982) une concentration tolérable (CT) de 0,39 mg.m^{-3} . Santé Canada utilise la limite de confiance à 95 % de la Benchmark Dose (BMD), associée à une augmentation de 5% de **l'incidence des lésions de l'épithélium olfactif** chez le rat mâle. Contrairement à l'EPA, Santé Canada n'affecte pas de facteur d'incertitude aux données de la banque de données puisque la concentration admissible est basée sur les effets critiques sur la cible ce qui, selon Santé Canada, est plus adéquate à l'évaluation des effets systémiques. Le facteur d'incertitude est donc de 100 (10 pour la variation interspécifique et 10 pour la variation intraspécifique) au lieu de 1000 pour l'EPA.

▪ OEHHA, 2008 : 140 $\mu\text{g.m}^{-3}$

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 720 mg.m^{-3} d'acétaldéhyde et sur un NOAEL de 270 mg.m^{-3} , correspondant à une **dégénérescence de l'épithélium olfactif** chez des rats Wistar (10 à 40 animaux par groupe) exposés à des concentrations de 0, 273, 728, 910, 1820, 4004, 9100 mg.m^{-3} , 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines (Appelman *et al.*, 1982 ; 1986). En utilisant un modèle d'exposition continue, il est calculé une Benchmark concentration de 178 mg.m^{-3} puis une concentration équivalent pour l'Homme de 242 mg.m^{-3} (par application d'un facteur 1,36 Teeguarden *et al.*, 2008). Enfin l'exposition a été ajustée pour une exposition continue à 43,2 mg.m^{-3} ($\times 6/24 \times 5/7$). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 ($\sqrt{10}$ pour l'utilisation d'une étude subchronique représentant 8 à 12 % de la vie, $\sqrt{10}$ pour l'extrapolation interspécifique sans donnée, $\sqrt{10}$ pour les variations interindividuelles et 10 pour les possibilité d'exacerbation de l'asthme chez les enfants).

▪ Anses, 2014 : 160 $\mu\text{g.m}^{-3}$

Cette valeur guide de la qualité de l'air intérieur (VGQAI) établie par l'Anses est fondée exclusivement sur des critères sanitaires et selon la méthodologie d'une VTR. Bien qu'elle puisse être assimilée à une VTR, le groupe de travail, elle n'est pas appréhendée pour le choix des VTR car les VGAI « *sont spécifiques à une exposition de la population générale à une substance chimique donnée présente dans l'air intérieur des bâtiments* ».

La VTR est basée sur l'étude de Dorman *et al.* (2008) qui a exposé des rats mâles F-344 à des concentrations de 0, 90, 270, 900, et 2700 mg/m^3 (60 rats par groupe de dose), pendant 4, 9, 14, 30 et 65 jours. La NOAEC correspondant à l'effet critique retenu, **des lésions de l'épithélium respiratoire**, est de 90 mg/m^3 . Aucun ajustement temporel n'a été appliqué en considérant que la toxicité des irritants sensoriels tels que l'acétaldéhyde serait plus dépendante de la concentration que de la durée d'exposition. Une NOAEC équivalent chez l'homme de 12 mg/m^3 a été calculée pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'homme. Un facteur d'incertitude de 75 est appliqué à la NOAEC (2,5 pour la variabilité toxicodynamique, 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine et des populations sensibles et 3 pour la prise en compte d'une durée subchronique dans l'étude clé).

▪ Expertise Ineris, 2017 : VTR = 160 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (Anses, 2014)

L'Ineris assimile la VGAI de l'Anses à une VTR et la considère comme la plus pertinente parmi celles existantes en 2017.

3.4.2. Effets cancérogènes

- **EPA, 1991 : $2,2 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$**

Cette valeur est basée sur l'étude de 420 rats mâles et 420 rats femelles Wistar exposés à 0, 750, 1500, 3000 ppm d'acétyldéhyde par voie respiratoire, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 27 mois. Il est observé une augmentation de l'**incidence des tumeurs du tractus respiratoire**, des adénocarcinomes et des carcinomes des cellules de l'épithélium nasal (Woutersen et Appelman, 1984).

- **OMS, 1995 : $11-65 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$**

Comme les mécanismes d'induction des cancers ne sont pas clairement établis, l'OMS a également déterminé la concentration produisant un excès de risque vie entière de 10^{-5} pour **des tumeurs nasales**, d'après l'étude de Woutersen *et al.* (1986) qui a exposé des rats mâles et femelles 6heures/jours, 5 jours/semaine.

- **OMS-IPCS, 1995 : $300 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$**

L'OMS a également fait comme hypothèse que l'acétyldéhyde était un cancérogène à seuil de dose. L'OMS a donc fixé une concentration tolérable de $300 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour une induction des **cancers respiratoires**. Cette valeur est construite comme une VTR car elle s'appuie sur un NOEL de $275 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ pour une irritation du tractus respiratoire chez des rats exposés pendant 4 semaines (Appelman *et al.*, 1986) auquel un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour la variabilité interspèce, 10 pour la variabilité intraespèce et 10 pour la durée d'exposition moins longue que pour une étude chronique et des effets moins sévères que la cancérogénicité).

- **Santé Canada, 2000 : $86 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$**

Santé Canada a établi une concentration tumorigène 5% (CT_{05}) qui représente la concentration pour laquelle une augmentation de 5% de l'incidence des cancers est observée. La CT_{05} est de $86 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ d'après une étude de Woutersen *et al.* (1986) pour l'**incidence accrue d'adénocarcinomes et de carcinomes épidermoïdes nasaux** (combinées) chez des rats Wistar mâles exposés pendant une période allant jusqu'à 28 mois.

- **OEHHA, 2009 : $2,7 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$**

Cette VTR a été déterminée à partir des données d'incidence de **tumeurs nasales** chez le rat exposés 6heures/jours et 5 jours/semaine provenant de l'étude (Woutersen *et al.*, 1986). Trois types de tumeurs nasales ont été observés. Un processus multi-étapes linéarisé, dépendant du temps a été utilisé.

- **Expertise Ineris, 2017 : $\text{VTR} = 2,2 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ (EPA, 1991)**

Deux organismes (US EPA et Santé Canada) proposent une valeur. Ils se basent tous les deux sur la même étude source rapportée dans deux articles différents Woutersen *et al.*, (1984) et Woutersen *et al.*, (1986). La démarche rapportée par l'US EPA nous paraît plus clairement décrite. C'est donc la valeur de l'US EPA que l'INERIS propose de retenir. L'INERIS s'interroge sur la pertinence de cette VTR sans seuil en raison du mécanisme d'action.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

Il n'a pas été recueilli de VTR pour les effets non cancérigènes par voie orale

4.3.2. Effets cancérigènes

- **OEHHA, 2005 : $1.10^{-2} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

Les modalités d'obtention de cette VTR ne sont pas développées.

L'OEHHA a dérivé la VTR digestive sans seuil à partir de l'étude clé ayant servi à dériver la VTR respiratoire sans seuil. Pour cette étude, l'effet associé à la VTR respiratoire sans seuil est un effet local respiratoire (cancer nasal). **La VTR digestive sans seuil ne peut donc pas être retenue pour des calculs de risques.**

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Acétaldéhyde							
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014							
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	3000 µg.m ⁻³	-	A	bronchoconstriction	45	Expertise Ineris, 2017 (Anses, 2014)
	8h	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	160 µg.m ⁻³	-	A	lésions de l'épithélium respiratoire	75	Expertise Ineris, 2017 (Anses, 2014)
	Chronique – effets cancérogènes	2.2 10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Tumeurs du tractus respiratoire	-	Expertise Ineris, 2017 (EPA, 1991)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 180 mg.m⁻³ (INRS, 2008).

7. Bibliographie

Afsset, mars 2010. Valeurs toxicologiques de référence. Méthode de construction des VTR pour les substances chimiques cancérogènes, 100 p.

ANSES. Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. L'acétaldéhyde. Avril 2014. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise, 154p.

Anses, Activités professionnelles et qualité de l'air des parcs de stationnement couverts, 2010, 213 p. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR-Ra-Parking.pdf> (consulté en mai 2018)

EPA (Environmental Protection Agency), 1991, Acetaldehyde (CASRN 75-07-0), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0290.htm> (consulté en décembre 2014).

Santé Canada, 2000, Acetaldehyde, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 74 p (consulté en décembre 2014)

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2018, Acétaldéhyde, Fiche de données toxicologiques et environnementales. Disponible sous <http://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/2703> (consulté en juin 2018)

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2004, Fiche toxicologique FTI 20, Aldéhyde acétique, 6 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2012, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 32 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1995, Environmental Health Criteria 167 Acetaldehyde, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc167.htm> (consulté en décembre 2014).

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

Acroléine (N° CAS 107-02-8) – Rev 10/2022

I. Généralités

I.1. Identification

L'acroléine est un liquide volatil, incolore d'odeur âcre et suffocant (INRS, 1999).

I.2. Utilisation

L'acroléine est utilisé comme intermédiaire de synthèse et comme produit biocide dans les lignes de fabrication et les eaux industrielles (INRS, 1999).

I.3. Sources d'exposition

L'acroléine a une origine à la fois anthropique et naturelle. Naturellement l'acroléine est produite dans les processus de fermentation. Certaines huiles essentielles de bois en contiennent. L'acroléine anthropique se dégage lors des processus de combustion et de chauffage des graisses animales ou végétales, des bois et des plastiques. Elle est présente dans les gaz d'échappement des moteurs automobiles et dans la fumée de cigarette (INRS, 1999 ; Santé Canada, 2000).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

L'acroléine persiste peu dans l'environnement (Santé Canada, 2000). Dans l'air, l'acétaldéhyde est transformé par différents mécanismes photochimiques (demi-vie = 10 à 60 heures) (IPCS, 2002).

Dans l'air, l'acroléine réagit avec les radicaux hydroxyles. Les demi-vies varient de quelques heures à moins de deux jours selon les sources (Santé Canada, 2000).

Dans l'eau, la demi-vie de l'acroléine est courte, compte-tenu de sa réactivité (moins de 100 heures dans les eaux de surfaces, moins de 56 jours dans les eaux souterraines) (Santé Canada, 2000). Il n'a pas été recueilli de concentrations moyennes récentes dans la littérature consultée.

Dans les sols, la demi-vie est de moins de 100 heures compte-tenu de la réactivité de l'acroléine (biodégradation, hydrolyse, sorption réversible) (Santé Canada, 2000). Il n'a pas été recueilli de concentrations moyennes récentes dans la littérature consultée.

Dans les végétaux, il n'a pas été recueilli de donnée sur le comportement de l'acroléine.

Dans les aliments, l'acroléine a été mesuré dans différentes huiles, lors du murissement de certains fruits et fromages, dans des légumes, de l'agneau, du caviar, du vin rouge etc. Cependant, exception faite des données portant sur l'huile végétale chauffée, l'affinage du fromage égyptien Domiati et les concentrations observées dans le vin rouge, aucune étude ne signale de concentrations d'acroléine supérieures à 1 µg.g⁻¹ dans des produits alimentaires provenant de différents pays.

Concentrations environnementales en acroléine			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone rurale : 0,12 µg.m ⁻³	Etats-Unis, 1996	ATSDR, 2007
	zone urbaine : 0,2 µg.m ⁻³		
	1 µg.m ⁻³	Pays-Bas, 1985	IPCS, 1991
	zone rurale : < 0,1 µg.m ⁻³	Canada, 189 à 1996	Santé Canada
	zone urbaine : < 0,2 µg.m ⁻³		
Aliment	zone rurale, urbaine et suburbaine : 0,18 µg.m ⁻³ (0,05-2,47 µg.m ⁻³)	Différents pays	Santé Canada, 2000
	< 1 µg.g ⁻¹ (sauf huile végétale chauffée, certains types de fromages et vins rouge)		

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 2,3 mg.m⁻³ (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La population générale est exposée essentiellement par l'air. Une exposition par voie orale peut se produire suite à la consommation de boissons alcoolisées ou de denrées alimentaires chauffées (IPCS, 1991).

Le métabolisme est peu documenté. L'acroléine est détoxifiée par conjugaison avec le glutathion. Les métabolites sont excrétés dans les urines (ATSDR, 2007).

2.2. Toxicité aiguë

L'acroléine est un irritant respiratoire et muqueux (dyspnée, toux, expectoration) et un irritant cutané et oculaire. Les intoxications par voie orale conduisent à des signes locaux d'irritation avec des lésions corrosives au niveau oculaire, respiratoire, cutané et digestif (INRS, 1999).

2.3. Toxicité chronique

Les effets d'une exposition chronique à l'acroléine n'ont pas été décrits chez l'Homme.

2.3.1. Effets systémiques

Les expérimentations animales ont montré une diminution du gain de poids, une diminution de la fonction respiratoire, des modifications pathologiques au niveau du nez, des voies respiratoires et des poumons (inflammation et hyperplasie) (IPCS, 1991).

2.3.2. Effets cancérigènes

Il n'y a pas d'étude humaine et les études animales sont insuffisantes pour statuer sur la cancérogénicité de l'acroléine.

Classements cancérigène de l'acroléine	
Classement	Organisme
3	CIRC (1995)

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère génotoxique de l'acroléine.

Aucune étude n'a étudié la génotoxicité de l'acroléine chez l'homme, quelle que soit la voie d'exposition. Les études *in vivo* ont montré que l'acroléine n'était pas mutagène (ATSDR, 2007).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique de l'acroléine.

Il n'y a pas d'étude humaine et les études animales sont insuffisantes pour renseigner sur les effets reprotoxiques de l'acroléine.

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2007 : 6,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1-14 jours**

Cette valeur a été établie à partir des données de l'étude de Weber-Tschopp et al. (1977). Dans cette étude, des volontaires sains ont été exposés dans différentes conditions d'exposition (2 expériences à concentration croissante de 0 à 1,4 mg.m^{-3} ; un essai à concentration constante de 0,69 mg.m^{-3}). La VTR est basée sur un LOAEL de 690 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Les effets d'irritation des yeux, du nez et pulmonaires sont recueillis toutes les 5 minutes. Le score le plus élevé pour les **irritations du nez et des poumons** est atteint au bout de 40 minutes. Il est observé une diminution du taux respiratoire de 20 %. Il est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

- **OEHHA, 2008 : 2,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure**

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 138 $\mu\text{g.m}^{-3}$ d'acroléine, correspondant à une **irritation oculaire subjective** de 36 personnes exposées une seule fois pendant 5 minutes par un filtre à charbon actif défraîchi (Darley *et al.*, 1960). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 60 à ce LOAEL (6 pour l'utilisation d'un LOAEL sur un effet modéré, 10 pour la possibilité d'exacerbation de l'asthme chez les enfants) pour obtenir une VTR de 2,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Cette étude est supportée par l'étude de Weber-Tschopp *et al.* (1977) qui a exposé pendant 40 mn des volontaires à des concentrations croissantes d'acroléine (0 à 0,6 ppm). Un LOAEL de 0,07 ppm a été observé pour des irritations oculaires auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 60 (6 pour l'utilisation d'un NOAEL et 10 pour l'exacerbation d'asthme chez les enfants). La VTR calculée était de 2,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$. L'OEHHA a pris la moyenne géométrique de ces 2 valeurs pour estimer une VTR de 2,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

- **Expertise Anses, 2013 : 6,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure (ATSDR, 2007)**

Une analyse des valeurs guide proposées par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou international, et d'autre part, des VTR par inhalation disponibles dans les bases de données toxicologiques a été réalisée. L'Anses a retenu comme valeur guide de la qualité de l'air intérieur la VTR aiguë de l'ATSDR.

- **Expertise Ineris, 2017 : 6,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure (ATSDR, 2007)**

L'Ineris retient comme VTR aiguë la valeur de l'ATSDR. La valeur de l'ATSDR est construite à partir d'une étude expérimentale chez l'homme (Weber-Tschopp *et al.*, 1977) de qualité recevable. La première valeur de l'OEHHA repose sur deux études expérimentales chez l'homme : la même que celle retenue par l'ATSDR (Weber-Tschopp *et al.*, 1977) et une étude plus ancienne peu décrite et dont les résultats peuvent être biaisés du fait de l'utilisation d'une autoévaluation (Darley *et al.*, 1960). La seconde valeur de l'OEHHA (sur 8h) repose sur une étude subchronique chez le rat (Dorman *et al.*, 2008). Compte tenu des données disponibles l'approche de l'OEHHA basée sur une étude subchronique chez l'animal ne paraît pas adaptée, celle, également de l'OEHHA, consistant à retenir deux études différentes chez l'homme puis à faire la moyenne géométrique des deux valeurs n'est pas non plus recevable. Pour l'approche de l'ATSDR, l'effet critique retenu est pertinent et le choix des facteurs d'incertitude également. Dans ces conditions, c'est la valeur de l'ATSDR qui a également été retenue par l'ANSES pour l'élaboration d'une VGAI d'une 1 heure que l'INERIS retient.

3.2. VTR sur 8 heures

- **OEHHA, 2008 : 0,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 8 heures**

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 0,6 ppm (1,38 mg.m^{-3}) et un NOAEL de 0,2 ppm (0,46 mg.m^{-3}), correspondant à des **lésions de l'épithélium respiratoire** de 360 rats adultes Fisher-344 (Dorman *et al.*, 2008). Les rats ont été exposés de façon discontinue 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 65 jours. Le NOAEL a été extrapolé pour une exposition continue à 0,16 mg.m^{-3} ($0,46 \times 6/24 \times 5/7 \times 20/10$). Cette concentration a été ajustée pour une exposition humaine à 0,14 mg.m^{-3} ($0,16 \times 0,85$). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 200 ($\sqrt{10}$ pour l'utilisation d'une étude subchronique, 2 pour l'utilisation d'un facteur d'ajustement à l'Homme analogue à d'autres substances chimiques, $\sqrt{10}$ pour le manque de donnée sur l'extrapolation inter-espèces et 10 pour l'exacerbation de l'asthme chez les enfants).

3.3. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2007 : 4.10^{-5} ppm (0,09 $\mu\text{g.m}^{-3}$) / 14-365 jours**

Cette valeur est dérivée de l'étude de Feron *et al.* (1978) menée sur des rats, hamsters et lapins exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines à des concentrations d'acroléine de 0, 0,9, 3,2 ou 11 mg.m^{-3} . Un LOAEL de 0,4 ppm (0,9 mg.m^{-3}) est observé pour de **légères modifications histopathologiques nasale** des rats. Un LOAEL ajusté de 0,012 ppm a été calculé pour tenir compte d'une exposition continue et des différences allométriques entre l'espèce animale et l'Homme., auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL et 3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme).

- **Expertise Anses, 2013 : pas de VTR sub-chronique**

Il existe deux VTR subchroniques proposées l'une par l'ATSDR et l'autre par l'OEHHA (VTR sur 8h). La survenue d'effets locaux et l'absence de pertinence d'application de la loi de Haber pour un ajustement temporel amènent à ne pas retenir de VTR subchronique, la VTR chronique protégeant des effets subchroniques.

- **Expertise Ineris, 2015 : pas de VTR sub-chronique**

L'Ineris ne retient pas la valeur de l'ATSDR pour une exposition sub-chronique même si cette valeur est de qualité recevable, l'existence d'une autre étude pouvant conduire à déterminer une VTR plus pertinente. Ainsi, la valeur développée par l'ATSDR pour une exposition sub-chronique étant plus basse que la valeur calculée pour une exposition chronique n'est pas retenue par l'INERIS.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **Santé Canada, 2000 : 0,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Santé Canada a établi une concentration admissible (CA) par inhalation de 0,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$ à partir d'une étude de Cassee *et al.*, 1996. Cette valeur est basée sur une Benchmark Concentration (BMC) de 0,14 mg.m^{-3} associée à une augmentation de la **fréquence des lésions de l'épithélium nasal** de 5% chez le rat Wistar mâle (5-6 animaux exposés / 19 témoins). Les animaux ont été exposés à 4 doses (0, 0,6, 1,5 ou 3,2 mg.m^{-3}), 6 heures par jour, pendant 3 jours. Un facteur de 6/24 (6 heures sur 24 heures) a été appliqué pour l'extrapolation d'une exposition intermittente à une exposition continue. Enfin un facteur de 100 a été appliqué : 10 pour tenir compte des variations inter espèces et 10 pour les variations intra-espèces. Santé Canada n'a pas jugé utile d'ajouter un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 pour la durée d'exposition courte car il n'existe pas de preuve que la gravité des effets critiques s'accroît avec la durée d'exposition.

- **OMS-IPCS, 2002 : 0,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

L'OMS a établi une concentration tolérable (« Tolerable Concentration » : TC) à partir de l'étude de Cassee *et al.*, 1996. Cette valeur est basée sur une Benchmark Concentration (BMC₀₅) de 0,14 mg.m^{-3} associée à une augmentation de la **fréquence des lésions de l'épithélium nasal** de 5% chez le rat Wistar mâle (5-6 animaux exposés / 19 témoins). Les animaux ont été exposés à 4 doses (0, 0,6, 1,5 ou 3,2 mg.m^{-3}), 6 heures par jour, pendant 3 jours. Un facteur de 6/24 (6 heures sur 24 heures) a été appliqué pour l'extrapolation d'une exposition intermittente à une exposition continue. Enfin un facteur de 100 a été appliqué : 10 pour tenir compte des variations inter espèces et 10 pour les variations intra-espèces.

- **EPA, 2003 : 0,02 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur a été obtenue à partir des résultats de l'étude de Feron *et al.* (1978) menée sur des rats, hamsters et lapins exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines à des concentrations d'acroléine de 0, 0,9, 3,2 ou 11 mg.m^{-3} . De légères **modifications histopathologiques** ont été observées **dans la cavité nasale** d'un des 12 rats exposés à 0,4 ppm (0,9 mg.m^{-3}). Cette valeur a été considérée comme LOAEL et ajustée à une exposition continue selon le calcul suivant : $0,9 \text{ mg.m}^{-3} \times 6 \text{ heures}/24 \times 5 \text{ jours}/7 = 0,16 \text{ mg.m}^{-3}$. Cette concentration a ensuite été ajustée à 0,02 mg.m^{-3} pour tenir compte des différences allométriques entre l'espèce animale et l'Homme, selon le calcul suivant : $\text{LOAEL}_H = \text{LOAEL}_A \times (\text{VA}/\text{SAA})/(\text{VH}/\text{SAH})$

Avec :

LOAEL_H = LOAEL chez l'Homme

LOAEL_A = LOAEL chez l'animal ajusté sur la durée d'exposition

VA = taux de ventilation chez le rat = 0.20 m^3/j

SAA = aire de la région extra-thoracique des rats = 15 cm²

VH = taux de ventilation chez l'Homme = 20 m³/j

SAH = aire de la région extra-thoracique chez l'Homme = 200 cm²

Il est appliqué un facteur d'incertitude de 1 000 (3 pour la transposition de l'animal à l'Homme, 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, 10 pour l'adaptation d'une étude subchronique à des résultats chroniques, 3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL).

L'US-EPA a utilisé l'étude de Feron plutôt que celle de Cassee comme Santé Canada pour établir cette RfC pour plusieurs raisons : un nombre d'animaux testés plus important, une durée d'exposition plus longue, un test chez des espèces variées et chez les deux sexes, une meilleure caractérisation des effets et de la relation dose-réponse. L'US-EPA rapporte aussi que dans l'étude de Cassee ne sont pas discutés la persistance ou la réversibilité des changements histopathologiques dans le groupe exposé aux faibles doses pendant plus de 3 jours.

▪ **OEHHA, 2008 : 0,35 µg.m⁻³**

Cette VTR est établie à partir d'un LOAEL de 0,6 ppm (1,38 mg.m⁻³) et d'un NOAEL de 0,2 ppm (0,46 mg.m⁻³) établi chez 360 rats Fisher 344 adultes exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 65 jours (Dorman *et al.*, 2008). Il est observé des **lésions de l'épithélium respiratoire**. Le NOAEL est ajusté sur l'exposition ($\times 6/24 \times 5/7$) à 0,08 mg.m⁻³ et pour une concentration humaine à 0,07 mg.m⁻³ ($\times 0,85$). Il est appliqué un facteur d'incertitude de 200 ($\sqrt{10}$ pour l'utilisation d'une exposition subchronique, 2 pour l'ajustement à la durée d'exposition par analogie avec d'autres molécules chimiques, $\sqrt{10}$ pour l'extrapolation interspèces sans donnée sur la toxicodynamie et 10 pour la possibilité d'exacerbation de l'asthme chez les enfants).

▪ **Anses, 2013 : 0,8 µg.m⁻³ (VGAI)**

L'étude de Dorman *et al.* (2008) a été retenue par le groupe de travail. La NOAEC de 0,5 mg.m⁻³ a été retenue pour des effets **irritants sur l'appareil respiratoire supérieur conduisant à des lésions de l'épithélium**. Une NOAEC équivalent humain a été calculée pour tenir compte des différences dosimétriques entre l'espèce animale et l'homme auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 75 (2,5 pour la variabilité inter-espèce, 10 pour la variabilité intra-espèce et 3 pour la transposition d'une exposition subchronique à chronique).

▪ **Expertise Ineris, 2017 : 0,8 µg.m⁻³ (Anses, 2013)**

Compte tenu de la qualité de l'étude retenue par l'ANSES, la nature de l'effet critique NOAEC et le calcul de la valeur, la démarche de l'ANSES est celle retenue. Ce choix est soutenu par la démarche utilisée par l'OEHHA à partir de la même étude.

▪ **Anses, 20120 : 0,15 µg.m⁻³**

Deux études, Dorman *et al.* (2008) et Feron *et al.* (1978), ont été également choisies par des organismes internationaux reconnus dans le cadre de construction de VTR.

Les experts de l'Anses retiennent l'étude de Dorman *et al.*, (2008) pour les raisons présentées au chapitre 2. Les experts de l'Anses ont décidé de retenir comme concentration critique la NOAEC de 0,2 ppm (0,46 mg.m⁻³) proposée par les auteurs.

Dans l'étude de Dorman *et al.*, des rats mâles Fisher (n = 360) ont été exposés 13 semaines (6h/j, 5j/semaine) par inhalation. Considérant que l'acroléine est une substance irritante induisant par exposition répétée des lésions tissulaires des voies aériennes supérieures, et afin de tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

$$\text{NOAECADJ} = 0,2 \times (6\text{h}/24\text{h}) \times (5\text{j}/7\text{j}) = 0,2 \times 0,18 = 0,036 \text{ ppm (0,08 mg.m}^{-3}\text{)}$$

Le calcul de la VTR à partir de la NOAECHEC a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude

- Variabilité inter-espèces (UFA) : 2,5
- Variabilité intra-espèce (UFH) : 10
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UF S) : 3

Un facteur d'incertitude global de 75 est donc utilisé pour la construction de la VTR chronique.

o Proposition de VTR chronique et niveau de confiance

VTR = NOAECHEC / UF = 0,15 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (6.10^{-5} ppm)

3.4.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été recueilli de VTR associées à ce type d'effets pour cette voie et cette durée d'exposition.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2007 : 4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 14-365 jours**

La VTR est dérivée de l'étude du NTP (NTP, 2006) qui a porté sur des groupes de 10 rats par sexe et par doses d'exposition (0,75, 1,25, 2,5, 5 et 10 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) et des groupes de 10 souris par sexe et doses d'exposition (1,25, 2,5, 5, 10 et 20 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), gavés pendant 14 semaines. Une benchmark dose BMD10 de 0,36 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été calculée pour des **desquamations épithéliales de l'estomac** de souris à laquelle il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité humaine et 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme).

- **Expertise Ineris, 2017 : 4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 14-365 jours (ATSDR, 2007)**

Un seul organisme propose une valeur. Cette valeur est établie à partir d'une étude de bonne qualité et repose sur un effet critique correspondant à des lésions du préestomac chez le rat. Cet effet est difficilement transposable à l'homme. La construction de la valeur utilise une modélisation des données par benchmarkdose. Les facteurs d'incertitude sont pertinents. Cette valeur est de qualité recevable. Elle est retenue par l'Ineris.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **Santé Canada, 2000 : 7,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (provisoire)**

Santé Canada a utilisé les résultats préliminaires d'une étude plus récente (NTP, National Toxicology Programme, 1998) réalisée chez le rat par gavage d'acroléine en solution pendant 13 semaines pour établir une Concentration Admissible (CA) provisoire de 7,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des **lésions du système gastro-intestinal** (hyperplasie, nécrose, inflammation et hémorragie). Aucun effet nuisible n'a été mis en évidence à 0,15 mg/mL (NOAEL) soit une dose de 0,75 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. A partir de ce NOAEL a été calculé la CA en appliquant un facteur de sécurité de 100 (10 pour tenir compte des variations inter espèces et 10 pour les variations intra-espèces).

- **OMS-IPCS, 2002 : 7,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (provisoire)**

L'OMS a utilisé les résultats préliminaires d'une étude plus récente (NTP, National Toxicology Programme, 1998) réalisée chez le rat par gavage d'acroléine en solution pendant 13 semaines pour établir une concentration tolérable (« Tolerable Concentration » : TC) provisoire de 7,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des **lésions du système gastro-intestinal** (hyperplasie, nécrose, inflammation et hémorragie). Aucun effet néfaste n'a été mis en évidence à 0,15 mg/mL (NOAEL) soit une dose de 0,75 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. A partir de ce NOAEL a été calculé la TC en appliquant un facteur de sécurité de 100 (10 pour tenir compte des variations inter espèces et 10 pour les variations intra-espèces).

- **EPA, 2003 : 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

En 2003, l'agence américaine a déterminé une VTR de 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une **diminution de la survie** observée sur des rats gavés dans une étude de Parent *et al.* (1992). Dans l'expérience menée, des doses d'acroléine de 0, 0,05, 0,5 ou 2,5 mg/kg ont été administrées quotidiennement par gavage d'eau à des rats Sprague-Dawley. Au bout de 2 ans d'exposition, une réduction de la survie statistiquement significative (basée sur 4 tests statistiques différents) a été notée pour le groupe exposé à la dose moyenne, et ceci a également été démontré pour le groupe exposé à la plus forte dose par 3 des 4 tests statistiques considérés. Aucune différence de survie n'a été observée chez les animaux du groupe exposé à la plus petite dose (0,05 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) comparativement aux cas-témoins. Aussi, la dose 0,05 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été considérée comme NOAEL. Un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité inter-espèces et 10 pour la variabilité intra-espèces) a été appliqué.

- **Expertise Ineris, 2017 : 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 2003)**

Pour l'Ineris, deux organismes proposent des valeurs : l'US EPA (2003) et l'OMS CICAD (2002). La valeur de l'OMS CICAD est une valeur provisoire qui correspond à une concentration tolérable dans l'eau de boisson. Cette valeur est construite comme la valeur subchronique de l'ATSDR mais n'a pas utilisé de modélisation par le calcul d'une benchmarkdose. Cette valeur n'est pas retenue. La valeur de l'US EPA repose sur une étude de qualité recevable par gavage chez le rat. Cette étude ne rapporte pas de lésions spécifiques mais une réduction de la survie des animaux à la dose la plus élevée. Cet effet n'est pas spécifique mais il a été retenu afin de protéger les populations à la dose de 0,05 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Le calcul de la valeur est recevable ainsi que le choix des facteurs d'incertitude. Cette valeur de l'US EPA est retenue.

4.3.2. Effets sans seuil

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë pour cette voie et cette durée d'exposition.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Acroléine Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014							
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	6,9 µg.m ⁻³	1-14 j	H	Irritations du nez et des poumons	100	Expertise Ineris, 2017 (ATSDR, 2007)
	8h	0,7 µg.m ⁻³	8h	A	Lésion de l'épithélium respiratoire	200	OEHHA, 2008
	Intermédiaire	aucune	-	-	-	-	Expertise Ineris, 2017
	Chronique – effets non cancérogènes	0,15 µg.m ⁻³	-	A	Effets respiratoires	75	ANSES, 2020
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	4 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365 j	A	Desquamations épithéliales de l'estomac	100	Expertise Ineris, 2017 (ATSDR, 2007)
	Chronique – effets non cancérogènes	0,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Diminution de la survie	100	Expertise Ineris, 2017 (EPA, 2003)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VLE = 0,25 mg.m⁻³ (INRS, 2008).

7. Bibliographie

ANSES. Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. L'acroléine. Avril 2013. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective, 174p.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2007, Toxicological Profile for Acrolein, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp124.html> (consulté en mars 2011)

AIHA (American Industrial Hygiene Association). ERPG, 2010 Acrolein <http://www.aiha.org/foundations/guidelinedevelopment/erpg/Pages/default.aspx?highlighting=ERPG> (consulté en mars 2011)

EPA (Environmental Protection Agency), 2003, Acrolein (CASRN 107-02-8), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0364.htm#carc> (consulté en mars 2011)

EPA (Environmental Protection Agency), 2010, Acroléine (CASRN 107-02-8), Acute exposure Guidelines levels for selected airborne chemicals. Vol 8, 464 p (consulté en mars 2011)

Santé Canada, 2000, Acroléine, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 68 p (consulté en mars 2011)

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2008, Seuils de toxicité aiguë. Acroléine, Rapport n°04DR191, 54 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 1999, Fiche toxicologique FT57, Acroléine, 6 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 2002, Concise international chemical assessment document 43, Acrolein, <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad43.pdf> (consulté en mars 2011).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels (chRELs) as on December 18, 2008, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD1_final.pdf#page=42 (consulté en mars 2011).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, 288p.

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

Ammoniac (N° CAS 7664-41-7) - REV 05/2018

8. Généralités

8.1. Identification

L'ammoniac est un gaz incolore à odeur piquante, plus léger que l'air. Il se liquéfie facilement. Il est très soluble dans l'eau, la dissolution s'accompagne d'un dégagement gazeux. Les solutions obtenues sont alors appelées solutions d'ammoniacale (INRS, 2007).

8.2. Utilisation

L'ammoniac est utilisé essentiellement dans la fabrication d'engrais, mais également de pétroles et de carburants, dans le traitement des métaux et la synthèse organique, dans l'industrie du froid et des fibres textiles, dans les produits d'entretien et dans l'industrie du papier (INRS, 2007).

8.3. Sources d'exposition

L'ammoniac est présent naturellement dans l'environnement. Il a un rôle dans le cycle de l'azote entre les milieux aquatiques et terrestres et l'atmosphère. Il est donc à des concentrations faibles dans les milieux environnementaux. Localement, les activités humaines peuvent amener à des concentrations plus élevées. En France, l'agriculture et la sylviculture sont responsables de 97 % des émissions d'ammoniac, l'industrie manufacturière de 1 % et les transports routiers de 2 % (Ineris, 2009).

8.4. Concentrations et comportements environnementaux

L'ammoniac rentre dans le cycle de l'azote.

Dans l'air, l'ammoniac est majoritairement d'origine anthropique (fertilisation, élevage, eaux usées...) et partiellement d'origine naturelle (cycle de l'azote, dégradation de la matière organique). Une fois présent dans l'atmosphère, l'ammoniac peut réagir avec des gaz acides présents (H_2SO_4 , HNO_3 , HCl) et former des aérosols d'ammonium qui peuvent être lessivés de l'atmosphère par dépôt sec ou humide. Le temps de séjour dans l'atmosphère varie de 2,8 heures à 4 jours et est inférieur au temps de séjour des aérosols d'ammonium (7 à 19 jours). Ces brièvetés de temps de séjour s'expliquent par la rapidité de la conversion du NH_3 en particules d'ammonium et par la grande vitesse de dépôt sec de l'ammoniac (Ineris, 2009).

Dans l'eau, la volatilisation de l'ammoniac vers l'atmosphère est un processus majeur. Généralement l'ammoniac se transforme en autres composés azotés puisqu'il est un intermédiaire du cycle de l'azote. Dans l'eau il est présent sous forme ionisée (NH_4^+) et non ionisée (NH_3). L'ammoniac peut également être produit par les milieux aquatiques (sédiments) (Ineris, 2009).

Dans les sols, la principale source d'ammoniac est la dégradation aérobie de la matière organique et les déversements de fertilisants. Le temps de résidence de l'ammoniac est supposé court du fait de sa volatilisation vers l'atmosphère, de sa transformation par les micro-organismes en nitrites et nitrates (cycle de l'azote) et de son absorption par les plantes. L'ammoniac non ionisé est plus faiblement adsorbé sur les particules du sol que l'ammoniac ionisé. L'ammoniac n'est pas lessivé à travers les sols, sauf s'il est transformé en nitrate qui est plus facilement lessivable par les eaux de pluie (Ineris, 2009).

Dans les végétaux, il peut y avoir une absorption foliaire de l'ammoniac gazeux. Il semblerait que l'ammoniac ait un faible potentiel d'accumulation (Ineris, 2009).

Concentrations environnementales en ammoniac			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone rurale : 2-6 $\mu\text{g.m}^{-3}$	synthèse des références IPCS	IPCS, 1986
	zone urbaine : 5-25 $\mu\text{g.m}^{-3}$		
	zone rurale : 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$	ammonium particulaire	Ineris, 2009
	zone urbaine : 4-5 $\mu\text{g.m}^{-3}$		
Eau	eau de surface < 0,18 ng.L^{-1}	synthèse des références IPCS	IPCS, 1986
Sol	Profondeur 1-10 cm : 1-5 mg.kg^{-1}	mesures réalisées au mois de mai, 4 années consécutives (Beauchamp <i>et al.</i> , 1982)	Ineris, 2009

8.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 0,71 mg.m^{-3} (OEHHA, 1999)

9. Toxicité

9.1. Métabolisme

L'ammoniac est essentiellement absorbé par voie respiratoire. Au contact de l'humidité, l'ammoniac est transformé en ammoniacque, responsable de l'attaque caustique de la peau et des muqueuses. La plus grande partie de l'ammoniac inhalé est retenue (transformée en ammoniacque) au niveau des voies aériennes supérieures. L'absorption d'ions ammonium est certainement faible, bien que ce phénomène n'ait pas fait l'objet d'étude quelle que soit la voie d'exposition (respiratoire, digestive ou cutanée). Les ions sont transformés en urée et en glutamine et servent à la synthèse d'acides aminés. L'excrétion est essentiellement rénale et un peu sudorale, sous forme d'urée ou de dérivée urinaires de l'ammonium. L'excrétion peut également se faire dans l'air expiré (pour l'exposition par voie respiratoire).

L'ammoniac est produit également de façon endogène par l'intestin par dégradation microbienne des composés azotés (INRS, 2007 ; Ineris, 2009).

9.2. Toxicité aiguë

Le seuil olfactif de détection de l'ammoniac est très variable (de quelques dixièmes de ppm à plus de 100). Ce seuil est en moyenne de 32,6 mg.m^{-3} (46,8 ppm) avec une valeur minimale, en général, de 3,7 mg.m^{-3} (3,9 ppm) pour les individus les plus sensibles.

A de faibles concentrations, on observe de la toux, une pharyngite, une laryngite, une trachéo-bronchite, des nausées, des vomissements, une asthénie, des céphalées, une hypersalivation et éventuellement une bradycardie.

A des concentrations élevées, l'exposition aiguë à l'ammoniac se caractérise par une détresse respiratoire accompagnée de bronchospasmes et du développement d'un œdème. Il peut survenir un dysfonctionnement respiratoire caractérisé par toux, dyspnée et sifflements thoraciques. Les accidents mortels sont observés pour des expositions pendant 30 minutes à des concentrations de 1767 à 3181 mg.m^{-3} (Ineris, 2009).

9.3. Toxicité chronique

9.3.1. Effets systémiques

La toxicité chronique est peu documentée.

Une seule étude chez l'homme rapporte les effets d'une exposition chronique à l'ammoniac. Il s'agit d'une étude portant sur 52 ouvriers (uniquement des hommes) d'une usine de soude et sur 35 témoins, qui a évalué l'odorat, la prévalence des symptômes respiratoires (toux, bronchite, respiration sifflante), oculaires, irritatifs de la gorge et des paramètres de la fonction respiratoire, pour une exposition moyenne de 12,2 ans (Holness *et al.*, 1989). Les sujets ont été suivis le premier et le dernier jour d'une semaine de travail. Il n'y a pas de différence significative dans la prévalence des symptômes rapportés, mais les ouvriers exposés présentent une aggravation de leurs symptômes lors de l'exposition. Aucune relation entre l'exposition et l'aggravation des altérations de la fonction pulmonaire n'a été mise en évidence. Aucune association n'a été mise en évidence entre la durée d'exposition et la diminution de la fonction pulmonaire.

9.3.2. Effets cancérogènes

Il n'existe qu'une seule étude humaine sur une personne avec coexposition à de l'huile, ce qui ne permet pas d'attribuer les effets observés. Seules 2 études chez l'animal ont été recueillies, l'une n'a pas une durée d'exposition suffisante et l'autre ne porte pas sur une espèce adaptée à l'extrapolation pour l'homme (Ineris, 2009).

L'ammoniac n'a pas été classé comme cancérogène par l'union européenne.

Classements cancérogènes de l'ammoniac	
Classement	Organisme
-	Union européenne (JOCE, 2004) ¹
-	Union européenne (JOCE, 2008) ²

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

9.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé comme mutagène l'ammoniac (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008).

Une seule étude a étudié la génotoxicité de l'ammoniac chez l'homme (Yadav and Kaushik, 1997). L'étude a montré que les travailleurs exposés par rapport à un groupe témoin non exposé, avaient une augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques et des échanges des chromatides sœurs. Les études *in vitro* et *in vivo* mettent également en évidence un effet génotoxique de l'ammoniac ce qui laisse penser que l'ammoniac pourrait avoir des propriétés clastogène et mutagène (ATSDR, 2004).

9.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé comme reprotoxique l'ammoniac (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008).

Il n'a pas été recueilli de donnée sur les effets de l'ammoniac sur la reproduction et le développement chez l'homme, pour la voie respiratoire ou orale. Une étude sur des cochons exposés à de l'ammoniac par inhalation n'a montré aucun effet sur la reproduction et le développement. Une étude sur des rats exposés par ingestion, *in utero* et pendant la lactation, à de l'ammoniac, a montré une diminution de leurs poids à 120 jours (ATSDR, 2004).

10. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

10.1. VTR aiguë

■ ATSDR, 2004 : 1,7 ppm (1,2 mg.m⁻³) / 1-14 jours

Cette VTR a été établie à partir de l'étude de Verberk (1977) portant sur 16 volontaires, soumis à des concentrations de 50, 80, 110 ou 140 ppm pendant 2 heures. Il n'y avait pas de témoin soumis uniquement à de l'air non contaminé. Il a été retenu une dose critique (LOAEL) de 50 ppm pour des **irritations légères des yeux, du nez et au niveau du thorax**. L'ATSDR n'utilise pas d'ajustement sur 24 heures car les irritations observées dépendent des concentrations mais pas du temps d'exposition. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

■ OEHHA, 1999 : 4,5 ppm (3,2 mg.m⁻³) / 1 heure

Cette VTR est basée sur 4 études en population humaine :

Industrial Biotest Laboratories (1973) : Étude de 10 sujets exposés à des concentrations de 23, 36, 51 et 95 mg.m⁻³ pendant 5 minutes

MacEwen *et al.* (1970) : Étude de 5 sujets exposés à 21 mg.m⁻³ et 6 sujets exposés à 36 mg.m⁻³ pendant 10 minutes

Silverman *et al.* (1949) : Étude de 7 sujets exposés à 355 mg.m⁻³ pendant 30 minutes

Verberk (1977) : Étude de 16 sujets exposés à des concentrations de 36, 57, 78 et 99 mg.m⁻³ pendant 2 heures.

Les effets critiques constatés sont des **irritations oculaire et respiratoire**. A partir des résultats des 4 études et d'une analyse probit log-normale, il est établi une BMC (benchmark concentration). La BMC_{0,5} est définie comme la limite basse de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration attendue pour produire une réponse de 5 %. Ainsi, la

probabilité d'obtenir 5 % de réponse est de 20,1 ppm et la limite de confiance basse à 95 % de cette valeur est de 13,6 ppm. A cette BMC il est appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité intra-espèce.

▪ **Expertise Ineris, 2012 : 1200 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1-14 jours (ATSDR, 2004)**

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8 heures correspondent à des seuils accidentels et ne sont pas retenus par l'INERIS dans ces choix de VTR.

L'INERIS propose de retenir la valeur de 1,2 mg.m^{-3} pour une exposition aiguë à l'ammoniac par inhalation. Cette valeur est basée sur la valeur de l'ATSDR qui est la seule VTR disponible. L'étude source est une étude chez le volontaire sain, de bonne qualité. La construction de la VTR est claire et les facteurs d'incertitude appliqués de manière raisonnée.

▪ **Anses, 2017 : 5900 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 24 h**

L'Anses a rédigé un rapport d'expertise sur les VTR associées à l'ammoniac. Dans le cadre de ce rapport publié en 2018, l'Agence recommande une VTR qu'elle a elle-même contruite à partir de différentes études source dans la mesure où elle a considéré que les VTR disponibles au moment de son expertise n'étaient pas pertinentes.

Au vu de l'ensemble de ce corpus de données, l'Anses retient comme étude clé, l'étude de Sundblad et al. (2004) permettant d'identifier une absence d'effet objectif sur la fonction pulmonaire (NOAEC = 25 ppm), soutenu par l'étude de Cole et al. (1977).

Sundblad et al. (2004) ont mis en évidence uniquement quelques effets subjectifs transitoires (**inconfort oculaire, odeur de solvant, mal de tête, vertige et sensation d'intoxication**) à la plus faible dose (5 ppm) alors que l'intégralité des effets subjectifs était notée à 25 ppm chez des volontaires exposés 3 h avec une alternance de repos et d'exercice physique augmentant la ventilation pulmonaire. Aucun effet objectif (spirométrie, hyperréactivité bronchique, concentration d'interleukines IL-6 et 8, modification de la composition cellulaire dans les liquides de lavage nasal, modification de la numération différentielle leucocytaire dans le sang périphérique, oxyde d'azote exhalé) n'a été mis en évidence à la plus forte concentration de 25 ppm, représentant donc le NOAEC concernant les effets respiratoires de l'ammoniac. Le calcul de la VTR à partir d'une NOAEC ADJ de 25 ppm a été effectué à l'aide d'un facteur d'incertitude interindividuelle de 3.

Le CES note que la dose critique se situe dans l'écart de seuil olfactif (0,04 à 53 ppm).

Dans le cadre des VTR et en lien avec les scénarios généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses considère que la durée d'application des VTR pour les expositions aiguës est de 1 à 14 jours. Cependant, pour les substances irritantes telles que l'ammoniac, le CES décide de retenir une durée d'application de 24 h. Le CES attire cependant l'attention sur le fait que cette VTR ne protège pas d'effets liés à d'éventuels pics d'exposition.

10.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

10.3. VTR intermédiaire

▪ **Expertise Anses, 2017 : 500 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (EPA, 2016)**

L'Anses considère comme pertinente l'usage de la VTR chronique proposée par l'EPA en 2016 pour une exposition subchronique (cf. VTR chronique et effets non cancérogènes)

10.4. VTR chronique

10.4.1. Effets non cancérogènes

▪ **EPA, 1991 : 100 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude en milieu du travail, réalisée chez 52 ouvriers d'une usine de soude (moyenne d'âge 38,9 ans, durée d'exposition 12,2 ans) comparés à 31 ouvriers de magasins et de bureaux non exposés à la soude. Des concentrations d'exposition de 6,4 mg.m^{-3} ont été relevées par biomonitoring pour une durée de travail de 8,4 heures. A ces concentrations, il a été mis en évidence **une diminution non significative de la fonction pulmonaire et une modification symptomatologique subjective** (Holness *et al.*, 1989). Le NOAEL considéré est donc de 6,4 mg.m^{-3} . Cette valeur, calculée pour une population de travailleurs (volume ventilatoire de 10 $\text{m}^3.\text{jour}^{-1}$ et durée d'exposition de 5 jours par semaine), a été ajustée au débit respiratoire et à la durée d'exposition de la population générale (volume ventilatoire de 20 $\text{m}^3.\text{jour}^{-1}$ et durée d'exposition de 7 jours par semaine) à la valeur de 2,3 mg.m^{-3} comme suit :

$\text{NOAEL ajusté} = 6,4 \text{ mg.m}^{-3} \times (\text{MVho/MVh}) \times 5 \text{ jours} / 7 \text{ jours} = 2,3 \text{ mg.m}^{-3}$

Avec - MVho = Volume ventilatoire humain considéré pour les travailleurs (« minute ventilatory volume for human in an occupational environment ») = 10 $\text{m}^3.\text{jour}^{-1}$.

- MVh = volume ventilatoire humain considéré pour la population générale (« minute ventilatory volume for human ») = $20 \text{ m}^3 \cdot \text{jour}^{-1}$.

La VTR a été obtenue par application d'un facteur de sécurité de 30 au NOAEL ajusté (10 pour la protection des sujets sensibles et 3 pour tenir compte des différences incluant le manque de données chroniques, la proximité entre le LOAEL et le NOAEL et le manque d'étude sur la toxicologie de la reproduction et du développement fœtale). La valeur de la VTR issue de ce calcul a été arrondie, par l'EPA, au chiffre significatif supérieur, il est donc présenté une VTR arrondie de $100 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ alors que le calcul donne une VTR de $77 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$.

▪ **ATSDR, 2004 : 0,1 ppm ($71 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude réalisée chez 52 travailleurs d'une usine de soude et 35 témoins (Holness *et al.*, 1989). Les travailleurs ont été exposés à des concentrations de moins de 6,25 ppm, 6,25 à 12,5 ppm ou plus de 12,5 ppm pendant une moyenne de 12,2 ans, 8,4 heures par jours. Cette VTR est basée sur un NOAEL de 9,2 ppm ($6,5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$) correspondant à la concentration moyenne d'exposition des travailleurs **en absence d'altération de la fonction pulmonaire**. En effet, il n'a pas été trouvé d'association entre l'augmentation de la durée d'exposition et la diminution de la fonction pulmonaire. L'impact du niveau et de la durée d'exposition n'a pas pu être mis en évidence par manque de puissance statistique car il n'y avait que 8 travailleurs dans le groupe le plus exposé. Ce NOAEL a été ajusté pour tenir compte d'une exposition continue en population générale (24 H/24, 7 jours par semaine) :

NOAEL ajusté = $9,2 \text{ ppm} \times 8/24 \text{ heures} \times 5/7 \text{ jours} = 2,2 \text{ ppm}$

Un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué au NOAEL ajusté (10 pour la protection des individus sensibles et 3 pour le manque d'études concernant les éventuels effets sur la reproduction et le développement). La VTR ainsi obtenue a été arrondie, par l'ATSDR, au chiffre significatif supérieur, il est donc présenté une VTR arrondie de 0,1 ppm (soit $71 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ car $0,1 \times 707 = 70,7 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$) alors que le calcul donne une VTR de 0,07 ppm.

▪ **OEHHA, 2000 : $200 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir de l'étude d'Holness *et al.* (1989) décrite dans la VTR de l'EPA pour des **effets sur le système respiratoire**. Elle est supportée par l'étude de Broderson *et al.* (1976) sur des rats. Il est estimé un NOAEL de 9,2 ppm ($6,5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$) et un NOAEL ajusté sur la durée d'exposition de 3 ppm ($9,2 \times 10/20 \times 5/7$, soit $2,1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$). Il est appliqué au NOAEL ajusté un facteur de sécurité de 10 pour la variabilité intra espèce. La VTR ainsi calculée de $230 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ a été arrondie par l'OEHHA au chiffre significatif le plus proche, à savoir $200 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$. L'OEHHA considère qu'il n'est pas nécessaire d'y ajouter un facteur 3 pour manque de données.

▪ **Expertise Ineris, 2012 : $200 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ (OEHHA, 2000)**

Trois organismes proposent une valeur (ATSDR, OEHHA et US EPA) en se basant sur la même étude (Holness *et al.*, 1989). Les différences dans le calcul résident au niveau de l'ajustement au temps et les facteurs d'incertitude retenus. Pour les ajustements au temps, l'US EPA préfère prendre en compte les volumes respiratoires ce qui est plus précis. Pour les facteurs d'incertitude, l'US EPA et l'ATSDR retiennent un facteur global de 30 pour tenir compte des différences de sensibilité dans l'espèce humaine et un facteur de 3 du fait de l'absence de données sur la reproduction. Ce dernier facteur n'est pas retenu par l'OEHHA et comme il ne paraît pas justifié, c'est donc la valeur de l'OEHHA qui est retenue.

A noter que l'expertise de l'Ineris date en réalité de 2010. Le document mis à jour en janvier 2017 ne tient pas compte de la VTR proposée en 2016 par l'EPA.

▪ **EPA, 2016 : $500 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$**

Cette VTR est déduite de 4 études épidémiologiques : une étude sur l'exposition à l'ammoniac chez les travailleurs d'une usine soude par Holness *et al.* (1989), et trois études réalisées dans des usines d'engrais par Rahman *et al.* (2007), Ballal *et al.* (1998), et Ali *et al.* (2001). Les effets respiratoires, caractérisés par des symptômes basés sur l'auto-évaluation (la toux, la respiration sifflante et d'autres symptômes associés à l'asthme) et la diminution de la fonction pulmonaire chez les travailleurs ont été choisis comme effet critique.

L'EPA attribue plus de confiance dans les mesures de l'exposition à l'ammoniac dans l'étude de Holness *et al.* (1989). Pour cette étude, le NOAEL estimé a été de $13,6 \text{ mg} / \text{m}^3$. Le NOAEL a été ajusté pour considérer une exposition continue () et a conduit à l'obtention d'un NOAEL_{ADJ} de $4,9 \text{ mg} / \text{m}^3$.

Une VTR de $0,5 \text{ mg} / \text{m}^3$ a été déduite en divisant le POD-Point Of Departure par un facteur d'incertitude (UF) de 10 pour tenir compte de la variabilité de sensibilité entre les individus en l'absence de données évaluant la variabilité de la réponse à l'ammoniac inhalé dans la population humaine.

▪ **Expertise Anses, 2017 : $500 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ (EPA, 2016)**

L'Anses considère comme pertinente la VTR proposée par l'EPA en 2016.

10.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été trouvé de VTR pour ce type d'effets et cette voie d'exposition.

11. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

11.1. VTR aiguë

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

11.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

11.3. VTR chronique

11.3.1. Effets non cancérigènes

Il n'a pas été trouvé de VTR pour ce type d'effets, cette voie et cette durée d'exposition.

11.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été trouvé de VTR pour ce type d'effets, cette voie et cette durée d'exposition.

12. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Ammoniac							
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014							
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	5 900 $\mu\text{g.m}^{-3}$	24h	H	inconfort oculaire, odeur de solvant, mal de tête, vertige et sensation d'intoxication	3	Anses, 2017
	8h	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	500 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	H	Effets sur le système respiratoire	10	Expertise Anses, 2017 (EPA, 2016)
	Chronique – effets non cancérogènes	500 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	H	Effets sur le système respiratoire	10	Expertise Anses, 2017 (EPA, 2016)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-

I3. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 7 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

VLCT = 14 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

I4. Bibliographie

Anses, Élaboration de VTR aiguë, subchronique et chronique par voie respiratoire pour l'ammoniac, 2018, 92p.
Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2016SA0118Ra.pdf> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2004, Toxicological Profile for Ammonia, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp126.html> (consulté en décembre 2014).

EPA (Environmental Protection Agency), 1991, Ammonia (CASRN 7664-41-7), <http://www.epa.gov/iris/subst/0422.htm> (consulté en août 2011).

Ineris (Institut national de l'environnement industriel et des risques), 2009, Ammoniac, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, Version 2012, 110 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2007, Fiche toxicologique FT16, Ammoniac et solutions aqueuses, 6 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1986, Environmental Health Criteria 54 Ammonia, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc54.htm#PartNumber:11> (consulté en décembre 2014).

JOCE, 2004 Commission directive 2004/73/EC, 29st ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=19 (consulté en décembre 2014).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999), http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=8 (consulté en décembre 2014).

Antimoine (N°CAS 7440-36-0) et ses composés – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

L'antimoine est un métal blanc argenté qui se casse facilement. De petites quantités d'antimoine se trouvent dans la croûte terrestre. Le minerai d'antimoine est extrait pour être changé en métal d'antimoine ou combinés avec l'oxygène pour former de l'oxyde d'antimoine. L'oxyde d'antimoine est une poudre blanche qui reste sous forme particulaire aux conditions normales de température et de pression. Seule une petite quantité de celui-ci va se dissoudre dans l'eau (ATSDR, 1992).

I.2. Utilisation

L'antimoine est utilisé dans la fabrication d'alliages avec le plomb, l'étain et le cuivre (il augmente la dureté du plomb). Avec le plomb et l'étain, il est utilisé dans la fabrication d'alliages antifriction. Il est également employé dans la fabrication des plaques de plomb des batteries, des plombs de chasse, des semi-conducteurs, des piles thermo-électriques, pour le traitement de surface des métaux et pour le noircissement du fer. Le pentoxyde d'antimoine est employé comme substance ignifuge pour les textiles. Le tartrate de potassium et d'antimoine est utilisé comme mordant dans les industries des textiles et du cuir. Il est également employé comme pesticide contre les limaces et les escargots, comme insecticide utilisé en spray sur les agrumes et les glaïeuls, et comme émétique (vomitif) en cas d'ingestion accidentelle de certains rodenticides (substances ayant comme propriété de tuer les rongeurs) (Ineris, 2007).

I.3. Sources d'exposition

L'antimoine est présent naturellement dans la croûte terrestre et les rejets dans l'atmosphère proviennent aussi bien des sources naturelles que des sources anthropiques. 41 % des émissions dans l'air proviennent de sources naturelles: particules de sol transportées par le vent, volcans, aérosols marins, feux de forêts, sources biogéniques (ATSDR, 1992). Les sources anthropiques de rejet dans l'atmosphère incluent l'industrie des métaux non ferreux (extraction minière, fusion, raffinage) et la combustion du charbon et des ordures. Les rejets dans l'eau proviennent d'industries liées à la production et à l'utilisation de l'antimoine et de ses composés. Aux USA, les eaux résiduelles des fonderies, de l'industrie de l'émaillage de la porcelaine et de l'industrie des métaux non ferreux présentent des concentrations supérieures à 1 ppm (Ineris, 2007).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, l'antimoine peut être associé à des dépôts de minerai non ferreux, et c'est sous cette forme qu'il est le plus souvent émis dans l'atmosphère. En effet, l'antimoine est un métal relativement volatil et sous forme vapeur suite à un procédé de combustion, il se condense sur la matière particulaire en suspension fine dont le diamètre est inférieure au micromètre. La demi-vie de l'antimoine dans l'atmosphère est estimée à 1,9 jours, et peut aller jusqu'à 3,2 jours pour le trioxyde d'antimoine. L'antimoine peut donc être transporté sur de longues distances depuis son point d'émission. Les plus fortes concentrations d'antimoine dans l'atmosphère ont été relevées aux alentours de fonderies de cuivre, de zinc ou de plomb (Adriano, 1986 ; Kabata-Pendias et Pendias, 1992 ; Edwards et al., 1995) (ATSDR, 1992).

Dans l'eau, l'antimoine est un constituant naturel du sol et est transporté dans les ruisseaux par ruissellement sur les sols. La plupart de cet antimoine dans l'eau est sous forme particulaire. Une étude sur le traitement des eaux usées industrielles aux USA a montré que l'antimoine se trouve couramment dans certaines eaux usées. Les industries pour lesquelles les concentrations des effluents dépassaient 1 ppm (en moyenne) dans les eaux usées brutes étaient liées à des activités de fonderie, d'émaillage, de transformation des métaux non ferreux, de blanchisseries, de fabrication de produits chimiques inorganiques, d'extraction de minerais, de peinture ou de formulation d'encre (ATSDR, 1992).

Dans les sols, l'antimoine est présent dans la lithosphère sous forme de sulfures d'antimoine, d'antimonides métalliques ou d'oxydes d'antimoine (Edwards et al., 1995). Plusieurs auteurs sont d'accord pour reconnaître que le comportement géochimique de l'antimoine dans les sols reste peu connu, tout en le rapprochant de celui de l'arsenic

(Adriano, 1986 ; ATSDR, 1992 ; Kabata-Pendias et Pendias, 1992 ; Edwards et al., 1995). Ces mêmes auteurs sont en revanche d'avis partagés sur la plus ou moins grande mobilité de l'antimoine dans les sols. Ainsi Adriano (1986) et Edwards et al. (1995) précisent que, quand l'antimoine est présent dans les sols sous forme soluble, il est le plus souvent sous forme d'antimonate. Kabata-Pendias et Pendias (1992) et Edwards et al. (1995) signalent que l'antimoine est souvent présent sous forme soluble complexée avec les acides humiques du sol. En revanche, Kabata-Pendias et Pendias (1992) considèrent que cette forme est très mobile dans l'environnement, alors que Edwards et al. (1995) estiment cette mobilité comme très modérée. De la même façon, Edwards et al. (1995) considèrent que l'antimoine s'accumule globalement en surface, alors que Kabata-Pendias et Pendias (1992) affirment que sa migration dans les horizons profonds est aisée. L'ATSDR (1992) se fait également l'écho de cette discussion en présentant à la fois des auteurs penchant pour une grande mobilité de l'antimoine dans diverses configurations environnementales et des auteurs considérant que l'antimoine est fortement adsorbé dans les sols. L'antimoine forme des espèces anioniques et son adsorption est plus importante dans des conditions faiblement acides. Cette adsorption est corrélée avec les teneurs en fer, manganèse et aluminium des sols dans la mesure où l'antimoine coprécipite avec les oxyhydroxydes de ces éléments (ATSDR, 1992, Ineris, 2007).

Des tests ont été effectués sur des végétaux ayant poussés sur des sols fortement chargés en antimoine (anciens sites miniers). Les végétaux considérés dans le cadre de ces études (Hammel et al., 2000 ; Cawse et al., 1976) sont des légumes-racines (pomme de terre, betterave, oignons), des légumes-feuilles (salade, choux, épinard, mâche) et un légume-fruit (tomate). Les résultats obtenus montrent une grande variabilité des facteurs de bio-concentration (BCF) suivant le végétal. Exprimé en poids sec, le BCF varie en moyenne de 0,009 (mâche et persil) à 0,0005 (tomate). Les données concernant la bio concentration de l'antimoine chez les organismes aquatiques (eaux douces et marines) sont très variables selon les auteurs (US-EPA, 1978 ; Mulder et al., 1986). Ainsi, selon Bonotto et al., (1983) et Mann et Fyfe, (1988) l'accumulation de l'antimoine chez les algues était très faible, voire insignifiante. En revanche, Chapman et al., 1998 met en évidence des BCF de 16 000 et 40 chez des invertébrés et poissons marins, respectivement. Ainsi, la bio-concentration de l'antimoine pourrait être significative chez les invertébrés. Néanmoins, compte tenu des faibles concentrations retrouvées chez les prédateurs, la concentration de l'antimoine le long de la chaîne trophique semble peu probable (Ineris, 2007).

Concentrations environnementales en antimoine			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	0,0045 à 171 ng.m ⁻³	Zones urbaines US	ATSDR, 1992 (d'après Austin et Millward 1988; Schroeder et al. 1987)
	0,086 – 0,0035 ng.m ⁻³	Au dessus des océans Atlantique nord et Pacifique nord	ATSDR, 1992 (d'après Arimoto et Duce 1987; Austin et Millward 1988)
Eau	0,25 ppb (0,25 µg.L ⁻¹) en moyenne avec 7,16 ppb (7,16 µg.L ⁻¹) d'écart-type	Résultats obtenus en tenant compte des concentrations trouvées dans 1077 rivières aux USA entre 1960 et 1988	ATSDR, 1992 (d'après Eckel et Jacob, 1989)
	entre 0,05 ppb (0,05 µg.L ⁻¹) et 0,38 ppb (0,038 µg.L ⁻¹)	Dans la Manche au niveau de la côte belge	ATSDR, 1992 (d'après Gillain et Brihaye 1985)
	entre 0,5 ppm (0,5 mg.kg ⁻¹) et 17,5 ppm (17,5 mg.kg ⁻¹)	Concentrations moyennes obtenues dans 10 sédiments susceptibles d'être contaminés sur plusieurs sites aux USA	ATSDR, 1992 (d'après Brannon et Patrick 1985)
Sols	entre moins de 1 ppm (1 mg.kg ⁻¹) à 8 ppm (8 mg.kg ⁻¹) avec une moyenne à 0,48 ppm	Résultats obtenus sur 1318 échantillonnages de différents types de sols (industriels, naturels) prélevés aux USA à 20 cm de profondeur	ATSDR, 1992 (d'après Shacklette et Boerngen 1984)
	entre 0,084 et 2550 ppm (entre 0,084 mg.kg ⁻¹ et 2,55 g.kg ⁻¹)	Concentrations obtenues au niveau des 1177 sites prioritaires listés par l'EPA aux USA (« NPL-sites »)	ATSDR, 1992 (d'après View 1989)
Aliments	entre 0,46 et 1,15 ppb	Viande	ATSDR, 1992 (d'après une étude alimentaire menée par la Food and Drug Administration (FDA) à Kansas city, Cunningham 1987)
	entre 0,22 et 1,81 ppb	Végétaux	
	entre 1,09 et 1,81 ppb	Produits de mer	ATSDR, 1992 (d'après une étude menée au sud de l'Australie par Maher 1986)
	entre 0,094 et 0,193 ppb	Algues	
	entre 0,031 et 0,06 ppb	Mollusques marins	
	entre 0,018 et 0,116 ppb	Crustacés	
	entre 0,009 et 0,10 ppb	Poissons	

1.5. Facteurs de conversion

Non applicable

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Il n'existe pas de données quantitatives chez l'homme concernant l'absorption de l'antimoine et de ses composés par inhalation ou voie cutanée. L'International Commission on Radiological Protection (ICRP, 1981) recommande de prendre des valeurs d'absorption gastro-intestinale de 10 % pour le tartrate d'antimoine et de 1 % pour toutes les autres formes d'antimoine. L'absorption est affectée par de nombreux facteurs, comme la forme chimique ingérée, la taille des particules, la solubilité, l'âge et le régime alimentaire (ATSDR, 1992). Aucune donnée concernant la distribution de l'antimoine chez l'homme après exposition par voie orale ou cutanée n'est recensée (Ineris, 2007). Après absorption par voie pulmonaire, le trioxyde d'antimoine se concentre au niveau des poumons et du foie, mais aussi dans la rate, la thyroïde, les parathyroïdes, les hématies, la peau, le squelette, les reins et le cerveau (INRS, 2000). De faibles concentrations d'antimoine sont retrouvées chez des personnes non exposées. Des valeurs de 0,096 µg/g ont été mesurées dans la peau (Sumino et al., 1975), et de 0,096 à 0,12 µg/g dans les cheveux (Takagi et al., 1986 ; Muramatsu et Parr, 1988). L'antimoine ne subit pas de métabolisation. Il peut interagir avec des groupes sulfhydryl, phosphates, et former des interactions réversibles avec des ligands endogènes comme les protéines. Comme l'antimoine ingéré par voie orale est faiblement absorbé par voie gastro-intestinale, les fécès constituent probablement la voie principale d'élimination de l'antimoine. L'antimoine absorbé est éliminé par l'urine et les fécès, dans des proportions variables en fonction de la forme chimique. Des études menées chez l'homme et l'animal par injection d'antimoine pentavalent et trivalent ont montré que l'antimoine pentavalent est éliminé majoritairement dans les urines, alors que le trivalent l'est dans les fécès (Goodwin et Page, 1943 ; Edel et al., 1983) (ATSDR, 1992).

2.2. Toxicité aiguë

L'ingestion accidentelle de trioxyde d'antimoine a entraîné des sensations de brûlures dans l'estomac, des coliques, des nausées, des vomissements, et parfois des collapsus (IARC, 1989). Peu de temps après avoir ingéré une boisson contaminée par une dose équivalente à 0,53 mg d'antimoine/kg sous forme de tartrate de potassium et d'antimoine, des travailleurs ont été pris de vomissements (Dunn, 1928). Des effets gastro-intestinaux ont été signalés chez des travailleurs exposés à des poussières d'antimoine. Ces effets résultent certainement du transport des poussières des poumons au niveau digestif par une action mucociliaire (ATSDR, 1992).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

L'exposition professionnelle par inhalation à du trioxyde d'antimoine et/ou des poussières de pentaoxyde d'antimoine (8,87 mg d'antimoine.m⁻³ ou plus) a entraîné des effets respiratoires incluant une stibiose (accumulation de poussières inertes dans les poumons et réaction des tissus à la présence de ces poussières), de la bronchite chronique, de l'emphysème chronique, des adhésions pleurales et des effets pulmonaires obstructifs (Cooper et al., 1968 ; Potkonjak et Pavlovich, 1983). Des travailleurs exposés à 0,58 à 5,5 mg d'antimoine.m⁻³ sous forme de trisulfure d'antimoine pendant 8 mois à deux ans ont présenté une augmentation de la pression sanguine (10 %) et des altérations de l'électrocardiogramme chez 5 % des sujets (anomalies de l'onde T correspondante à la période de repos du cœur sur un ECG) (Brieger et al., 1954). Cependant ces travailleurs étaient également exposés à une résine à base de phénol et de formaldéhyde. Des travailleurs exposés moins de cinq mois à des fumées d'oxyde d'antimoine à des concentrations de 4,69, 11,82 mg.m⁻³ ont présenté des rhinites, dermatites, laryngites, bronchites, pneumonites et conjonctivites (Renes, 1953). Cependant ces travailleurs étaient également exposés à de faibles concentrations d'arsenic (0,39 à 1,10 mg.m⁻³). Le contact cutané avec des particules aéroportées de trioxyde d'antimoine a été associé à l'apparition d'une dermatite chez des ouvriers (Stevenson, 1965). Celle-ci est caractérisée par une nécrose cellulaire épidermique avec des réactions cellulaires inflammatoires aiguës, et résulte de l'action du trioxyde d'antimoine sur le derme après sa dissolution dans la sueur et sa pénétration dans les glandes sudoripares (Ineris, 2007).

2.3.2. Effets cancérigènes

Peu d'informations permettent d'estimer la cancérogénicité de l'antimoine. Une seule étude humaine a porté sur des travailleurs. Au terme de cette étude, il a été défini que l'exposition par inhalation à 8,87 mg d'oxyde d'antimoine.m⁻³ n'affectait pas l'incidence du cancer chez les travailleurs pendant 9 à 31 années d'exposition (Potkonjak et Pavlovitch 1983).

Chez les rats, une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires a été déterminée uniquement par inhalation de fortes concentrations de trioxyde d'antimoine (5 mg.m⁻³ dans l'étude de Watt, 1983 et 37,8 mg d'antimoine.m⁻³ dans l'étude de Groth et al., (1986). Pour la voie ingestion, aucune augmentation de l'incidence des cancers n'a été observée chez les rats (Schroeder et al., 1970) ou des souris (Schroeder et al., 1968 ; Kanisawa et Schroeder, 1969) (Ineris 2007).

Classement cancérigène de l'antimoine		
Composé	Classement	Organisme
trioxyde d'antimoine	3	Union Européenne (JOCE, 1994) ¹
	2	Union Européenne (JOCE, 2008) ²
	2B	CIRC (1989)
trisulfure d'antimoine	3	CIRC (1989)

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé l'antimoine et ses composés comme mutagène (JOCE, 1994 ; JOCE, 2008).

Aucune étude *in vivo* n'a été retrouvée dans la littérature. Les résultats des études *in vitro* montrent des effets sur des cassures de chromosomes dans les cellules leucocytes humaines, et aussi des altérations de l'ADN et des aberrations chromosomiques. Les résultats des tests de transformation et de mutation des gènes sont négatifs. Du fait du manque de résultat pour les études *in vivo*, la génotoxicité de l'antimoine n'a pas été déterminée (ATSDR, 1992).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé l'antimoine et ses composés comme reprotoxique (JOCE, 1994 ; JOCE, 2008).

Une incidence accrue d'avortements spontanés, comparativement à un contrôle de croissance, ont été signalés chez les femmes travaillant à une usine métallurgique d'antimoine. Les femmes ont été exposées à un mélange de trioxyde d'antimoine, pentasulfure de l'antimoine, et de l'antimoine métallique (Belyaeva 1967). Le niveau d'antimoine en suspension dans l'air et la présence d'autres composés n'est pas connu. En outre, une description du groupe témoin n'a pas été donnée : on ne sait pas si les témoins avaient un emploi comparable au groupe exposé.

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

■ US-EPA, 1995 : 0,2 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ (trioxyde d'antimoine)

Newton et al. (1994) a mené une étude de toxicité chronique dans laquelle des groupes de 65 rats Fischer ont été exposés à des concentrations de 0, 0,05, 0,50, ou 5,00 mg / m^3 de trioxyde d'antimoine pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 1 an. Des sacrifices intermédiaires ont été effectués sur 5 animaux à 6 et 12 mois d'exposition et après les 6 mois après exposition. Le reste des animaux a été sacrifiés à la fin de la période de récupération de 12 mois. Le poids corporel ont été mesurés toutes les semaines pendant les 3 premiers mois de l'exposition et mensuellement par la suite, des analyses hématologiques ont été effectués sur 5 animaux / sexe / groupe de 12 et 18 mois et sur 10 rats / sexe / groupe à 24 mois. Des examens microscopiques ont été réalisés sur les tissus du larynx, sur les ganglions péri bronchiques, sur les poumons, sur la trachée, sur les cornets nasaux, et sur le cœur dans tous les groupes d'animaux. Les yeux, les reins, le foie, prostate, la rate et la vessie ont été examinés dans les groupes de rats les plus exposés.

L'incidence des **effets toxiques pulmonaires** a été utilisée pour proposer une analyse de benchmark concentration (BMC). Ainsi, l'analyse des données brutes de l'étude avec des modèles de Weibul et linéaires a permis de calculer une BMC de 0,87 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$, qui correspond à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour une augmentation de 10 % de la probabilité de réponse. Cette valeur a été ajustée pour une exposition continue, ce qui donne une BMC(ADJ) de 0,16 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ($0,87 \times 6/24 \times 5/7$). Pour l'extrapolation à l'homme, une BMC10(HEC) a été calculée en multipliant la valeur précédente par une valeur de « regional deposited dose ratio » de 0,46 : $\text{BMC10(HEC)} = 0,16 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3} \times 0,46 = 0,0736 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ (arrondi à 0,074 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$) Facteur d'incertitude : un facteur de 10 a été utilisé pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de trois pour l'extrapolation de données animales à l'homme, un facteur de trois en raison du peu de données disponibles et un facteur de trois pour tenir compte d'une durée d'exposition plus courte que la vie entière de l'animal. Le facteur d'incertitude total de 270 ($10 \times 3 \times 3 \times 3$) a été arrondi à 300.

Calcul : $0,074 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3} \times 1/300 = 0,00024 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ (arrondi à $2 \cdot 10^{-4} \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$)

3.4.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour ce type d'effets dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

■ US-EPA, 1991 : 0,4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (antimoine)

Cette valeur a été établie à partir de l'étude de Schroeder (Schroeder et al., 1970). Il s'agit d'une étude expérimentale de 90 jours chez le rat Sprague-Dawley (15 animaux par sexe et par dose) exposés aux concentrations de 0 - 0,5 - 5,0 - 50 et 500 mg d'antimoine (tartrate de potassium et d'antimoine) par litre, ce qui correspond à des doses journalières de 0,006-45,39 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{pc}$ chez les femelles et 0,06- 42,17 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{pc}$ chez les mâles. L'US EPA indique que la dose de 5 ppm a été convertie en une exposition de 0,35 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ par les auteurs, ainsi un LOAEL de 0,35 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ est déterminé. Les effets relatifs à ces niveaux d'exposition correspondent à une **diminution de l'espérance de vie, à l'augmentation de l'incidence du diabète et du cholestérol**.

Facteur d'incertitude : un facteur de 10 a été utilisé pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme, et un facteur de 10 pour l'utilisation d'un LOAEL et non d'un NOAEL.

Calcul : $0,35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1} \times 1/1\,000 = 0,00035 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (arrondi à $4 \cdot 10^{-4} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)

▪ **OMS, 2006 : 6 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (antimoine)**

Les résultats sont issus de la même étude-source que celle utilisée par l'US-EPA pour la mise au point de leur VTR en 1991. Dans le cas de l'OMS, les résultats de l'étude de Schroeder ont été ré-analysés par Lynch et al. (1999), qui propose de retenir la valeur de NOAEL de 6,0 mg d'antimoine par kg pc par jour. Cette valeur correspond à la concentration de 50 mg d'antimoine par litre. Ce NOAEL est établi suite à l'observation de la **diminution de croissance pondérale et de l'altération de la consommation de nourriture et de boisson** dans la même étude pour la dose de 500 mg d'antimoine par litre. Il s'agit donc d'une LOAEC de 500 mg correspondant un LOAEL de 60 mg d'antimoine par kg pc par jour (Lynch et al., 1999).

Facteur d'incertitude : un facteur de 10 a été utilisé pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur de 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme, et un facteur de 10 pour l'utilisation d'une étude subchronique.

Calcul : 6 mg/kg/j x 1/1 000 = 6 µg.kg⁻¹.j⁻¹

▪ **Expertise Anses, 2016 : 6 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (OMS, 2006)**

Dans le cadre de son Etude de l'Alimentation Totale Infantile (EATi - Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation), l'Anses retient la VTR proposée par l'OMS en 2006.

4.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour des effets sans seuil dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Antimoine et ses composés Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée de l'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,2 µg.m ⁻³	-	A	Effets pulmonaires	BMC = 0,87 mg.m ⁻³	300	EPA, 1995
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestif	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	6 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	diminution de croissance pondérale, de l'altération de la consommation de nourriture et de boisson	LOAEL = 6,0 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	Expertise Anses, 2016 (OMS, 2006)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 0,5 mg.m⁻³ pour l'antimoine et ses composés (INRS, 2012)

7. Bibliographie

Anses, Etude de l'Alimentation Totale Infantile (EATi), Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation, Tome 1 & 2. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1992, Toxicological Profile for Antimony, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/TP.asp?id=332&tid=58> (consulté en décembre 2011)

EPA (Environmental Protection Agency), 2010, Antimony (CASRN 7440-36-0), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0006.htm> (consulté en décembre 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), 2010, Antimony trioxide (CASRN 1309-64-4), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0676.htm> (consulté en décembre 2011).

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2008, Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting, 22p., <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol47/volume47.pdf> (dernière consultation 03/09/10).

OMS, 2008, Guidelines for drinking-water quality. Third edition. 3rd., 668p., http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf (consulté en décembre 2011)

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2000, Trioxyde de diantimoine, Note établie par les services techniques et médicaux de l'INRS, Fiche technique n° 198, 4 p. [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/FT%20198/\\$file/ft198.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/FT%20198/$file/ft198.pdf) (dernière consultation 02/09/10)

IARC (International Agency for Research on Cancer), 1989, Volume 47, Antimony trioxide and Antimony Trisulfide - Summary of Data Reported and Evaluation, <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol47/47-11.html> (dernière consultation 02/09/10)

INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques), 2007, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, Antimoine et ses dérivés, DRC-03-47020-03DD050.doc; <http://chimie.ineris.fr/fr/LesPDF/MetodExpChron/antimoine.pdf> (consulté le 02/09/10)

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

JOCE, 1994, Commission directive 94/69/EC, 21st ATP, Council Directive 67/548/EEC.

Arsenic (N° CAS 7440-38-2) et ses dérivés inorganiques – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

L'arsenic est un métal gris brillant, retrouvé sous la dénomination de « métaux lourds ». Il se présente sous forme d'un solide cristallisé. Il est naturellement souvent associé au soufre et au fer.

Les principaux minerais de l'arsenic dans la nature sont le mispickel (FeAsS), le réalgar (As_2S_2), l'orpiment (As_2S_3) et la loellingite (As_2Fe) (Ineris, 2010).

I.2. Utilisation

L'arsenic et ses composés sont utilisés dans la fabrication de pesticides (arséniate de plomb), raticides, fongicides, herbicides, dans l'industrie des colorants, en métallurgie (pour durcir le cuivre, l'or et le plomb), dans les batteries pour améliorer la résistance à la corrosion électrique (Ineris, 2006 ; INRS, 2006).

I.3. Sources d'exposition

L'arsenic a une origine à la fois anthropique et naturelle. Naturellement l'arsenic est essentiellement présent dans la croûte terrestre. Les 2 principales sources anthropiques sont les émissions industrielles et la combustion des produits fossiles (Ineris, 2010).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'environnement, les formes oxydées les plus fréquentes sont les formes As III et As V.

Dans l'air, l'arsenic est présent essentiellement sous forme de particules inorganiques. L'arsenic n'est pas dégradé par photolyse, mais il peut être oxydé en As V.

Dans l'eau, la solubilité est variable en fonction du degré d'oxydation (As V plus soluble qu'As III). L'arsenic serait essentiellement présent sous forme inorganique).

Dans les sols, la mobilité de l'arsenic est assez limitée. Il existe essentiellement sous forme oxydée (formes inorganiques d'arsénites et d'arsénates).

Dans les végétaux, l'absorption d'arsenic se fait passivement par le flux hydrique. Les teneurs dans les racines sont plus importantes que dans les tiges et les feuilles. Parmi les plantes entrant dans l'alimentation humaine, les laitues présentent la plus forte capacité d'accumulation en arsenic.

Dans les aliments on trouve aussi bien les formes organiques qu'inorganiques d'arsenic. Les concentrations les plus élevées d'arsenic sont retrouvées préférentiellement dans le poisson et dans les mollusques et crustacés, mais comme il s'agit d'arsenic organique, ceci ne constitue pas une préoccupation à l'égard de la santé humaine (Santé Canada, 2008). En Europe, les aliments contribuant largement à l'exposition quotidienne à l'arsenic inorganique dans la population européenne générale sont les grains de céréales et les produits à base de céréales, suivies de l'alimentation destinée à des régimes alimentaires spécifiques, de l'eau en bouteille, du café et de la bière, des grains de riz et des produits à base de riz, du poisson et des légumes. Les enfants de moins de 3 ans sont les plus exposés à l'arsenic inorganique, environ 2 à 3 fois plus qu'un adulte (EFSA, 2009).

Dans son rapport d'étude, l'EFSA considère que la proportion d'arsenic inorganique dans l'arsenic total varie entre 50 et 100% pour l'ensemble des aliments en dehors des poissons et des produits de la mer. Ainsi, une proportion de 70% a été considérée comme représentative pour les pays européens (EFSA, 2009).

Concentrations environnementales en arsenic			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone rurale : <1-3 ng.m ⁻³		OMS, 2000
	zone urbaine : 20-30 ng.m ⁻³	États-Unis	ATSDR, 2005
	zone industrielle : 1-20 ng.m ⁻³		
	0,5-0,8 ng.m ⁻³ (moyenne = 0,64 ng.m ³)	5 villes françaises (Le Havre, Rouen, Paris, Strasbourg, Colmar)	ADEME, 2000
Eau	< 10 µg.L ⁻¹	-	OMS, 2000
	< 0,01 mg.L ⁻¹	18000 relevés aux États-Unis en 1970	IPCS, 1981
Sol	0,2 à 40 mg.kg ⁻¹	Sols non contaminés	OMS, 2000
	1 à 40 mg.kg ⁻¹	Sols non contaminés	ATSDR, 2005
Aliments et eau	0,13 à 0,56 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100 000 données issues de 15 pays européen	EFSA, 2009

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 2.21 mg.m⁻³ (OEHHA, 2009)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La principale voie d'absorption est la voie orale (80 à 90 %). L'absorption respiratoire et cutanée est également facile. L'arsenic est transporté par le sang vers le foie et les reins pour les composés trivalents, vers l'ensemble de l'organisme pour les composés pentavalents.

Les composés trivalents sont transformés en composés pentavalents ; l'élimination se fait par le rein (90% en 6 jours environ) surtout sous forme pentavalente mais également sous forme organique (méthylation). Poils et cheveux sont une autre voie d'élimination (INRS, 2006).

Apports alimentaires en arsenic : 45 µg.j⁻¹ en Belgique (OMS, 2000).

Apports tabagiques : 0,03–0,1 µg par cigarette (OMS, 2000).

2.2. Toxicité aiguë

L'exposition digestive massive amène à des signes digestifs. En deçà, on observe des atteintes hépatiques et rénales, une polynévrite et des troubles cutanés (mélanose, hyperpigmentation).

L'exposition respiratoire amène à une irritation du tractus respiratoire (nez, trachée, bronches) se traduisant par toux, dyspnée et douleurs thoraciques. Il est également possible d'observer une irritation des conjonctives.

L'exposition cutanée conduit à des signes neurologiques et d'irritation cutanée (INRS, 2006).

2.3. Toxicité chronique

La grande majorité des effets sont induits par les dérivés inorganiques de l'arsenic.

2.3.1. Effets systémiques

Des effets cutanés sont observés quelle que soit la voie d'exposition. Il s'agit d'hyperkératoses associées à une alternance de zones d'hyper et d'hypopigmentation sur la face, le cou et le dos.

Une atteinte du système nerveux (polynévrite sensitivo-motrice débutant aux membres inférieurs) est observée par exposition respiratoire ou digestive.

Une atteinte hématologique est observée avec anémie, neutropénie, thrombopénie uniquement pour une exposition par voie digestive.

Des effets cardiovasculaires et hépatiques sont également fréquemment décrits. Enfin, l'exposition à l'arsenic est récemment corrélée au diabète sucré (Ineris, 2010 ; INRS, 2006).

2.3.2. Effets cancérigènes

Plusieurs études rapportées par l'Ineris (2010) montrent une association entre :

- le cancer des voies respiratoires et l'exposition à l'arsenic inorganique par voie respiratoire. Cette association aurait été retrouvée par ingestion de composés arsenicaux.
- le cancer cutané et l'exposition à l'arsenic inorganique par voie digestive (essentiellement par ingestion d'eau).

D'autres localisations de cancers sont suspectées mais non encore confirmées.

Classements cancérigène de l'arsenic et ses dérivés	
Classement	Organisme
I	Union Européenne, (JOCE, 1998) ^{a,1}
IA	Union Européenne, (JOCE, 2008) ^{a,2}
I	CIRC (1987)
A	EPA (1998)
I	Santé Canada

^apentaoxyde de di-arsenic et trioxyde de di-arsenic

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé l'arsenic et ses composés comme mutagène (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008).

L'arsenic est une substance génotoxique in vitro et in vivo. Le mécanisme d'action génotoxique serait indirect (Ineris, 2010), ce qui en ferait un cancérigène à seuil de dose (Anses, 2010)

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé l'arsenic comme reprotoxique (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008).

Des malformations à la naissance et des petits poids à la naissance sont suspectés, mais ces effets n'ont pas été confirmés.

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

■ OEHHA, 2008 : 0,2 µg.m⁻³ / 1 heure

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 260 µg.m⁻³ de trioxyde d'arsenic (As₂O₃, converti en 197 µg As.m⁻³), correspondant à une **diminution du poids fœtal des souris** dont les mères ont été exposées par voie respiratoire les 9, 10, 11 et 12èmes jours de gestation (Nagyajtenyi et al., 1985). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 1000 à ce LOAEL (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour la variabilité humaine). Cette VTR protège contre des effets sévères. Il n'a pas été établi de VTR pour des effets plus modérés car les effets les plus sensibles sont reprotoxiques.

■ Expertise Ineris, 2010 : aucune VTR retenue

Les VTR aiguë de l'OEHHA ne sont pas considérées comme pertinentes à retenir par l'Ineris.

3.2. VTR sur 8 heures

- **OEHHA, 2008 : 0,015 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 8 heures**

Cette VTR est basée sur les mêmes études qui ont servi à l'établissement de la VTR de 0,015 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ par l'OEHHA pour une exposition chronique en 2008 (cf. Valeurs toxicologiques de référence chroniques- Effets à seuil – voie respiratoire). Du fait de la faible clairance de l'arsenic qui rend son élimination lente de l'organisme (1/2 vie de 1 à 2 jours), l'OEHHA conclut qu'il y a finalement peu de différence entre une exposition chronique et une exposition répétée à l'arsenic. Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez l'enfant associant l'exposition à l'arsenic à une **diminution des fonctions intellectuelles et à des effets délétères sur le développement neurocomportemental**.

- **Expertise Ineris, 2010 : aucune VTR retenue**

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8h, correspondent selon l'Ineris à des seuils accidentels et ne sont retenus par l'Ineris dans ces choix de VTR.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **OEHHA, 2008 : 0,015 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez l'enfant associant l'exposition à l'arsenic à une diminution des fonctions intellectuelles et à des **effets délétères sur le développement neurocomportemental** (Wasserman *et al.*, 2004 ; Tsai *et al.*, 2003). Un LOAEL ajusté de 0,23 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ a été établi sur une population de 201 enfants de 10 ans exposés en continu pendant 9,5 à 10,5 ans à de l'eau de boisson chargée en arsenic (LOAEL = 2,27 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$). Un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué (3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Ineris, 2010 : 0.015 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (OEHHA, 2008)**

La valeur proposée par l'OEHHA est une extrapolation à partir de la VTR établie pour la voie orale. Etant donné que la VTR établie pour la voie orale est de bonne qualité et est préconisée par l'INERIS, l'Ineris conseille de la retenir dans le cas d'expositions chroniques par voie respiratoire.

- **Expertise Anses, 2015 : Aucune VTR disponible**

Dans le cadre de son rapport relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et des risques sanitaires associés chez les travailleurs, l'ANSES a recensé des travaux de l'ATSDR de 2004 ainsi que du TCEQ de 2012. L'agence a considéré que ces données étaient insuffisantes pour élaborer une VTR pour cette voie d'exposition et ce type d'effet. **A noter toutefois que ce choix n'est pas rappelé dans la base de données relative aux VTR proposée par l'Anses et que le document source de l'Anses ne précise pas les raisons de ce choix** (il est uniquement fait mention de documents du TCEQ de 2012 et de l'ATSDR de 2004).

3.4.2. Effets cancérigènes

- **Santé Canada, 1992 : 7,8 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Cette valeur est une concentration tumorigène 5 % (CT_{0,05}) basée sur des études réalisées chez des travailleurs exposés à l'arsenic (Higgins *et al.*, 1986 ; Enterline *et al.*, 1987 ; Jarup *et al.*, 1989). Ces études ont montré une association entre l'exposition aux vapeurs d'arsenic et l'apparition de **cancers pulmonaires** et ont mis en évidence une relation dose effet servant à estimer la concentration induisant une augmentation de l'incidence des cancers de l'ordre de 5 %.

- **EPA, 1998 : 4,3.10⁻³ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹**

Cette valeur se base sur des études épidémiologiques sur des travailleurs américains chez lesquels il a été observé des **cancers pulmonaires** : Brown and Chu, 1983 ; Lee-Feldstein, 1983 ; Higgins, 1982 : fonderie Anaconda (État du Montana) : ERU = 2,56.10⁻³ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹.

Enterline and Marsh (1982) : fonderies ASARCO, Tacoma (Washington) : ERU = $7,19 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$.

A partir des résultats de ces 4 études, il est calculé une moyenne géométrique intermédiaire pour chacun des sites, puis une moyenne géométrique finale à partir des 2 moyennes intermédiaires. L'EPA précise que l'ERU calculé ne doit pas être utilisé pour des concentrations dans l'air supérieures à $2 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$.

▪ **OMS, 2000 : $1,5 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$**

Cette valeur a été composée à partir d'une synthèse d'études épidémiologiques réalisée par Viren et Silvers (1994) et de résultats plus anciens portant sur des travailleurs chez qui il a été calculé un lien entre l'exposition à l'arsenic et le **cancer des poumons** :

La synthèse prend en compte les résultats des études américaines du Tacoma (État de Washington) mises à jour (ERU = $1,28 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$) et suédoises (3619 travailleurs ; ERU = $0,89 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$).

Les résultats américains plus anciens sont ceux du Montana ayant servi à établir l'ERU de l'EPA (ERU = $2,56 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$) (Lee-Feldstein, 1983).

▪ **RIVM, 2001 : $1 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez l'Homme associant le **cancer pulmonaire** à l'exposition à l'arsenic par voie respiratoire. Un LOAEC de $10 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ a été établi pour de l'arsenic trivalent. Un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué à ce LOAEC pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine. Le RIVM propose l'utilisation de cette VTR pour les formes trivalentes et pentavalentes. Le RIVM ne précise pas les références de l'étude source ayant servi à établir cette VTR.

▪ **OEHHA, 2009 : $3,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$**

Cette valeur est la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % calculée à partir des 3 groupes de travailleurs les moins exposés à l'arsenic (sur 4 groupes) de l'étude de Enterline *et al.*, (1987). 3 études épidémiologiques portant sur la **mortalité par cancer du poumon** chez les travailleurs exposés à l'arsenic ont été considérées pour ajuster le modèle de régression linéaire : Enterline *et al.*, (1987) (582 travailleurs exposés pendant 20 à 29 ans), Higgins *et al.*, (1985), and Lee-Feldstein (1986) (8045 travailleurs exposés pendant au moins 12 mois). Seules les données relatives aux non-fumeurs ont été considérées pour le calcul de cette VTR.

▪ **Expertise Ineris, 2010 : $4,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ (EPA, 1998)**

Dans le cas de la voie respiratoire, la méthode de construction utilisée par Santé Canada pour l'établissement de sa VTR n'est pas décrite en détail. Il est donc préférable de ne pas la retenir. L'ensemble des données épidémiologiques montre une relation entre la mortalité due aux cancers du poumon et l'exposition à l'arsenic. L'US EPA retient six études réalisées dans des fonderies situées aux Etats-Unis et l'OEHHA retient une étude menée sur 8 fonderies différentes, localisées aux Etats-Unis. Les fonderies étudiées étant souvent les mêmes. La VTR proposée par l'OEHHA est issue de données de 8 fonderies, analysées dans la même étude et de la même façon, mais seuls les résultats d'une seule fonderie ont été pris en compte. En ce qui concerne la VTR recommandée par l'US EPA, à partir d'études où des niveaux (élevés, moyens ou faibles) de concentrations d'arsenic ont été mentionnés, des excès de risque unitaire ont été calculés. Une moyenne géométrique a ensuite été réalisée pour déterminer l'excès de risque final. Cette méthode est plus appropriée que celle utilisée par l'OEHHA et l'INERIS préconise donc de retenir la VTR établie par l'US EPA de $4,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$. Il est toutefois intéressant d'indiquer que les VTR élaborées par l'OEHHA et par l'US EPA sont très proches, du fait de la prise en compte des mêmes cohortes initiales. Le mécanisme d'action cancérigène de l'arsenic étant controversé, il est conseillé pour l'instant de retenir par précaution une VTR sans seuil pour les effets cancérigènes induits par l'arsenic.

▪ **Expertise Anses, 2015 : $1,5 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ (TCEQ, 2012)**

Dans son rapport relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et des risques sanitaires associés chez les travailleurs, l'ANSES a retenu les travaux du TCEQ de 2012 pour l'estimation d'une VTR associée aux effets sans seuil de composés d'arsenic inorganique par voie respiratoire.

Cette VTR est basée sur les trois études épidémiologiques professionnelles. Le TCEQ reconnaît qu'elle est moins conservatrice que la fourchette de VTR comprise entre $1,25 \cdot 10^{-3}$ par $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et $7,60 \cdot 10^{-3}$ par $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et la moyenne géométrique estimée à $4,3 \cdot 10^{-3}$ par $\mu\text{g}/\text{m}^3$ calculée par l'USEPA (1998). La différence entre les VTR calculées par le TCEQ et l'USEPA est principalement due au fait que le TCEQ a utilisé des estimations d'exposition actualisées et plus précises pour les cohortes Tacoma et Montana que celles prises en compte par l'EPA en 1984 et reprises en 1998.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2007 : 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 1-14j**

Cette valeur est dérivée d'une étude sur des Japonais qui ont consommé de la sauce soja contaminée à l'arsenic, pendant 2-3 semaines (Mizuta *et al.*, 1956). Un LOAEL de 0,05 mg As.kg⁻¹.j⁻¹ a été établi pour des **effets gastro-intestinaux** et **des œdèmes de la face**, auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 1 pour la variabilité humaine).

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

- **EPA, 1993 : 0,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez l'Homme mettant en évidence **une hyperpigmentation, une kératose** et des possibles complications vasculaires (Tseng, 1977; Tseng *et al.*, 1968) pour un NOAEL de 9.10⁻³ mg.L⁻¹ converti en 8.10⁻⁴ mg.kg⁻¹.j⁻¹. Un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué pour tenir compte du manque de données sur la toxicité sur la reproduction et de la variabilité humaine.

- **OMS, 1994 : 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur est une DHTP (dose hebdomadaire tolérable provisoire), de 15 $\mu\text{g/kg/semaine}$ (soit 2,14 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) pour des **lésions cutanées** telles qu'une hyperpigmentation, ou des hyperkératoses. Cette VTR a été établie pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic inorganique. Des données épidémiologiques ont mis en évidence des intoxications à l'arsenic (arsenicisme) pour des concentrations dans l'eau de boisson supérieure ou égale à 1 000 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Aussi, l'OMS a proposé de respecter une concentration de 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans l'eau de boisson de l'Homme. A partir de cette valeur de 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et en considérant une consommation journalière d'eau de 1,5 L.j⁻¹ et un poids corporel moyen adulte de 70 kg, le JECFA a déterminé la dose de 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (= 100 $\mu\text{g.L}^{-1} \times 1,5 \text{ L.j}^{-1} / 70 \text{ kg}$).

- **RIVM, 2001 : 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur a été établie pour une exposition chronique par voie orale pour des **lésions cutanées** (Baars *et al.*, 2001). Elle est issue de la dose tolérable hebdomadaire d'As inorganique de 15 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de l'OMS, cette dernière étant elle-même issue d'un LOAEL chez l'Homme de 100 $\mu\text{g As.L}^{-1}$ d'eau, en supposant une consommation de 1,5 L.j⁻¹ (Baars *et al.*, 2001). Un facteur d'incertitude de 2 est appliqué pour tenir compte des incertitudes liées aux études épidémiologiques.

- **ATSDR, 2007 : 0,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur est issue des mêmes études que la RfD de l'US-EPA (Tseng 1977 ; Tseng *et al.*, 1968) et est basée sur un NOAEL de 0,8 $\mu\text{g As.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des **effets dermiques**. Un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

Il est à noter qu'une étude récente a permis de mieux réévaluer les paramètres relatifs à la population exposée, et aux niveaux d'exposition (Schoof *et Evans*, 1998) ce qui a permis d'établir un nouveau NOAEL de 0,016 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour des **lésions cutanées**. Mais ce nouveau NOAEL, plus solide, n'a pas été pris en compte dans la construction de la VTR.

- **OEHHA, 2008 : 3,5.10⁻³ $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez l'enfant associant l'exposition à l'arsenic à une **diminution des fonctions intellectuelles et à des effets délétères sur le développement neurocomportemental** (Wasserman *et al.*, 2004 ; Tsai *et al.*, 2003). Un LOAEL 2,27 $\mu\text{g.L}^{-1}$ a été établi sur une population de 201 enfants de 10 ans exposés en continu pendant 9,5 à 10,5 ans à de l'eau de boisson chargée en arsenic. Il a été utilisé un poids moyen de 21,9 kg et considéré une absorption de 100 %. Un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué (3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **EFSA, 2009 : entre 0.3 et 8 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

En 2009, l'EFSA a remis en cause la dose hebdomadaire tolérable d'exposition de 15 $\mu\text{g/kg}$ proposée par l'OMS (JECFA) dans la mesure où cette VTR se base sur une concentrations dans l'eau potable de 100 $\mu\text{g/L}$, or, des études plus récentes ont montré qu'à des niveaux d'exposition plus faibles, des effets sanitaires n'étaient pas exclus. En raison de l'incertitude relative au mode d'action de l'arsenic sur l'organisme (et bien que cette substance soit *a priori* indirectement génotoxique), le groupe de travail de l'EFSA ne considère pas pertinent de proposer une dose journalière d'exposition acceptable, en dessous de laquelle aucun effet sanitaire n'est attendu. Par ailleurs, l'agence précise qu'il n'existe pas de données permettant la prise en compte d'un grand nombre de composés de l'arsenic. L'EFSA propose toutefois un intervalle de confiance à 95% de la BMDL₀₁ (BMDL associée à une augmentation de 1% du risque) entre 0,3 et 8 $\mu\text{g/kg pc/j}$ pour l'arsenic inorganique. Cet intervalle de BMDL₀₁ est associé à des **lésions de la peau, des cancers de la peau, de la vessie et du poulmon**. Enfin, l'EFSA indique que les doses journalières d'exposition observées en Europe se situent dans l'intervalle de BMDL₀₁ proposé, aussi, le risque pour certaines populations n'est pas exclu.

▪ **Expertise Ineris, 2010 : 0,45 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (FoBig, 2009) (arsenic inorganique)**

Les chercheurs du FoBiG ont dérivés leur TDI à partir d'une étude de transversale de plus de 10 000 personnes, dans laquelle les différences de **lésions cutanées** observées, en fonction du sexe et du statut nutritionnel, ont été prises en compte dans l'élaboration de la relation dose/réponse. Une BMDL₀₅ a de plus été calculée et prise comme point de départ à l'élaboration de la VTR. Cette VTR est donc la plus solide et la plus robuste de toutes les VTR disponibles. L'INERIS préconise donc de retenir cette VTR dans le cas d'une exposition chronique par voie orale.

▪ **Expertise Anses, 2016 : aucune VTR (arsenic organique)**

Dans le cadre de l'étude de l'Alimentation Totale Infantile (EATi) parue en 2016, l'Anses considère qu'il n'existe pas de données suffisantes permettant d'estimer une VTR associée à l'exposition d'arsenic organique par voie orale.

4.3.2. Effets cancérigènes

▪ **Santé Canada, 1992 : 18 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur est une dose tolérable à 5 % (DT_{0,05}) fixée à partir du rapport de synthèse réalisé par l'US-EPA en 1988, se basant sur les études de Tseng (1977), Tseng et al., (1968), ayant fourni les valeurs pour l'établissement d'une relation dose effet. L'effet critique retenu est le **cancer cutané**. Les teneurs en arsenic dans l'eau susceptibles d'induire une augmentation de l'incidence des cancers cutanés de 5 %, ont été estimées à 906 et 844 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour les hommes et les femmes respectivement. En prenant une concentration de 840 $\mu\text{g.L}^{-1}$, la dose ingérée correspondante est de 18 $\mu\text{g.kg}^{-1}.$

▪ **EPA, 1998 : 1,5.10⁻³ ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)⁻¹**

Cette valeur se base sur des études épidémiologiques dans des populations exposées à l'arsenic dans l'eau de boisson et chez lesquelles il a été observé une augmentation de la prévalence des **cancers cutanés** (Tseng et al., 1968 ; Tseng, 1977). D'autres cancers (foie, reins, vessie) ont vu augmenter leur mortalité.

▪ **OEHHA, 2009 : 1,5.10⁻³ ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)⁻¹**

Cette valeur est similaire à l'ERU proposé par l'US-EPA en 1998.

▪ **Expertise Ineris, 2010 : 1,5.10⁻³ ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)⁻¹ (OEHHA, 2009/US-EPA, 1998)**

L'OEHHA et l'US EPA proposent le même ERUo de 1,5 ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)⁻¹. La valeur établie par Santé Canada présente des contradictions entre le texte explicatif et le tableau de valeurs utilisé. Ainsi, Santé Canada précise que le potentiel cancérigène de l'arsenic est 10 fois supérieur chez l'homme par rapport à la femme, mais que l'impact de l'âge sur ce potentiel est plus grand chez la femme. Ainsi, les TD_{0,05} sont similaires chez la femme et chez l'homme car les deux éléments se compenseraient. Mais, lorsque l'on regarde le tableau des valeurs, il apparaît que la femme est plus sensible que l'homme. L'INERIS préconise donc de retenir les valeurs de l'OEHHA et de l'US EPA, même si la consommation d'eau journalière chez la population taïwanaise prise en compte n'est pas la même pour l'élaboration de la VTR pour les effets à seuil et pour les effets sans seuil.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Arsenic Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note d'information de la DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	Expertise Ineris, 2010
	8h	-	-	-	-	-	-	Expertise Ineris, 2010
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,015 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	H	Effets sur le développement neurocomportemental	LOAEL = 0,23 $\mu\text{g/m}^{-3}$	30	Expertise Ineris, 2010 (OEHHA, 2008)
	Chronique – effets cancérogènes	1,5 10^{-4} ($\mu\text{g.m}^{-3}$) ⁻¹	-	H	Cancer pulmonaire	-	-	Expertise Anses, 2015 (TCEQ, 2012)
Digestive	Aiguë	5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	1-14 j	H	Effets gastro-intestinaux et œdème de la face	LOAEL = 0,05 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	10	ATSDR, 2007
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,45 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	H	Effets cutanés	-	5	Expertise Ineris, 2010 (FoBig, 2009)
	Chronique – effets cancérogènes	1,5.10 ⁻³ ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ⁻¹	-	H	Cancer cutané	-	-	Expertise Ineris, 2010 (EPA, 1998)

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 0,2 mg.m⁻³ pour le trioxyde de diarsenic (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie), 2000, Programme pilote 1999/2000 à partir des réseaux de surveillance de la qualité de l'air EMD, AIR NORMAND, AIRPPARIF/LCPC, ASPA, AIRMARAIX, AIRFOBEP.

Anses, Pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs, Rapport d'expertise collective, 2015, 382 p. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0265Ra.pdf> (consulté en mai 2018)

Anses, Etude de l'Alimentation Totale Infantile - Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation, Tomes 1 & 2, 2016. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2007, Toxicological Profile for Arsenic, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp2.pdf> (consulté le 29/08/13)

EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments)
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1351.pdf> (consulté le 29/08/13)

EPA (Environmental Protection Agency), 1995, Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2), <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm#carc> (consulté en février 2011).

Santé Canada, 1993, L'arsenic et ses composés, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 68 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2007, Point sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR) – juin 2007, N°DRC-07-86177-08805B, 43 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2010, Arsenic et ses dérivés inorganiques, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris-DRC 09-103112-11453A, version N°4-avril 2010, 124 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2006, Fiche toxicologique N°192, Arsenic et composés minéraux, 6 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire). Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration. N. Bonvallot, F. Dor, 2002, 84p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1981, Environmental Health Criteria 18 Arsenic, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc018.htm#SubSectionNumber:5.1.1> (consulté le 29/08/13)

JOCE, 1998, Commission directive 98/98/EC, 25ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels (chRELs) as on December 18, 2008, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD1_final.pdf#page=68 (consulté le 29/08/13)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté le 29/08/13)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Arsenic, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, 14 p.
http://www.euro.who.int/document/aig/6_1_arsenic.pdf (consulté le 29/08/13)

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

Santé Canada, Aliments et nutrition. <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/envIRON/arsenic-fra.php>

Benzène (N° CAS 71-43-2) – REV 03/2021

I. Généralités

I.1. Identification

Le benzène est, à température et pression ambiante, un liquide incolore, à odeur aromatique. Il est extrêmement inflammable (INRS, 2004).

I.2. Utilisation

Le benzène est principalement utilisé pour produire de l'éthylbenzène servant à la synthèse du styrène destiné à la fabrication de matières plastiques et d'élastomères. Comme sous-produits du pétrole, il entre également dans la composition de l'essence pour automobile (caractéristiques antidétonantes dans l'essence sans plomb) (Ineris, 2006).

I.3. Sources d'exposition

Le benzène peut être d'origine naturelle (feux de forêt, activité volcanique) ou anthropique (gaz d'échappement, émanations lors du remplissage d'un réservoir automobile). La fabrication d'éthylbenzène, de cumène ou de cyclohexane peut amener à libérer du benzène dans l'atmosphère. La fumée de cigarette en contient (Ineris, 2006).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le benzène existe principalement sous forme gazeuse. Il est dégradé par les radicaux hydroxyls formés par réactions photochimiques.

Dans l'eau, le benzène est volatil. Il est également soluble et donc le benzène atmosphérique se redépose au sol par les précipitations.

Dans les sols, le benzène est mobile du fait de sa volatilité et de sa solubilité qui l'entraîne vers les eaux. La littérature rapporte donc peu de concentrations en benzène dans les sols.

Dans les végétaux le benzène proviendrait à la fois du sol (cresson, orge) et du transfert air-feuille.

Il n'y a pas d'accumulation et de bioamplification dans la chaîne alimentaire du benzène chez les organismes aquatiques ou terrestres.

Concentrations environnementales en benzène			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone rurale éloignée : 0,5 µg.m ⁻³	concentrations médianes américaines de 1975 à 1985 sur 300 sites répartis dans 42 villes	OMS, ATSDR, 2005
	zone rurale : 1,5 µg.m ⁻³		
	zone urbaine = zone suburbaine = intérieur : 5,8 µg.m ⁻³		
	zones rurales < 1,2 µg.m ⁻³ zones urbaines : 4,4 µg.m ⁻³	échantillons canadiens	Santé Canada, 1993
Eau	eaux de surfaces < 1 µg.L ⁻¹	-	OMS, 1993
	eaux de surfaces < 1 µg.L ⁻¹	échantillons canadiens	Santé Canada, 1993
	eaux non traitées < 2 µg.L ⁻¹		

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 3,24 mg.m⁻³ (OEHHA, 1999)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le benzène pénètre dans l'organisme principalement par le tractus respiratoire. 50 % de la quantité inhalée est absorbée. Il se distribue largement dans l'organisme avec des concentrations préférentielles dans la moelle et les graisses. La métabolisation du benzène est hépatique et médullaire. Il est éliminé dans l'air expiré (10 à 50 %) et dans les urines (1 %).

Il n'est pas connu de pénétration par voie digestive chez l'Homme. D'après les études chez l'animal, l'absorption digestive serait complète.

L'exposition par absorption cutanée est secondaire (Ineris, 2006).

2.2. Toxicité aiguë

Par inhalation, l'exposition aiguë au benzène agit sur le système nerveux central. A faible dose, les manifestations sont une excitation, des troubles de la parole, des céphalées, des vertiges, des insomnies, des nausées, des paresthésies dans les mains et les pieds et de la fatigue. A de fortes doses, les manifestations sont une excitation puis une narcose (Ineris, 2006).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Le benzène est hémotoxique (anémie, thrombopénie, lymphopénie, leucocytopénie, leucémie...) pour des expositions supérieures à 10 mg.m⁻³ et immunotoxique.

2.3.2. Effets cancérigènes

Plus de 25 études ont rapporté une augmentation des taux de cancers suite à des expositions professionnelles au benzène. Il s'agit de leucémies (en particulier la leucémie aiguë myéloïde). D'autres affections du tissu hématopoïétique, tel que les lymphomes malins non hodgkiniens sont également associés significativement avec l'exposition au benzène.

Classements cancérigène du benzène	
Classement	Organisme
I	JOCE (2004) ¹
IA	JOCE (2008) ²
I	CIRC (1987)
A	EPA (1998)
cancérogène pour l'Homme	Santé Canada (1991)

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne a classé le benzène comme mutagène de catégorie 2 (JOCE, 2004) ou mutagène pour les cellules germinales de catégorie 1B selon le règlement CLP (JOCE, 2008).

La génotoxicité du benzène a été étudiée de nombreuses fois. Le benzène n'induit pas de mutation génique sur les études *in vitro* mais plusieurs études *in vivo*, animales et humaines, ont mis en évidence des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs. Les données *in vivo* indiquent donc que le benzène est mutagène pour l'homme.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le benzène comme reprotoxique (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008).

Le benzène passe la barrière placentaire et est retrouvé dans la moelle osseuse du fœtus. Les études sont contradictoires sur la possibilité que le benzène ait un effet sur la reproduction et le développement. Il n'a pas pu être établi de lien causal (Ineris, 2006).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2007 : 29 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1-14 jours**

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 33 mg.m^{-3} pour des **effets immunologiques** chez des souris mâles C57BL/6j exposées à des concentrations de 0, 10, 2, 31, 100, 301 ppm de benzène, 6 heures par jours pendant 6 jours (Rozen *et al.*, 1984). Le LOAEL a ensuite été ajusté à une exposition continue pour l'Homme à 8,3 mg.m^{-3} . Il y est appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour tenir compte des sensibilités individuelles).

- **Expertise Anses, 2008 : 30 $\mu\text{g.m}^{-3}$ en moyenne sur 14 jours (ATSDR, 2007)**

En l'absence de valeur guide de l'air intérieur de l'OMS, l'Anses a expertisé les VTR existantes. Elle a retenu comme VGAI la VTR de l'ATSDR pour des **effets hématologiques** non cancérogènes prenant en compte des effets cumulatifs du benzène. Cette valeur est définie comme une valeur-guide de la qualité de l'air (VGAI) par l'Anses mais pas comme une analyse des VTR existante pour cette substance et cette durée d'exposition.

- **OEHHA, 2014 : 27 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure**

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 16 mg.m^{-3} pour **des effets toxiques sur les fœtus (baisse du nombre de cellules rouge)** chez des souris en gestation exposées 6 heures par jours pendant 10 jours (6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation) à des concentrations de 0, 5, 10 ou 20 ppm de benzène (Keller and Snyder, 1988). Un facteur d'incertitude de 600 a été appliqué à ce LOAEL (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 6 pour la variabilité inter-espèce et 30 pour la variabilité intra-espèce).

3.2. VTR sur 8 heures

- **OEHHA, 2014 : 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette VTR a été établie à partir des résultats d'une étude chez une cohorte de 250 travailleurs d'une manufacture de chaussures exposés au benzène 8 heures par jour, 6 jours par semaine pendant une durée moyenne de 6,1 ans (Lan *et al.*, 2004). Cette VTR est basée sur une BMCL0,5 de 0,476 ppm pour des effets hématologiques (sanguins) (diminution du nombre de globules rouges). Après ajustement de la durée d'exposition ($0,476 \times 10/20 \times 6/7$), la concentration équivalente humaine est de 0,204 ppm (660 $\mu\text{g.m}^{-3}$). Un facteur de sécurité de 200 est appliqué (3 pour une durée d'exposition sub-chronique et 60 pour la variabilité intra-espèce). La VTR sur 8h est la même que la VTR chronique.

3.3. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2007 : 0,006 ppm (19,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$) / 15 – 365 jours**

La VTR est basée sur l'étude de Rosenthal and Snyder (1987) qui ont exposé des souris mâle type C57B1/6 à 10, 30 ou 100 ppm de benzène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 20 jours. Un LOAEL de 10 ppm est établi pour une **réaction lymphocytaire retardée**. Le LOAEL est ajusté pour une exposition continue (6h/24h et 5j/7j). Un LOAEL équivalent humain de 1,8 ppm est calculé auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Anses, 2008 : 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ en moyenne sur un an (ATSDR, 2007)**

En l'absence de valeur guide de l'air intérieur de l'OMS, l'Anses a expertisé les VTR existantes. Elle a retenu comme VGAI la VTR de l'ATSDR pour des **effets hématologiques** non cancérogènes prenant en compte des effets cumulatifs du benzène.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

- **EPA, 2003 : 30 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Pour une exposition chronique, l'EPA a établi en avril 2003 une concentration de référence de $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ à partir de la valeur limite la plus faible à 95 % de la Benchmark concentration low (BMCL) de 23 mg.m^{-3} , ajustée à une exposition continue, soit $8,2 \text{ mg.m}^{-3}$. Cette BMCL modélise la **baisse du nombre de lymphocytes dans le sang** de 44 travailleurs chinois (Shangai) de plus de 44 ans exposés au benzène pendant au moins 6 mois par voie respiratoire et rapportée par l'étude de Rothman *et al.* (1996). Un facteur de sécurité de 300 a été appliqué (3 pour un facteur d'extrapolation à l'utilisation d'une BMD, 10 pour tenir compte des variations intra-espèces et protéger les populations sensibles, 3 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique et 3 pour le manque de données).

▪ **ATSDR, 2007 : $9,72 \mu\text{g.m}^{-3}$**

L'ATSDR a proposé, en 2007, une CAA de 0,003 ppm en s'appuyant sur l'apparition d'une hématotoxicité chez des travailleurs chinois d'une manufacture de chaussures, exposés pendant environ 6 ans ($\pm 2,9$ ans) à de faibles niveaux de benzène, décrite dans l'étude (Lan *et al.*, 2004) : 250 travailleurs dont 2 tiers de femmes et 140 travailleurs témoins. Pour dériver sa VTR, l'ATSDR a utilisé une approche BMD (Benchmark dose) car l'étude princeps n'identifiait pas de NOAEL, mais un LOAEL. La BMD estimée était de 0,1 ppm ($0,324 \text{ mg.m}^{-3}$). L'effet critique défini est la **diminution du nombre de lymphocytes B**. Après ajustement à une exposition continue ($0,097 \text{ mg.m}^{-3} = 0,324 \times 2/24 \times 6/7$), et application d'un facteur d'incertitude de 10 (pour la variabilité humaine), l'ATSDR obtient une VTR de $9,7 \mu\text{g.m}^{-3}$ (0,003 ppm).

▪ **Expertise Anses, 2012 : $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ (Anses, 2008)**

L'expertise de l'Anses relative aux valeurs guide de qualité d'air intérieur avait retenu une VTR à seuil et un ERU. La VTR à seuil de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ retenue par l'Anses a été proposée par l'ATSDR en se basant sur une étude humaine par inhalation avec pour effet critique une diminution des lymphocytes B. Cette valeur a été considérée comme pertinente par l'Anses dans son rapport d'expertise relatif à Sélection des polluants à prendre en compte dans les évaluations des risques sanitaires réalisées dans le cadre des études d'impact des infrastructures routières paru en 2012.

▪ **OEHHA, 2014 : $3 \mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette VTR a été établie à partir des résultats d'une étude chez une cohorte de 250 travailleurs d'une manufacture de chaussures exposés au benzène 8 heures par jour, 6 jours par semaine pendant une durée moyenne de 6,1 ans (Lan *et al.*, 2004). Cette VTR est basée sur une $\text{BMCL}_{0,5}$ de $0,476 \text{ ppm}$ pour des effets hématologiques (sanguins) (**diminution du nombre de globules rouges**). Après ajustement de la durée d'exposition ($0,476 \times 10/20 \times 6/7$), la concentration équivalente humaine est de $0,204 \text{ ppm}$ ($660 \mu\text{g.m}^{-3}$). Un facteur de sécurité de 200 est appliqué (3 pour une durée d'exposition sub-chronique et 60 pour la variabilité intra-espèce).

3.4.2. Effets cancérogènes

▪ **Santé Canada, 1993 : 15 mg.m^{-3}**

Santé Canada a établi une concentration tumorigène CT_{05} de 15 mg.m^{-3} à partir de l'étude chez l'Homme (Rinsky *et al.*, 1987), pour le **risque de leucémies**.

▪ **EPA, 2000 : $2,2 \text{ à } 7,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

L'US-EPA propose en 2003 une VTR pour le **risque de leucémie** par la voie respiratoire allant de $2,2 \text{ à } 7,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$. Elle est dérivée d'une étude de cohorte professionnelle (travailleurs de Pliofilm, Rinsky *et al.* 1981, 1987) jugée plus valide que les nombreuses autres études épidémiologiques sur les effets cancérogènes du benzène en raison d'une grande spécificité de l'exposition (pas de co-exposition à d'autres cancérogènes). Elle présente aussi l'avantage d'inclure des niveaux d'exposition assez étendus. Le modèle d'extrapolation hautes doses / basses doses a été choisi après une étude ayant permis de tester 96 combinaisons de 4 facteurs les plus influents :

- le type de cancer considéré,
- l'utilisation d'un modèle additif ou multiplicatif,
- l'hypothèse d'une linéarité ou non de la relation dose réponse,
- Différentes méthodes d'estimation de l'exposition.

Finalement, l'étendue de la VTR de l'US-EPA est dictée par le modèle linéaire à partir des différentes méthodes d'estimation de l'exposition. Selon l'US-EPA la qualité scientifique de cette VTR actualisée en 1998 n'est pas différente de celle établie provisoirement en 1985 à $8,1 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (US-EPA, 2003).

▪ **OMS, 2000 : $4,4 \text{ à } 7,5 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

L'OMS s'appuie sur les mêmes études que l'US-EPA pour recommander une VTR de $4,4 \text{ à } 7,5 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ correspondant au risque de **leucémie**. La différence entre les deux étendues de valeur vient d'un choix différent

concernant la méthode d'estimation des expositions. L'OMS précise que la moyenne géométrique de $6 \cdot 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}^{-1}$ peut être utilisée (OMS, 2000).

▪ **RIVM, 2001 : $5.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

Le RIVM utilise une valeur limite de $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ construite en 1999 par un groupe de travail européen qui correspond à un risque cancérogène de 10^{-4} (approche linéaire) vie entière. Cette concentration correspond à un excès de risque unitaire de $5.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$. Les études ayant servi à la construction de cette VTR sont les mêmes que celles utilisées par l'US-EPA et par l'OMS (RIVM, 2001). Les effets considérés sont des **leucémies**.

▪ **OEHHA, 2009 : $2,9.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

L'OEHHA a fixé un ERU de $2,9.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ à partir d'une étude chez des travailleurs exposés au benzène par inhalation et pour une incidence de cas de **leucémie** au sein de la cohorte étudiée (Rinsky *et al.* 1981). L'excès de risque a été calculé en utilisant des données chez l'animal et chez l'Homme pour l'estimation quantitative du risque (CDHS, 1984).

▪ **Anses, 2014 : $2,6 10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

L'Anses a élaboré une VTR sans seuil de dose à partir de la ré-analyse des données de la cohorte de travailleurs « Pliofilm » (Richardson, 2008). Ces travailleurs (n=748) ont été exposés au benzène de 1940 à 1949 et suivi jusqu'en 1981. La cohorte « Pliofilm » de l'Ohio constitue une base de données valable pour l'évaluation du risque de cancer chez l'Homme découlant d'une exposition au benzène. En effet, cette cohorte est celle qui a été le moins exposée en milieu de travail à d'autres substances potentiellement cancérogènes qui pourraient influencer sur l'analyse du risque associé au benzène. De plus, les travailleurs de « Pliofilm » ont été exposés à un plus grand éventail de concentrations estimées de benzène que les travailleurs impliqués dans d'autres études de cohortes. Les études épidémiologiques fournissent des preuves significatives d'une association causale entre l'exposition au benzène et certaines leucémies (leucémie myéloblastique aigüe, leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie myéloïde chronique). L'Anses retient donc comme effet critique l'augmentation de **l'incidence des leucémies**. La VTR cancérogène du benzène correspond à l'excès de risque unitaire (ERU) qui est égal au risque relatif moins 1 divisé par le niveau d'exposition et le facteur de conversion (1 ppm de benzène en exposition professionnelle est égale à $1,096 \text{ mg.m}^{-3}$ de benzène en exposition continue). Ainsi pour une exposition cumulée de 10 ppm-années au benzène, dans les 10 ans suivant la fin de l'exposition, l'excès de risque (RR) était de 1,19 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 1,10 et 1,29.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

▪ **EPA, 2003 : $4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

En avril 2003, l'US-EPA a aussi établi une RfD de $4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une **diminution du nombre de lymphocytes** à partir des résultats de l'étude de Rothman *et al* (1996). Cette VTR est basée sur la BMCL ajustée pour la voie orale soit une Benchmark dose (BMD) de $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Cette BMD a été appliquée d'un facteur de 300 (3 pour un facteur d'extrapolation à l'utilisation d'une BMD, 10 pour tenir compte des variations intra-espèces et protéger les populations sensibles, 3 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique et 3 pour le manque de données).

▪ **ATSDR, 2007 : $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Depuis 2007, l'ATSDR propose une VTR de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des expositions orales chroniques au benzène. Cette valeur s'appuie sur une extrapolation voie-à-voie réalisée à partir des résultats de l'étude (Lan *et al.*, 2004) sur l'hématotoxicité chez des travailleurs exposés à de faibles niveaux de benzène. Une analyse Benchmark dose (avec comme point critique, le **nombre de cellules B**) avait été réalisée sur cette étude épidémiologique portant sur 250 travailleurs (dont environ 2/3 de femmes) exposés au benzène dans deux fabriques de chaussures de Tianjin (Chine), et qui ont été comparés à un groupe témoins de 140 individus travaillant dans une fabrique de vêtements n'utilisant pas de benzène. L'extrapolation voie-à-voie a été réalisée à partir de la Benchmark concentration de 96

$\mu\text{g.m}^{-3}$, en considérant le poids moyen d'un adulte de 70 kg, un taux d'inhalation de 20 m³/jour et un facteur de 0,5 pour tenir compte des différences de taux d'absorption du benzène par inhalation et par ingestion (respectivement de 50% contre 100%). Ceci conduit à une Benchmark dose de 14 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ($= 96 \mu\text{g.m}^{-3} \times 20 \text{ m}^3/\text{jour} \times 0,5 / 70 \text{ kg}$). Un facteur d'incertitude de 30 a ensuite été appliqué (3 pour l'extrapolation voie-à-voie et 10 pour la variabilité existant au sein de la population humaine).

4.3.2. Effets cancérogènes

- **EPA, 2000 : $1,5.10^{-5}$ et $5,5.10^{-5} (\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

Le risque lié à l'ingestion d'eau n'a pas été évalué mais, sur la base des études épidémiologiques en milieu du travail (Rinsky et al., 1981, 1987; Paustenbach et al., 1993; Crump 1994; U.S. EPA, 1998; U.S. EPA, 1999), l'EPA a récemment proposé un ERU pour l'exposition orale par l'eau d'alimentation comprise entre $4,4.10^{-4}$ et $1,6.10^{-3} (\text{mg/L})^{-1}$ ou entre $1,5.10^{-2}$ et $5,5.10^{-2} (\text{mg/kg.j})^{-1}$. Celui-ci est établi par extrapolation des résultats pour la voie respiratoire pour un homme de 70 kg, un débit respiratoire de 20 m³/j, un taux d'absorption par inhalation estimé à 50% de celui par voie orale. En utilisant ces valeurs, une concentration de 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ est extrapolée à une dose de 0,143 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ($= 1 \mu\text{g.m}^{-3} \times 20 \text{ m}^3/\text{j} \times 50\% / 70 \text{ kg}$). En divisant les valeurs de $2,2.10^{-6}$ et $7,8.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ par 0,143, on obtient les valeurs proposées pour le développement des **leucémies** par voie orale. Cette valeur ne peut pas être utilisée pour des concentrations en benzène dans l'eau supérieures à 10 000 $\mu\text{g/L}$.

- **RIVM, 2001 : $3,3.10^{-5} (\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (provisoire)**

Cette VTR est établie par dérivation de la VTR sans seuil pour la voie respiratoire (en utilisant une absorption par voie respiratoire de 50 % et une absorption par voie orale de 100 %). Les effets considérés sont des **leucémies**.

- **OEHHA, 2005 : $1,0.10^{-1} (\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

L'OEHHA a dérivé la VTR digestive sans seuil à partir de l'étude clé ayant servi à dériver la VTR respiratoire sans seuil. Cette VTR a été établie à partir d'études épidémiologiques chez des travailleurs exposés au benzène par inhalation et pour une incidence de cas de **leucémie** au sein de la cohorte étudiée (Rinsky et al. 1981). L'excès de risque a été calculé en utilisant des données animales et humaines pour l'estimation quantitative du risque (CDHS, 1984). L'effet associé à la VTR inhalation n'étant pas un effet local, la VTR digestive sans seuil de l'OEHHA peut être utilisée en ERS.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Benzène Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	30 $\mu\text{g.m}^{-3}$	1-14j	A	Effets immunologiques	LOAEL = 33 mg.m^{-3}	300	Expertise Anses, 2012 (ATSDR, 2007)
	8h	3 $\mu\text{g.m}^{-3}$	8h	A	Effets hématologiques	BMCL = 1,5 mg.m^{-3}	200	OEHHA, 2014
	Intermédiaire	20 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	A	Effets immunologiques	LOAEL = 33 mg.m^{-3}	300	Expertise Anses, 2008 (ATSDR, 2007)
	Chronique – effets non cancérogènes	10 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	H	Effets hématologiques	BMD = 3,24 mg.m^{-3}	10	Anses, 2008
	Chronique – effets cancérogènes	2,6 10^{-5} ($\mu\text{g.m}^{-3}$) ⁻¹	-	H	Leucémie	-	-	Anses, 2014
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	H	Baisse du nombre de lymphocytes	BMC = 14 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	30	ATSDR, 2007
	Chronique – effets cancérogènes	1,5 10^{-2} à 5,5 10^{-2} ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ⁻¹	-	H	Leucémie	-	-	EPA, 2000

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 5 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

VLCT = 10 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Anses, 2014. Valeur toxicologique de référence cancérigène par inhalation pour le benzène. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. 116 p.

Anses, 2012, Rapport d'expertise - Sélection des polluants à prendre en compte dans les évaluations des risques sanitaires réalisées dans le cadre des études d'impact des infrastructures routières. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2010sa0283Ra.pdf> (consulté en juin 2018)

Afsset. Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le benzène. Mai 2008. Avis de l'Afsset. Rapport d'expertise collective, 95p.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2007, Toxicological Profile for benzene, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.html> (consulté en mars 2011).

CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), 2007, Évaluation globale de la cancérigénicité pour l'Homme, liste de tous les agents évalués à ce jour, <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/crthall.php> (dernière consultation le 27/01/2009).

http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/benzene_interim_dec_2008_v1.pdf (consulté en mars 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), 2003, Benzen (CASRN 71-43-2), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0276.htm#carc> (consulté en mars 2011).

Santé Canada, 1993. Loi Canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. Benzène, 48 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2006, Benzène, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, 74 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2004, Benzène, Fiche toxicologique N°49, 8 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), 2002, Valeurs Toxicologiques de Référence : Méthodes d'élaboration, 84 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem, 1993, Environmental Health Criteria 150 Benzene, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc150.htm> (dernière consultation 27/01/09).

JOCE, 2004, Commission directive 2004/73/EC, 29ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=18 (consulté en décembre 2014).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=24 (consulté en décembre 2014)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en décembre 2014)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Proposed Reference Exposure Levels (RELs) for benzene, http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/012214SRPRev_RELS.html

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air quality Guidelines for Europe, second edition, WHO Regional Publications, European Series, No. 91, 288 p.

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

Cadmium (N° CAS 7440-43-9) – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le cadmium est un métal blanc-bleuâtre, malléable, retrouvé sous la dénomination de « métaux lourds ». Il se présente sous forme d'un solide cristallisé qui n'existe pas à l'état natif. Il est naturellement souvent associé au zinc et au plomb.

Les principaux composés du cadmium sont le chlorure de cadmium (CdCl_2), l'oxyde de cadmium (CdO), le sulfate de cadmium (CdSO_4) et le sulfure de cadmium (CdS) qui sont des solides cristallisés.

I.2. Utilisation

Le cadmium est majoritairement utilisé dans la fabrication des accumulateurs électriques des batteries (75 %), puis comme pigment (12 %), pour la métallisation des surfaces (8 %) et comme stabilisants des matières plastiques et des alliages (4 %) (Ineris, 2005).

I.3. Sources d'exposition

Le cadmium a une origine à la fois anthropique (85 à 90 % des émissions aériennes) et naturelle (OMS, 2000). La principale source d'émissions aériennes est liée aux activités industrielles (raffinage des métaux non ferreux, combustion du charbon et des produits pétroliers, incinération d'ordures ménagères et métallurgie de l'acier).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'environnement, le cadmium n'est pas à l'état élémentaire, mais oxydé (degré d'oxydation : + II), sous forme d'oxyde, de chlorure ou de sulfure de cadmium.

Dans l'air, le cadmium et ses composés sont peu ou pas volatils. Le cadmium est sous forme particulaire (0,1 – 1 μm) essentiellement d'oxyde de cadmium (OMS, 2000).

Dans l'eau, le cadmium métallique n'est pas soluble, ses sels le sont plus ou moins.

Dans les sols, le cadmium est mobile et s'accumule facilement dans les horizons superficiels riches en matière organique. Il existe également sous forme soluble dans l'eau.

Dans les végétaux, les études rapportées par l'Ineris (2005) montrent une accumulation du cadmium dans les racines pour certaines plantes et dans les feuilles pour d'autres. Les légumes à feuilles (laitue, épinard) accumulent particulièrement le cadmium.

Concentrations environnementales en cadmium				
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source	
Air	zone rurale : 0,1-0,5 ng.m ⁻³	villes d'Europe du Nord (Norvège, Pays-Bas, Belgique, Allemagne, Danemark, OMS, 2000 Suède), 1980 - 1988	IPCS, 1992 (WHO, 1987)	
	zone urbaine : 1-10 ng.m ⁻³			
	zone industrielle : 1-20 ng.m ⁻³			
	zone rurale : 1-5 ng.m ⁻³	pays européens		ATSDR, 1999
	zone urbaine : 5-15 ng.m ⁻³			
	zone industrielle : 15-50 ng.m ⁻³			
	1-40 ng.m ⁻³	villes américaines		
0,3-135 ng.m ⁻³ (moyenne = 0,68 ng.m ³ en excluant un site industriel)	7 villes françaises (Le Havre, Rouen, Paris, Strasbourg, Colmar, Marseille, Fos)	ADEME, 2000		
Eau	0,01-1 µg.L ⁻¹	-	OMS, 2000	
	< 1 µg.L ⁻¹		IPCS, 1992 (Meranger <i>et al.</i> , 1981)	
Sol	0,2 mg.kg ⁻¹	croûte terrestre	OMS, 2000	
	0,25 mg.kg ⁻¹	sols non pollués	ATSDR, 1999	
	< 0,02-6,99 mg.kg ⁻¹ (médiane = 0,16 mg.kg ⁻¹)	815 échantillons de sols français notoirement non contaminés	D. Baize (INRA), 2000	

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 1,8 mg.m⁻³ (OEHA, 2005)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Les 2 principales voies d'exposition sont l'inhalation et l'ingestion. L'absorption digestive du cadmium et de ses composés est faible (3 à 7 %) (INRS, 1997). L'absorption respiratoire est estimée à 15 % (OMS, 2000). Le cadmium est absorbé et transporté par le sang (70 %) où il se trouve lié à l'hémoglobine. Le taux de cadmium dans le sang est inférieur à 10 µg.L⁻¹ chez les sujets non exposés (INRS, 1997).

Le cadmium se concentre principalement dans le foie et les reins (50 à 70 % de la charge totale). La demi-vie du cadmium est de 20 à 30 ans dans les reins et 30 jours dans le sang (Ineris, 2005). L'excrétion est réalisée essentiellement par voie urinaire (< 2 µg.g⁻¹ créatinine chez un sujet non exposé professionnellement), proportionnellement à la charge corporelle au niveau rénal et au niveau hépatique lorsque l'exposition est élevée. Il est également observé une faible excrétion du cadmium par les fèces et la salive (INRS, 1997).

La charge corporelle totale augmente avec l'âge, même chez les sujets non exposés professionnellement. Les apports alimentaires sont la principale source d'apport en cadmium chez les sujets non fumeurs et non exposés professionnellement.

- Apports alimentaires en cadmium : 15-70 µg.j⁻¹ (INRS, 1997), 15-25 µg.j⁻¹ et la quantité absorbée est estimée à 1 µg.j⁻¹ (OMS, 2000).
- Apports tabagiques : 0,1-0,3 µg par cigarette (INRS, 1997), 0,5-2 µg.g⁻¹ tabac sec (OMS, 2000).

L'absorption percutanée est considérée comme négligeable.

2.2. Toxicité aiguë

Les DL50 par voie orale chez le rat, sont variables selon le composé du cadmium, entre 53 et 260 mg.kg⁻¹ pour l'oxyde, le chlorure, le sulfate et le nitrate de cadmium, 2330 mg.kg⁻¹ pour le cadmium métallique et plus de 5000 mg.kg⁻¹ pour le sulfure de cadmium (INRS, 1997).

L'ingestion accidentelle de cadmium, chez l'Homme, entraîne des troubles digestifs intenses pouvant apparaître à partir d'une dose unique de 10 mg (INRS, 1997).

L'exposition par voie respiratoire donne, après une période asymptomatique de 4 à 10 heures, des signes d'irritation respiratoire, des troubles digestifs accompagnés de frissons, fièvre, céphalées, courbature et hyperleucocytose (INRS, 1997) pouvant entraîner la mort dans 15-20 % des cas (OMS, 2000).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Le principal organe cible est le rein, atteint sous forme de néphropathie irréversible pouvant conduire à une insuffisance rénale, quelle que soit la voie d'exposition. Une dégénérescence des cellules tubulaires rénales se manifeste précocement, suivie d'une réaction inflammatoire interstitielle puis d'une fibrose. Pour l'exposition par voie respiratoire, il faut ajouter des troubles respiratoires (bronchite obstructive, emphysème) liés au caractère irritant des particules de cadmium. L'organe cible secondaire est l'os, quelle que soit la voie d'exposition (Ineris, 2005).

2.3.2. Effets cancérigènes

Différentes études de mortalité rapportées par le CIRC (1993) montrent une augmentation significative de cancers pulmonaires consécutifs à l'exposition au cadmium par voie respiratoire.

Plusieurs études rapportées par l'Ineris (2005) montrent une augmentation de la mortalité par cancer prostatique suite à l'exposition au cadmium par voie respiratoire ou digestive. Ces résultats sont controversés. Des cancers du foie et de l'estomac sont également mis en évidence dans quelques études de cohortes en milieu professionnel.

Classements cancérigène du cadmium et ses composés	
Classement	Organisme
2	Union européenne (JOCE, 2004) ^{a,1}
1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
I	CIRC (1993)
BI	EPA (1987)
II	Santé Canada

^aChlorure de cadmium, fluorure de cadmium, oxyde de cadmium, sulfate de cadmium, sulfure de cadmium, chromate de cadmium

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne a classé le cadmium, l'oxyde de cadmium et le sulfure de cadmium comme mutagènes de catégorie 3 (JOCE, 2004) et mutagène pour les cellules germinales de catégorie 2 (JOCE, 2008) et le chlorure de cadmium, le fluorure de cadmium et le sulfate de cadmium comme mutagène de catégorie 2 (JOCE, 2004) et mutagène pour les cellules germinales de catégorie 1B (JOCE, 2008).

L'Union Européenne n'a pas classé le chromate de cadmium comme mutagène (JOCE, 2004).

Les études *in vivo* sur les cohortes de travailleurs, sur la population générale ou sur les animaux suggèrent que le cadmium est un agent génotoxique induisant des dommages à l'ADN, des échanges de chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques (ATSDR, 2008). De son côté, l'Anses indique que d'après les résultats d'études de génotoxicité, le cadmium est considéré comme un agent génotoxique indirect. Par conséquent, les experts de l'Anses ont considéré que le cadmium était une substance cancérogène à seuil de dose (Anses, 2012).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le cadmium, l'oxyde de cadmium et le sulfure de cadmium comme reprotoxiques de catégorie 3 (JOCE, 2004) et comme toxique pour la reproduction de catégorie 2 (JOCE, 2008) et le chlorure de cadmium, le fluorure de cadmium et le sulfate de cadmium comme reprotoxiques de catégorie 2 (JOCE, 2004) et comme toxique pour la reproduction de catégorie 1B (JOCE, 2008).

L'Union Européenne n'a pas classé le chromate de cadmium comme mutagène (JOCE, 2004).

Les quelques études qui ont étudié l'effet d'une exposition au cadmium sur la fertilité masculine n'ont pas montré de baisse de la fertilité ni de la fonction endocrine. En revanche les études animales, par inhalation ou ingestion, ont montré que l'exposition au cadmium pouvait provoquer une baisse du poids fœtal, des effets neuro-comportementaux ou des effets tératogènes (Ineris, 2005).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2012 : 0,03 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 à 14 jours**

La VTR est établie à partir de l'étude du NTP (NTP, 1995) qui a exposé des groupes de rats F344 (5 mâles et 5 femelles) à des concentrations de 0, 0,088, 0,26, 0,88, 2,6, 8,8 mg.m^{-3} de cadmium 6,2h/jour, 5j/semaine pendant 2 semaines. Un LOAEL de 0,088 mg.m^{-3} a été observé pour des effets respiratoires (infiltration alvéolaire). Un LOAEL équivalent humain de 0,01 mg.m^{-3} a été calculé auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

- **OMS, 2000 : 0.005 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

L'OMS (2000) rapporte que le cadmium, qu'il soit absorbé par voie pulmonaire ou digestive, induit principalement un dysfonctionnement rénal et un cancer du poumon à partir de 100 $\mu\text{g.m}^{-3}.\text{an}^{-1}$ pour une exposition au Cd pendant 8 heures consécutives, dans les études les plus sévères consultées (plus de 7 études). Cette valeur a été ajustée pour une exposition continue (0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$). Les concentrations atmosphériques en milieux urbains et industriels sont environ égales à 1/15^{ème} de cette valeur. Toutefois, l'observation **d'effets rénaux** dans les régions d'Europe où les sols sont anciennement contaminés par des émissions de cadmium, indique que le taux de cadmium corporel ne peut pas augmenter sans mettre en danger les fonctions rénales (OMS, 2000). C'est sur ces observations et pour éviter que les concentrations de cadmium n'augmentent dans les sols agricoles et donc dans les régimes alimentaires qu'une valeur guide de 5 ng.m^{-3} en moyenne annuelle dans l'air a été proposée par l'OMS en 1999. Cette valeur est une valeur guide.

- **OEHA, 2000: 0,02 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique chez des travailleurs exposés au cadmium durant 1 à 20 ans et plus (Lauwerys *et al.*, 1974). Un LOAEL de 21 $\mu\text{g.Cd.m}^{-3}$ pour des **effets rénaux et respiratoires** a été établi. La NOAEL a été établie à 1,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition moyenne de 4,1 ans, ce qui équivaut à 0,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (1,4×10/20 ans×5 j/7) pour une exposition continue. Un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué à ce NOAEL ajusté (10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine et 3 pour la faible durée d'exposition).

- **ATSDR, 2012: 0,01 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

La VTR est établie à partir d'une méta-analyse d'études environnementales et professionnelles (Buchet *et al.*, 1990, Jarup *et al.*, 2000 ; Suwazono *et al.*, 2006, Chen *et al.* 2006, Järup and Elinder 1994, Roels *et al.*, 1993) qui ont déterminé des niveaux de cadmium dans l'urine. La VTR est basée sur le niveau de cadmium dans les urines (UCD₁₀) qui correspond à des effets rénaux. Un UCD₁₀ de 0,5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine correspond à une concentration en cadmium dans l'air de 0,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Pour dériver la VTR, il a été appliqué un facteur d'incertitude 10 (3 pour la variabilité humaine et 3 pour le manque d'adéquation des données humaines).

- **Anses, 2012 : 0.45 $\mu\text{g.m}^{-3}$:**

Pour des effets chroniques autres que cancérogènes, l'Anses se base sur une méta-analyse réalisée par l'EFSA pour l'estimation d'une concentration de cadmium urinaire cible de 1 µg/g de créatinine. Un modèle pharmacocinétique permet de déterminer une concentration atmosphérique correspondante en cadmium de 0,45 µg/m³ si l'air était la seule source de contamination. En l'absence de facteur d'incertitude, **une VTR respiratoire de 0,45 µg/m³** correspondante à une concentration de cadmium urinaire de 1 µg/g créatinine associée à **une augmentation de 5% de l'atteinte tubulaire dans la population générale**.

- **Expertise Ineris, 2014 : 0.45 µg.m⁻³ (Anses, 2012)**

L'Ineris retient la VTR proposée par l'EFSA et reprise par l'Anses en 2012

3.4.2. Effets cancérogènes

- **Santé Canada, 1993: 5,1 µg.m⁻³**

Cette valeur (DT0,05) a été calculée à partir des données de **cancers pulmonaires** induits chez des rats exposés à un aérosol de chlorure de cadmium durant 72 semaines (23 h.j⁻¹) (Takenaka *et al.*, 1983 ; Oldiges *et al.*, 1984). Une relation dose réponse a été observée. La dose causant une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs chez le rat a été estimée à 2,9 µg Cd.m⁻³. Après ajustement à une exposition continue, une concentration équivalente chez l'Homme, égale à 5,1 µg Cd.m⁻³ a été calculée, en utilisant les valeurs standards chez le rat et l'Homme, pour le volume respiratoire et le poids corporel.

- **US-EPA, 1992 : 1,8.10⁻³ (µg.m⁻³)⁻¹**

Cette valeur se base sur une étude réalisée sur une cohorte de 602 salariés de sexe masculin, employés dans l'industrie des hauts fourneaux pendant au moins 6 mois entre 1940 et 1969 et chez lesquels un doublement de l'excès de risque de **cancers de l'appareil respiratoire** a été observé. L'exposition à l'arsenic et au tabac ont été pris en compte dans les facteurs de confusion (Thun *et al.*, 1985).

- **OEHHA, 2005 : 4,2.10⁻³ (µg.m⁻³)⁻¹**

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude épidémiologique de Thun *et al.* (1985) présentée dans le paragraphe précédent. De plus, on y apprend que le risque de décès par **cancer du poumon** a été calculé pour 3 groupes définis en fonction de leur niveau d'exposition (équivalent à 2, 11,8 et 41 µg.m⁻³ sur une durée de vie de 61,5 ans).

- **Anses, 2012 : 0.3 µg.m⁻³**

L'étude de Takenaka *et al.* (2003) a été retenue comme étude clé par l'Anses pour des effets cancérogènes. Dans le cadre de cette étude des rats mâles Wistar ont été exposés au chlorure de cadmium en aérosol aux concentrations de 12,5, 25 et 50 µg/m³ pendant 23 heures par jours, 7 jours par semaine et 18 mois. Les animaux ont été observés 13 mois après l'arrêt de leur exposition. L'apparition de cancers sur le système respiratoire est observée dès la plus faible dose d'exposition. Une BMDL de 6,37 µg/m³ a été obtenue à partir de cette étude. Des ajustements temporel et dosimétrique permettant aussi la prise en compte de la variabilité inter-espèce conduisent à l'obtention d'une BMDL ajustée de 7,8 µg/m³. Finalement, **une VTR de 0,3 µg/m³ est définie pour l'apparition de cancers sur le système respiratoire** après prise en compte d'un facteur d'incertitude de 25 (2,5 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce).

- **Expertise Ineris, 2014 : 0.3 µg.m⁻³ (Anses, 2012)**

Quatre organismes proposent une valeur, l'US EPA (1992), l'OEHHA (2002), Santé Canada (1993) et Anses (2012). Les trois premiers proposent des valeurs pour des effets cancérogènes sans seuil, seule l'Anses propose une valeur pour des effets cancérogènes à seuil d'effet. La valeur de l'Anses est retenue.

Santé Canada se base sur une étude expérimentale chez des rats (Takenaka *et al.*, 1983) ; Oldiges *et al.*, 1984). L'US EPA et l'OEHHA proposent des valeurs basées sur la même étude épidémiologique, (Thun *et al.*, 1985), et retiennent le même effet critique, à savoir l'excès de risque de cancer de l'appareil respiratoire. Des modèles mathématiques différents ont été utilisés par l'US EPA et l'OEHHA. Les récentes analyses ne permettent plus de retenir avec certitude le cadmium comme étant la seule source à l'origine des effets induits au cours des études épidémiologiques, les effets liés au tabagisme ou aux autres polluants tels que l'arsenic ou le nickel sont difficiles à estimer.

Compte tenu des conclusions des récentes études relatives au mécanisme d'action du cadmium dans la genèse des cancers, en 2012, l'ANSES propose une valeur pour des effets cancérogènes à seuil basée sur une étude expérimentale (Takenaka *et al.*, 1983). L'utilisation d'étude expérimentale permet de s'affranchir des co-expositions, le lien de causalité est plus clair. L'étude de cancérogenèse chez le rat qui a été retenue est de bonne qualité. Le lien statistique entre l'exposition au cadmium et la survenue d'adénocarcinomes épidermoïdes et mucoépidermoïdes pulmonaires est significative et nettement établie dès la plus faible concentration. Une modélisation des données et un ajustement de la dose ont été pratiqués. Enfin, un facteur d'incertitude a été appliqué. La démarche est claire, cohérente et

argumentée. L'Ineris propose de ne pas retenir valeurs sans seuil en supplément de celle de l'ANSES pour des effets cancérogènes à seuil.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2012: 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

La VTR est établie à partir de études de Brzoska (Brzoska et Moniuszko-Jakoniuk, 2005 ; Brzoska *et al.*, 2005) qui a exposé des rats femelles Wistar (40 par groupes) à des concentrations de 0, 1 et 50 mg de cadmium/L dans de l'eau de boisson qui correspondait à des doses de 0,2, 0,5, et 4 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Une BMDL de 0,05 $\text{mg}(\text{Cd}).\text{kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des **altérations du squelette** a été observé auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Ineris, 2014 : 0.5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2012)**

Une seule valeur est disponible (ATSDR, 2012). Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale de bonne qualité. L'effet critique retenu, l'altération de la densité minérale des os, est plus sensible que les effets rénaux. Les détails de la construction de la benchmark dose sont clairement rapportés. Le facteur d'incertitude de 100 est justifié. La VTR de l'ATSDR est de bonne qualité et est retenue par l'INERIS.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 1994: 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (eau de boisson) ; 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (nourriture)**

Ces valeurs ont été établies à partir d'un NOAEL de $5.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour l'eau et de $1.10^{-2} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour l'alimentation, auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte des populations sensibles (EPA, 1985). Selon les résultats de plusieurs études, la concentration rénale en cadmium la plus élevée sans **protéinurie** significative a été établie à 200 $\mu\text{g.mg}^{-1}$ de cortex rénal humain frais. Un modèle toxicocinétique a permis d'évaluer la dose d'exposition chronique par voie orale aboutissant à cette teneur au niveau du rein, soit 0,005 $\text{mg Cd.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ dans l'eau de boisson (absorption présumée de 5 %) et 0,01 $\text{mg Cd.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ *via* l'alimentation (absorption présumée de 2,5 %). Cette valeur est également retenue en France par le CSHPF (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France) depuis 1996.

- **OEHHA, 2000 : 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

L'OEHHA a repris la VTR de l'US-EPA dans l'eau de boisson.

- **RIVM, 2001 : 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

RIVM (2001) propose une VTR de 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une **atteinte irréversible de la fonction rénale** (Baars *et al.*, 2001). Il est établi que le taux en Cd au niveau du cortex rénal ne doit pas dépasser 50 mg.kg^{-1} pour protéger la fonction rénale. Des données récentes chez l'Homme montrent que pour une concentration corticale de 50 mg.kg^{-1} , des effets délétères sur la fonction rénale peuvent être détectés chez 4 % de la population (Baars *et al.*, 2001). Ce niveau est susceptible d'être atteint au bout de 40-50 ans, si l'on absorbe 50 $\mu\text{g.Cd.j}^{-1}$ (soit environ 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$).

- **OMS, 2008 : 7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{semaine}^{-1}$**

L'OMS préconise une valeur établie en 1988 par le JECFA (Comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires). Il a été estimé que l'apport total de cadmium ne devait pas excéder 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de poids corporel par jour, en se basant sur un taux d'absorption de 5 % pour le cadmium alimentaire et un taux d'excrétion journalier égal à 0,005 % de la charge corporelle, pour que la concentration de Cd dans le **cortex rénal** ne dépasse pas 50 mg.kg^{-1} . La marge entre la VTR et la dose hebdomadaire de cadmium effectivement absorbée par la population générale est faible puisque le rapport entre les deux est inférieur à 10, et que cette marge peut être encore réduite chez les fumeurs.

- **EFSA, 2009 : 0.36 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

L'EFSA propose une tolerable weekly intake (TWI) de 2.5 µg/kg PC. Cette TWI hebdomadaire correspond à une DJT journalière d'environ 0.36 µg/kg PC.

Les niveaux de cadmium dans l'urine sont largement reconnus comme un marqueur de la charge corporelle en raison de son accumulation dans les reins. Le panel CONTAM a procédé à une méta-analyse sur un ensemble d'études pour évaluer la relation dose-réponse entre le cadmium urinaire et la bêta-2-microglobuline urinaire (B2M). La B2M, une protéine de faible poids moléculaire, est reconnue comme le biomarqueur le plus utile en ce qui concerne les effets tubulaires. Un modèle de Hill a été installé sur l'appareil relation dose-réponse entre le cadmium urinaire et le B2M pour les sujets âgés de plus de 50 ans et pour l'ensemble de la population. D'après ce modèle, une concentration de 4 µg Cd/g créatinine a été estimée pour une augmentation de 5 % de la prévalence de la créatinine B2M (BMDL₀₅). Un facteur d'ajustement spécifique aux produits chimiques de 3,9 a été appréhendé pour tenir compte de la variabilité entre les individus au sein des populations à l'étude, ce qui a conduit à une valeur de 1,0 µg Cd/g créatinine.

Afin de rester en dessous de 1 µg Cd/g de créatinine dans l'urine dans 95 % de la population de plus de 50 ans, l'apport quotidien moyen de cadmium ne devrait pas dépasser 0,36 µg Cd/kg p.c., ce qui correspond à un apport alimentaire hebdomadaire de 2,52 µg Cd/kg p.c. Le calcul du modèle a pris en considération la variabilité humaine des taux d'absorption (1-10 %) de sorte que les taux d'absorption élevés communs chez les femmes en âge de procréer ont été inclus. Aucun facteur d'ajustement ou d'incertitude n'a été considéré comme nécessaire pour prendre en compte la variabilité inter-individuelle. Finalement, le groupe CONTAM a établi une dose hebdomadaire tolérable (TWI) pour le cadmium de 2,5 µg/kg PC.

▪ **ATSDR, 2012: 0,1 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

La VTR est établie à partir d'une méta-analyse d'études environnementales et professionnelles (Buchet *et al.*, 1990, Jarup *et al.*, 2000 ; Suwazono *et al.*, 2006) qui ont déterminé des niveaux de cadmium dans l'urine. La VTR est basée sur la borne inférieure du niveau de cadmium dans les urines (UCDL₁₀) qui correspond à des effets rénaux. Un UCDL₁₀ de 0,5 µg.g⁻¹ de créatinine correspond à une concentration en cadmium de 0,3 µg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les femmes (et 0,7 µg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les hommes). Pour dériver la VTR, il a été considéré la UCDL₁₀ la plus faible (0,3 µg.kg⁻¹.j⁻¹ chez la femme) auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude 3 pour la variabilité humaine.

▪ **Expertise Ineris, 2014: 0.36 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (EFSA, 2009)**

Plusieurs organismes proposent des valeurs : l'ATSDR (2012), l'OMS (2011, 2010), l'OEHA (2003), l'US EPA (1994), le RIVM (2001), Santé Canada (2010) ainsi que l'European Food Safety Authority (EFSA, 2011).

Compte tenu du manque de transparence de l'élaboration et du caractère provisoire de la valeur de Santé Canada, celle-ci n'est pas retenue. Toutes les valeurs s'appuient sur des données humaines et sont toutes fondées sur des effets rénaux. Elles sont toutes établies à partir des concentrations rénales pouvant entraîner des altérations rénales. L'US EPA, le RIVM, l'OEHA et l'OMS JECFA proposent une VTR basée sur le même critère d'effet : un niveau maximum d'apport journalier de cadmium estimé à 1.10-3 mg Cd.kg⁻¹.j⁻¹. Les informations prises en compte dans la littérature sont de bonne qualité et le même raisonnement a été tenu pour établir les facteurs de sécurité. Par ailleurs, la valeur établie par l'OMS JECFA est une valeur guide provisoire. Les valeurs de l'US EPA et de l'OEHA sont calculées sur la base de l'apport via l'eau de boisson. Le RIVM reprend également ses valeurs. L'INERIS conseille en général de ne retenir ni les valeurs guide ni les valeurs provisoires. La VTR de l'ATSDR (2012) est basée sur une méta-analyse de 2008 permettant d'établir un lien entre le cadmium urinaire et la prévalence de niveau élevé de biomarqueurs de la fonction urinaire. L'augmentation de l'élimination des protéines de faible poids moléculaire a été retenue comme effet critique. Enfin, l'utilisation d'un modèle PBPK a permis de calculer les doses de cadmium ingérées en fonction du sexe. Cette valeur a été proposée en 2008 et validée en 2012. Enfin, la valeur de l'EFSA (2011) est basée sur la β2-microglobulinurie et prend en compte les métaanalyses et les données récentes en termes d'apports journaliers. Cette valeur tient compte de l'ensemble des données disponibles. Elle est également conseillée par l'ANSES en 2011 dans sa saisine relative à la révision des teneurs maximales en cadmium des denrées alimentaires destinées à l'homme N°2011-SA-0194, comme valeur pertinente dans le cadre d'une évaluation des risques pour la population adulte liés à l'ingestion de cadmium. La démarche paraît recevable et la valeur proposée est proche des autres, c'est donc cette valeur que l'INERIS retient.

▪ **Expertise Anses, 2016 : 0.36 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (EFSA, 2009)**

Dans le cadre de son étude relative à l'Alimentation Totale Infantile (EATi), l'Anses considère la VTR proposée par l'EFSA en 2009 comme étant la plus pertinente.

4.3.2. Effets cancérogènes

▪ **OEHHA, 2009: 15 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)¹**

Les modalités d'obtention de cette VTR ne sont pas développées.

L'OEHHA a dérivé la VTR digestive sans seuil à partir de l'étude clé ayant servi à dériver la VTR respiratoire sans seuil. Pour cette étude, l'effet associé à la VTR respiratoire sans seuil est un effet local respiratoire (cancer du poumon). **La VTR digestive sans seuil ne peut donc pas être retenue pour des calculs de risques.**

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Cadmium Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	0,03 µg.m ⁻³	1-14j	A	Effets respiratoires	LOAEL = 0,088 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2012
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,45 µg.m ⁻³	-	H	Augmentation de 5% atteinte tubulaire dans la population générale	UCD ₁₀ = 0,5 µg.g ⁻¹	10	Anses, 2012
	Chronique – effets cancérogènes	0.3 µg.m ⁻³	-	H	Incidence combinée de tumeurs pulmonaires	-	-	Anses, 2012
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	0,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	< 1 an	A	Effets sur le système musculo-squelettique	BMDL = 0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Ineris, 2014 (ATSDR, 2012)
	Chronique – effets non cancérogènes	0.36 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Effets rénaux	BMDL5 = 4 µg Cd.g ⁻¹ de créatinine	10	Expertise Anses, 2016 (EFSA, 2009)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 0,05 mg.m⁻³ pour le cadmium et ses composés (INRS, 2008)

VLE = 0,05 mg.m⁻³ pour l'oxyde de cadmium (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Anses, Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés, Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective, 100 pp. Disponible sous <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/CHIM2009sa0344Ra.pdf> (consulté en août 2013)

Anses, Etude de l'Alimentation Totale Infantile - Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation, Tomes 1&2. Disponibles sous <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile> (consultés en mai 2018)

ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie), 2000, Programme pilote 1999/2000 à partir des réseaux de surveillance de la qualité de l'air EMD, AIR NORMAND, AIRPPARIF/LCPE, ASPA, AIRMARAIX, AIRFOBEP.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2012, Toxicological Profile for Cadmium, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp5.pdf> (consulté en août 2013).

Denis Baise, INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), 2000, Teneurs totales en "métaux lourds" dans les sols français : Résultats généraux du programme ASPITET, Courrier de l'environnement n°39.

EFSA (European Safety Food Agency), SCIENTIFIC OPINION - Cadmium in food, Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain, The EFSA Journal (2009) 980, pp.139. Disponible sous <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/980.pdf> (consulté en août 2013)

EPA (Environmental Protection Agency), 2010, Cadmium, Interim acute exposure guideline levels (AEGIs) for Cadmium (CAS Reg. No. 7440-43-9). http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/cadmium_interim_sept_2010.pdf (consulté en août 2013)

EPA (Environmental Protection Agency), 1994, Cadmium (CASRN 7440-43-9), <http://www.epa.gov/iris/subst/0141.htm> (consulté en août 2013).

Santé Canada, 1994, Le cadmium et ses composés, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 114 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2007, Point sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR) – juin 2007, N°DRC-07-86177-08805B, 43 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2014, Cadmium et ses dérivés, Fiche de données toxicologiques et environnementales, 133 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 1997, Fiche toxicologique N°60, Cadmium et composés minéraux, 6 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1992, Environmental Health Criteria 134 Cadmium, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc134.htm> (consulté en août 2013).

JOCE, 2004, Commission directive 2004/73/EC, 29ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999)
http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=59 (consulté en août 2013)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values,
http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en août 2013)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Cadmium, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, 11 p.
http://www.euro.who.int/document/aiq/6_3cadmium.pdf (consulté en août 2013)

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

Chlorobenzène (N° CAS 108-90-7) – rév 12/2014

I. Généralités

I.1. Identification

Le chlorobenzène (ou monochlorobenzène MCB) se présente sous forme d'un liquide incolore, volatil, d'odeur agréable et détectable dès 0,2 ppm (Inrs, 2009).

I.2. Utilisation

Le MCB est utilisé comme intermédiaire de synthèse organique, notamment pour la fabrication de colorants et de pesticides. Il est également utilisé comme solvant dans les peintures, cires et produits pharmaceutiques (Ineris, 2005; Inrs, 2009).

I.3. Sources d'exposition

Le MCB présent dans l'environnement est uniquement anthropique de part son utilisation comme solvant dans les applications industrielles (volatilisation). L'élimination de déchets industriels est également une source de contamination de l'environnement. Les rejets de MCB provenant des usines de production constituent la principale source de pollution de l'eau. (Ineris, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le MCB est présent sous forme de vapeur. Une fois émis dans l'atmosphère, soit directement, soit par volatilisation à partir d'un autre milieu, le MCB devrait subir une photooxydation relativement rapide par le radical hydroxyle pour donner des phénols et leurs produits de dégradation. La consommation de radical hydroxyle dans cette réaction peut avoir des répercussions négatives sur le devenir atmosphérique d'un certain nombre de gaz entraînant un effet de serre, car il s'agit d'un piège important pour ces substances (Health Canada, 1991).

Dans l'eau, il est pratiquement insoluble. Il est miscible à de nombreux solvants organiques (Inrs, 2009). Lorsqu'il est relargué dans l'eau, le MCB est adsorbé sur les matières en suspension et les sédiments. La demi-vie du MCB est de 3,8 h dans une eau de rivière et de 75 jours dans les sédiments des rivières (Ineris, 2005).

Dans les sols, la mobilité du MCB est modérée à élevée. Compte tenu de sa constante de Henry, sa volatilisation à partir de sols humides est probablement une voie de transfert privilégiée vers d'autres compartiments environnementaux (Health Canada, 1991; Ineris, 2006).

Concentrations environnementales en chlorobenzène			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	0,1 à 0,21 $\mu\text{g.m}^{-3}$	18 sites différents (urbains, suburbains et industriels) au Canada	Health Canada, 1991
Eau	< aux limites de détection	Eau de surface et eau potable brute au Canada	Health Canada, 1991
Sols	7,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Effluents industriels et eaux souterraines aux voisinages de sites industriels utilisant du MCB	Health Canada, 1991

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 4,60 mg.m^{-3} (OEHHA, 2000)

1 ppm = 4,68 mg.m^{-3} (Ineris, 2009)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le MCB est rapidement absorbé par voie pulmonaire et dans une moindre mesure par voie orale. L'absorption cutanée semble négligeable. Le MCB est rapidement distribué dans les tissus et principalement dans les tissus adipeux. Une faible proportion de MCB est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré, dans les urines et dans les féces. Il ne s'accumule pas dans l'organisme (Inrs, 2009).

2.2. Toxicité aiguë

Le MCB est un toxique hépatique et un irritant pour la peau et les muqueuses oculaires et respiratoires. L'inhalation de vapeur provoque des irritations des yeux et des voies respiratoires pour des concentrations de l'ordre de 930 mg.m⁻³. A forte dose, il est observé des effets neurologiques (sommolence, manque de coordination, dépression du système nerveux central, troubles de conscience) (Inrs, 2009).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Peu d'études portent sur les effets systémiques chez l'homme.

Par voie respiratoire, l'inhalation de vapeur de MCB peut provoquer des effets neurologiques (céphalées, somnolence, vertige, trouble de la sensibilité tactile) (Inrs, 2009).

Par voie orale, des effets hépatiques et rénaux ont été mis en évidence sur des rats, souris et chiens (Ineris, 2005). Des contacts prolongés ou répétés au MCB liquide peuvent provoquer des brûlures cutanées et des dermatoses (Inrs, 2009).

2.3.2. Effets cancérigènes

Le MCB n'a fait l'objet que d'une seule étude de cancérogénicité (NTP, 1983). Cette étude n'a pas permis à l'EPA de classer cette substance quant à sa cancérogénicité (catégorie D).

2.3.3. Effets génotoxiques

Le peu de données existantes indiquent que la génotoxicité du MCB est faible chez les mammifères (Health Canada, 1991). L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère génotoxique du chlorobenzène.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique du chlorobenzène.

Il n'existe pas d'étude sur l'effet du MCB sur le développement et la reproduction chez l'homme, après une exposition par voie orale ou respiratoire.

Chez le rat et le lapin, une exposition par inhalation à des concentrations pouvant atteindre 590 ppm pendant les périodes de l'organogenèse n'induit pas de malformations (John et al., 1984). La dose de 590 ppm induit une toxicité maternelle, traduite par une augmentation du poids du foie, du poids corporel du rat et une diminution de la consommation de nourriture.

Lors de l'étude sur deux générations de rats pour des expositions par inhalation à des concentrations de chlorobenzène allant jusqu'à 450 ppm, il n'a pas été observé d'effet sur la reproduction ou la fertilité (Nair et al., 1987). Seule une légère augmentation de l'incidence des altérations testiculaires est retrouvée pour la dose d'exposition la plus élevée chez les générations F1 et F0 sans que cela n'entraîne d'effet sur la reproduction de ces 2 générations.

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Aucune VTR aiguë n'a été retrouvée dans la littérature.

3.2. VTR sur 8 heures

Aucune VTR 8h n'a été retrouvée dans la littérature.

3.3. VTR intermédiaire

Aucune VTR intermédiaire n'a été retrouvée dans la littérature.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

▪ IPCS, 1991: 0,5 mg.m⁻³

Cette valeur est établie à partir de l'étude de Dilley et al (1977) qui a observé la concentration la plus faible ayant un effet (par rapport à l'ensemble des autres études pour la voie inhalation) et qui entraînait une augmentation de la masse des reins, des lésions tubulaires et interstitielles dans les reins, des lésions du cortex surrénal et de petites modifications érythrocytaires chez le rat mâle exposé pendant 24 semaines. Un LOAEL de 341 mg.m⁻³ a été déterminé comme très légèrement toxique (**pour des effets rénaux et hépatiques**) auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 1000.

$$TDI = 341 / 1000 = 0,34 \text{ mg.m}^{-3}$$

▪ Santé Canada, 1991: 0,01 mg.m⁻³ (provisoire)

Cette valeur (provisoire) est établie à partir de l'étude de Dilley et al (1977) qui a observé la concentration la plus faible ayant un effet (par rapport à l'ensemble des autres études pour la voie inhalation) et qui entraînait une augmentation de la masse des reins, des lésions tubulaires et interstitielles dans les reins, des lésions du cortex surrénal et de petites modifications érythrocytaires chez le rat mâle exposé pendant 24 semaines. Un LOAEL de 341 mg.m⁻³ a été déterminé comme très légèrement toxique **pour des effets rénaux et hépatiques** et ajusté pour une durée d'exposition continue, auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 5000 (10 pour les variations inter-espèces, 10 pour les variations intra-espèces, 10 pour une durée d'exposition subchronique et 5 pour l'utilisation d'un LOAEL).

$$CA = 341 \times (7/24) \times (5/7) \times (1/5000) = 0,01 \text{ mg.m}^{-3}$$

▪ OEHHA, 2000: 1 mg.m⁻³

Cette valeur a été établie à partir d'une étude sur le développement sur 2 générations de rats Sprague-Dawleys (30 par groupe et par sexe) exposés à des niveaux de 0, 50, 150 et 450 ppm de vapeur de chlorobenzène 6 h/j, 7 j/semaine pendant 11 semaines (Nair et al, 1987). Cette VTR est basée sur un NOAEL de 50 ppm pour des effets observés relatifs à **une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocellulaire, une inflammation et une dégénérescence rénale, et une dégénérescence testiculaire**. Un NOAEL ajusté de 13 ppm a été calculé pour prendre en compte une exposition continue (x 6h/24h) et un NOAEL équivalent humain de 26 ppm a été calculé, auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (3 pour la durée subchronique, 3 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce).

$$REL = 26/100 = 0,26 \text{ ppm (} 1 \text{ mg.m}^{-3} \text{)}$$

▪ RIVM, 2001: 0,5 mg.m⁻³

Cette valeur est établie par l'OMS IPCS en 1991 et reprise par le RIVM qui en fait une TCA provisoire. La VTR a été établie à partir d'une étude subchronique sur le rat et le lapin. Un LOAEL de 341 mg.m⁻³ a été déterminé comme très légèrement toxique **pour des effets rénaux et hépatiques** et un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué.

$$TCA = 341 / 1000 = 0,34 \text{ mg.m}^{-3}$$

3.4.2. Effets cancérigènes

Aucune VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Aucune VTR aiguë n'a été retrouvée dans la littérature.

4.2. VTR intermédiaire

▪ ATSDR, 1990: 0,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Cette valeur est établie à partir d'une étude chez le rat et la souris exposés au chlorobenzène par voie orale 5 j/semaine pendant 91 jours (NTP, 1985). Un NOAEL de 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été établi pour des **effets hépatiques** et un NOAEL ajusté de 43 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été calculé pour prendre en compte une exposition continue, auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine)
 $MRL = 60 \times (5/7) \times (1/100) = 0,43 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

▪ OMS, 2004: 0,086 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Cette valeur est établie à partir d'une étude sur des groupes de 50 rats Fischer 344 (par sexe) et 50 souris B6C3Fi (par sexe) (NTP, 1983; Kluwe et al 1985). Les souris femelle et les rats mâle et femelle ont été exposés à des concentrations de 0, 60, 120 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de chlorobenzène par gavage 5 j/semaine pendant 2 ans. Les souris mâle ont été exposés à des concentrations de 0, 30 et 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Un NOAEL de 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été établi pour l'apparition **de nodules hépatiques néoplasiques** et un NOAEL ajusté de 43 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été calculé pour prendre en compte une exposition continue, auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 500 (100 pour les variations inter-espèces et intra-espèces et 5 pour des preuves limitées sur la cancérogénicité)
 $DJA = 60 \times (5/7) \times (1/500) = 0,086 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

▪ Health Canada, 1991: 0,43 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Cette valeur est issue de deux études expérimentales chez le rat et la souris, exposés au chlorobenzène par gavage durant 2 ans (5 jours/semaine) (NTP, 1983 ; Kluwe et al., 1985). Un NOAEL de 60 mg/kg/j a été établi pour les **effets hépatiques**, soit une dose de 43 mg/kg/j si l'on ajuste à une exposition tous les jours de la semaine (pour une exposition continue).

▪ IPCS, 1991: 0,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Cette valeur est établie à partir d'une étude sur des groupes de 50 rats Fischer 344 (par sexe) et 50 souris B6C3Fi (par sexe) (NTP, 1983; Kluwe et al 1985). Les souris femelles et les rats mâles et femelles ont été exposés à des concentrations de 0, 60, 120 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de chlorobenzène par gavage 5 j/semaine pendant 2 ans. Les souris mâle ont été exposées à des concentrations de 0, 30 et 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Un NOAEL de 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été établi pour l'apparition **de nodules hépatiques néoplasiques** auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 500.
 $DJA = 60 / 500 = 0,12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

▪ US-EPA, 1993: 0,02 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Cette valeur est établie à partir d'une étude sur des chiens Beagle mâle et femelle, exposés par voie orale à des concentrations de chlorobenzène de 27,25, 54,5 ou 272,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ 5 jours/semaine pendant 13 semaines (Monsanto Co, 1967; Knapp et al 1971). L'effet critique observé est des **changements histopathologique du foie**. La VTR est basée sur un NOAEL de 27,25 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un NOAEL ajusté de 19 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été calculé, auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme, 10 pour une durée d'exposition subchronique et 10 pour le seuil de sensibilité humain).
 $RfD = 19 / 1000 = 0,019 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

▪ **RIVM, 2001: 0,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹**

Cette valeur est établie à partir d'une étude sur des chiens exposés par voie orale à des concentrations de chlorobenzène 5 jours/semaine pendant 13 semaines (Knapp et al, 1971). L'effet critique observé est des **changements histopathologiques du foie**. La VTR est basée sur un NOAEL de 27,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un NOAEL ajusté de 19,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour prendre en compte une exposition continue a été calculé, auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 100. Un facteur supplémentaire pour tenir compte de la durée subchronique de l'étude n'a pas été jugé nécessaire en raison de l'existence d'un NOAEL chronique (sur 2 ans) plus élevé (60 mg/kg/j) obtenu lors de l'étude du NTP (NTP, 1985).

$$RfD = 19,5 / 100 = 0,19 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$$

4.3.2. Effets cancérogènes

Aucune VTR associée à ce type d'effets pour la voie respiratoire n'est disponible dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHA ou l'EFSA est utilisée.

Chlorobenzène								
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS de 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,5 mg.m ⁻³	-	A	Effets urinaires	LOAEL = 341 mg.m ⁻³	1000	IPCS, 1991
		0,5 mg.m ⁻³	-	A	Effets hépatiques	LOAEL = 341 mg.m ⁻³	1000	IPCS, 1991
		1 mg.m ⁻³	-	A	Effets sur la reproduction	NOAEL = 50 ppm	100	OEHHA, 2000
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	0,4 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques	NOAEL = 60 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	ATSDR, 1990
	Chronique – effets non cancérogènes	0,02 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Changements histopathologiques du foie	NOAEL = 27,3 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	US-EPA, 1993
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 23 mg.m⁻³ (INRS, 2007)

VLE = 70 mg.m⁻³ (INRS, 2007)

7. Bibliographie

Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)

<http://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr> (consulté le 20/08/13)

<http://www.anses.fr/fr/documents/ANSES-Ft-ConstructionVTR.pdf> (consulté le 20/08/13)

EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments)

<http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/metals.htm> (consulté le 20/08/13)

Health Canada, 1991, Liste des substances d'intérêt prioritaire, Chlorobenzène, http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psll-lspl/chlorobenzene/chlorobenzene-fra.pdf (consulté le 20/08/13)

INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques), 2005, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, Chlorobenzène, DRC-01-25590-01DF007.doc;

<http://chimie.ineris.fr/fr/LesPDF/MetodExpChron/chlorobenzene.pdf> (consulté le 20/08/13)

INRS (Institut national de recherche et de sécurité), 2009, fiche toxicologique FT23, Chlorobenzène;

[http://www.inrs.fr/INRS-](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/A9EBDE06E97F7189C1256CE8005AA46C/$FILE/ft23.pdf)

[PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/A9EBDE06E97F7189C1256CE8005AA46C/\\$FILE/ft23.pdf](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/A9EBDE06E97F7189C1256CE8005AA46C/$FILE/ft23.pdf) (consulté le 20/08/13)

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS/Inchem, 1991, Environmental health criteria 128, chlorobenzenes other than hexachlorobenzene,

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc128.htm#SubSectionNumber:11.2.2> (consulté le 20/08/13)

JOCE, 2008, regulations (EC) n° 1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of environmental health hazard assessment), 2000, Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels, Chlorobenzène,

http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=118 (consulté le 20/08/13)

OMS (Organisation mondiale de la santé), 2004, monochlorobenzene in drinking-water,

http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/en/monochlorobenzene.pdf (consulté le 20/08/13)

RIVM (national institute for public health and the environment), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

US-EPA (Environmental protection agency), 1993, chlorobenzène, <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0399.htm> (consulté le 20/08/13)

US-EPA (Environmental protection agency), 2009, acute exposure guidelines levels,

http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chlorobenzene_interim_dec_2008_v1.pdf (consulté le 19/08/10)

Chloroforme (N° CAS 67-66-3) – REV 05/2019

I. Généralités

I.1. Identification

Le chloroforme est un liquide clair et incolore. Il a une odeur agréable, éthérique et un goût sucré. Il est soluble dans l'eau (HSDB, 2018)

I.2. Utilisation

Le chloroforme est majoritairement utilisé pour la fabrication du HCFC-22 (chloro-difluorométhane) destiné à la réfrigération ou à la production de chloro-fluoropolymères, et, dans une moindre mesure comme réactif de laboratoire ou solvant pour l'extraction de produits pharmaceutiques. Sa présence dans l'environnement résulte de sa fabrication, de son utilisation et de sa formation lors des traitements de chloration d'eau (Ineris, 2011).

I.3. Sources d'exposition

L'exposition professionnelle au chloroforme peut se produire par inhalation et par contact cutané avec ce composé sur les lieux de travail où le chloroforme est produit ou utilisé. Les données de surveillance indiquent que la population générale peut être exposée au chloroforme par inhalation de l'air ambiant, ingestion d'aliments et d'eau potable et contact cutané avec de l'eau de piscine chlorée et d'autres produits de consommation contenant du chloroforme.

La production et l'utilisation du chloroforme dans la synthèse de l'hydrochlorofluorocarbène 22 (HCFC-22), son utilisation comme agent d'extraction ou solvant, comme intermédiaire chimique, comme agent de nettoyage à sec, comme ingrédient fumigant ou comme caoutchouc synthétique peut entraîner son rejet dans l'environnement par divers flux de déchets. Sa production indirecte dans la fabrication de dichlorure d'éthylène et comme sous-produit de désinfection dans la chloration de l'eau potable, des eaux usées municipales et de l'eau de refroidissement des centrales électriques entraînera son rejet direct dans l'environnement. Le chloroforme est produit lors de la photodégradation atmosphérique des trichloroéthylènes. Il est produit par les algues rouges tropicales (*Asparagopsis armata*) et par les algues rouges (*A. taxiformis*). Il a été signalé que le chloroforme est produit par des microalgues en mer du Nord et en haute mer dans l'Atlantique Nord-Est (HSDB, 2018).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

En cas de rejet dans l'air, une pression de vapeur de 197 mm Hg indique que le chloroforme existe uniquement sous forme de vapeur dans l'atmosphère. Le chloroforme en phase vapeur sera dégradé dans l'atmosphère par réaction avec des radicaux hydroxyles produits photochimiquement ; la demi-vie de cette réaction dans l'air est estimée à 156 jours. Le chloroforme ne contient pas de chromophores qui absorbent à des longueurs d'onde >290 nm et, par conséquent, ne devrait pas être sensible à la photolyse directe par la lumière solaire.

S'il est rejeté dans le sol, le chloroforme devrait avoir une mobilité très élevée à modérée selon des valeurs Koc de 34-196. La volatilisation à partir des surfaces humides du sol est prévue d'après une constante de la loi de Henry de $3,67 \times 10^{-3}$ atm.m³/mole. On s'attend à ce que le chloroforme se volatilise à partir des surfaces sèches du sol en fonction de sa pression de vapeur. D'après les tests réalisés, la biodégradation n'est pas un processus environnemental important. Dans des conditions environnementales normales, le chloroforme ne devrait pas subir de biodégradation dans le sol. Cependant, plusieurs études ont démontré qu'à de faibles concentrations, le chloroforme peut être dégradé en anaérobiose par des bactéries méthanogènes en présence d'un substrat primaire comme l'acide acétique.

S'il est rejeté dans l'eau, le chloroforme devrait s'adsorber aux solides en suspension et aux sédiments selon les valeurs Koc. Les rapports sur la biodégradation du chloroforme en milieu aqueux ont étayé et réfuté la biodégradation en anaérobiose. La volatilisation à partir de la surface de l'eau est prévue d'après la constante de la loi de Henry de ce composé. Les demi-vies de volatilisation estimées par modélisation pour une rivière et un lac modèles sont de 3,5 heures et 4,4 jours respectivement. Des BCF de 1,4 à 10,35 ont été signalés chez divers poissons, ce qui indique que la bioconcentration dans les organismes aquatiques est faible. L'hydrolyse n'est pas prévue d'après les demi-vies d'hydrolyse estimées de 3 400 et 340 ans aux pH 7 et 8, respectivement (HSDB, 2018).

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 4,96 mg/m³ à 20°C

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Aucune étude, menée chez l'homme ou l'animal, ne permet à l'heure actuelle de déterminer le taux d'absorption pulmonaire du chloroforme. Par voie orale, il est proche de 100 % et par voie cutanée, son absorption est comprise entre 1,7 à 8,2 %, selon s'il est dans l'éthanol ou en solution dans l'eau.

Une fois absorbé, le chloroforme se distribue préférentiellement dans les tissus à fort taux de lipides (graisse, cerveau et foie) et, dans une moindre mesure les reins, les glandes surrénales et le sang. Le chloroforme est métabolisé en dioxyde de carbone, avec formation de phosgène comme métabolite intermédiaire toxique au niveau du foie, et donne aussi naissance à des radicaux libres. Le chloroforme est éliminé soit sous forme inchangée, soit sous forme de dioxyde de carbone, par voie pulmonaire et dans une moindre mesure par voie urinaire et fécale. Les résultats obtenus chez l'animal confirment ce qui est observé chez l'homme (Ineris, 2011).

2.2. Toxicité aiguë

Chez l'homme, l'exposition par voie orale ou par inhalation à de fortes concentrations en chloroforme induit principalement une dépression du système nerveux central, pouvant conduire à la mort en quelques minutes. Le chloroforme a été utilisé en anesthésie et la concentration induisant une narcose est d'environ 15 000 ppm. Des effets respiratoires, cardiaques, gastrointestinaux, hépatiques et rénaux sont aussi observés. De plus, le chloroforme est un irritant cutané (Ineris, 2011).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

L'exposition chronique aux vapeurs de chloroforme induit des effets sur le foie et le système nerveux central : lassitude, manque de concentration, dépression et irritabilité, soif, douleurs gastro-intestinales, hépatite et ictère, mictions fréquentes et douloureuses. Peu de données sont disponibles suite à une ingestion chronique de chloroforme : en se basant sur la toxicité aiguë de ce composé, il est vraisemblable que des effets gastro-intestinaux, hépatiques et rénaux se produisent.

Comme chez l'homme, les organes cibles majeurs du chloroforme chez l'animal sont le foie (vacuolisation, nécrose cellulaire) et les reins, ainsi que le système nerveux central, et ce quelle que soit la voie d'administration. Son inhalation peut aussi être à l'origine de lésions au niveau des cavités nasales, essentiellement chez le rat. Son ingestion peut également induire des effets gastro-intestinaux de type irritation ou érosion des muqueuses et vomissements (Ineris, 2011).

2.3.2. Effets cancérogènes

Il n'existe pas d'étude concernant les effets cancérogènes du chloroforme par inhalation chez l'homme et l'animal. Par voie orale, les études épidémiologiques suggèrent une association entre la consommation d'eau de boisson chlorée et des cancers, surtout de la vessie et du tube digestif (colon, rectum) chez l'homme. Malgré la présence d'autres cancérogènes potentiels, il n'est pas possible d'exclure le chloroforme car ce dernier est l'espèce majoritaire dans l'eau de boisson chlorée et il présente une cancérogénicité connue chez l'animal. En effet, chez l'animal, des adénomes et des carcinomes rénaux, ainsi que des néoplasmes hépatiques ont été observés (Ineris, 2011).

Le chloroforme a été classé comme cancérogène Catégorie 3 (substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles) par l'Union Européenne. Il appartient au Groupe 2B de l'IARC (le chloroforme pourrait être cancérogène pour l'homme) et à la classe B2 de l'US EPA (cancérogène probable pour l'homme).

2.3.3. Effets génotoxiques

le chloroforme a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé. Les données disponibles indiquent que ni le chloroforme ni ses métabolites n'interagissent directement avec l'ADN ou possèdent une activité génotoxique.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

Le passage de la barrière placentaire a été mis en évidence chez l'homme mais aucun effet sur la reproduction ou sur le développement n'a pu être démontré. Au contraire, chez l'animal, une altération de la reproduction et des effets tératogènes ont été observés. Ainsi, par inhalation, une diminution de la fécondité, un taux important de résorptions foetales et une augmentation du nombre de spermatozoïdes atypiques au niveau de l'épididyme ont été observés. Une augmentation des malformations foetales a aussi été constatée, caractérisée par un retard de croissance, des malformations osseuses, un nombre accru de défections de côtes ou une absence de queue, chez les rongeurs. Les effets observés varient en fonction de la fenêtre d'exposition au chloroforme. Par voie orale, seuls des effets sur la reproduction (augmentation du nombre de résorptions et d'avortements) ont été mis en évidence.

L'Union Européenne n'a pas classé l'acétaldéhyde comme reprotoxique (JOCE, 1993 ; JOCE, 2008).

Il n'a pas été recueilli de donnée sur les effets de l'acétaldéhyde sur la reproduction. L'acétaldéhyde pourrait être responsable en partie du syndrome d'alcoolisme fœtal (INRS, 2004 ; IPCS, 1995).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 1998 : 488 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 15 jours**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des souris et des rats, exposés jusqu'à 300 ppm de chloroforme durant 7 jours (Larson et al., 1994). Un NOAEL de 3 ppm pour les effets hépatiques a été déterminé chez les souris et a servi à calculer un MRL de 0,1 ppm pour les expositions aiguës par inhalation.

Un facteur 3 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

- **OEHHA, 1999 : 150 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 7 heures**

Selon l'OEHHA, l'étude de Schwetz et ses collaborateurs (1974) est la seule étude publiée sur la toxicité du chloroforme pour le développement. L'exposition de rates gravides à 30 ppm (150 mg/m^3) de CHCl_3 pendant 7 heures par jour aux jours 6 à 15 de la gestation a entraîné une fœtotoxicité (incidence accrue des côtes ondulées et défauts d'ossification du squelette). Une toxicité maternelle a également été observée. Un résumé de Dilley et ses collaborateurs (1977) indique l'absence d'effets tératologiques chez les rats exposés à 20 000 mg/m^3 de CHCl_3 aux jours 7 à 14 de la gestation. Les données de cette étude n'étaient pas disponibles aux fins d'examen ; par conséquent, l'étude de Schwetz et al. est utilisée pour déterminer la concentration avec effet nocif grave du chloroforme. Un NOAEL a été estimé à partir du LOAEL rapporté en utilisant un facteur d'incertitude de 10. Un facteur d'incertitude supplémentaire de 100 a été appliqué pour tenir compte des différences interspécifiques et intraspécifiques. Le niveau de protection contre les effets nocifs graves pour une exposition de 7 heures est estimé à 0,03 ppm (0,15 mg/m^3).

3.2. VTR sur 8 heures

Aucune VTR n'est disponible dans la littérature consultée pour cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 1998 : 244 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie en prenant en compte les effets hépatiques (hépatite et ictère) observés chez des femmes exposées au chloroforme, dans deux entreprises différentes, à une concentration allant jusqu'à 400 ppm durant moins de 6 mois (Phoon et al., 1983). Dès 14 ppm, des vomissements et des hépatites toxiques ont été observées. Ce LOAEL a servi à calculer un MRL égal à 0,05 ppm pour les expositions intermédiaires par inhalation.

Un facteur 10 est appliqué car la valeur utilisée est un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population. Un facteur supplémentaire de 3 a été appliqué car l'évaluation de la gravité des effets observés a été insuffisante.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **ATSDR, 1998 : 98 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie en prenant en compte les symptômes observés chez des travailleurs exposés au chloroforme à une concentration allant de 2 à 205 ppm durant 1 à 4 ans (Bomski et al., 1967). Des effets sur le foie ont été observés dès 2 ppm dans 25 % des cas. Ce LOAEL a servi à calculer un MRL égal à 0,02 ppm pour les expositions intermédiaires par inhalation.

Un facteur 10 est appliqué car la valeur utilisée est un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

▪ **RIVM, 2001 : 100 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Cette valeur est basée sur un NOAEL de 110 mg/m³, qui a été établi lors d'une étude expérimentale chez le rat exposé durant 6 mois au chloroforme par inhalation (Torkelson et al., 1976). Le facteur d'incertitude n'est pas précisé.

▪ **OEHHA, 2002 : 300 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez le rat exposé durant 6 mois (7 h/j, 5 jours/sem) à 0, 25, 50 ou 85 ppm de chloroforme par inhalation (Torkelson et al., 1976). Un LOAEL de 25 ppm a été établi pour les effets hépatiques et rénaux, ce qui équivaut à 5,2 ppm pour une exposition continue (25 x 7/24 x 5/7). Une concentration équivalente chez l'homme de 15,9 ppm a été calculée (méthode non détaillée). Un facteur 10 est appliqué car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 3 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

▪ **OMS, 2003 : 140 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Cette VTR est déduite d'une étude sur les chiens exposés par voie orale. Comme le foie est un organe cible établi chez l'humain, l'étude dans laquelle des kystes graisseux se sont développés dans le foie de chiens ayant reçu du chloroforme par voie orale à raison de 15 mg/kg de poids corporel par jour, 6 jours par semaine, pendant 7,5 ans a été choisie comme étude critique. Pour calculer la dose journalière admissible (DJA) pour les humains, un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué au NOAEL. Il convient d'appliquer un facteur d'incertitude d'environ 25 (10 pour les différences intraspécifiques de toxicocinétique et de toxicodynamique et 2,5 pour les différences interspécifiques de toxicodynamique) au chiffre généré par le modèle PBPK afin de calculer une DJT. La DJA pour l'exposition orale, basée sur l'augmentation des kystes hépatiques, serait donc de 140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ après transposition à la voie respiratoire.

▪ **ANSES, 2009 : 63 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Conformément aux conclusions du rapport d'expertise collective, l'Afsset propose, pour protéger des effets cancérogènes du chloroforme par inhalation, une VTR à seuil fondée sur des effets critiques précurseurs du cancer. Cette VTR est basée sur l'étude de Templin et al. 1998 qui a consisté à exposer des souris à du chloroforme par voie respiratoire. Cette étude a été retenue en raison de l'existence de deux études de cancérogenèse par inhalation réalisée avec la même souche de souris et dans les mêmes conditions expérimentales, et pour lesquelles une augmentation de l'incidence des tumeurs rénales avait été observée (Nagano K et al. 1998; Yamamoto S et al. 1994). Les effets critiques investigués étaient une prolifération cellulaire dans les tubes rénaux proximaux chez la souris mâle. Un NOAEL est estimé à 5 ppm ou 25 mg.m⁻³. Après ajustement partiel au temps (6h/24h), un NOAEL ajusté à 6,3 mg.m⁻³ est estimé. La VTR est obtenue après application d'un facteur d'incertitude de 100 au NOAEL ajusté

3.4.2. Effets cancérigènes

▪ **EPA, 1991 : 2,3.10⁻⁵ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹**

Comme aucune étude de cancérogenèse par inhalation n'est disponible, cette valeur a été calculée à partir de l'étude du NCI (1976), qui a estimé l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez des souris B6C3F1 mâles et femelles après gavage au chloroforme. Les valeurs d'incidence des tumeurs, détaillées ci-dessous, ont été utilisées pour établir des risques de 3,3.10⁻² (mg/kg)/j pour les mâles et 2,0.10⁻¹ (mg/kg)/j pour les femelles. Le risque unitaire a été calculé en considérant la moyenne géométrique de ces valeurs.

Selon les recommandations de l'US EPA, le risque unitaire ne devrait pas être utilisé si la concentration dans l'air dépasse 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (non approprié).

L'US EPA avertit dans sa monographie de 2001 qu'une réévaluation de l'ERUi est en cours.

▪ **OEHHA, 2002 : 5,3.10⁻⁶ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹**

Cette valeur a été estimée à partir des données de cancérogenèse issues de 4 études par gavage chez le rat et la souris (NCI, 1976 ; Roe et al., 1979 ; Jorgensen et al., 1985 ; Tumasonis et al., 1985), ainsi que d'une révision des données du NCI (Reuber, 1979). Les doses administrées ont été transformées en doses "vie entière" en ajustant au

nombre de jours d'exposition par semaine et au rapport de la durée de l'exposition sur la durée totale de l'expérimentation.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 1998 : 300 µg/kg/j**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des souris, exposées au chloroforme via l'eau de boisson à des doses allant jusqu'à 105 mg/kg/j (Larson et al., 1994). Un NOAEL de 26 mg/kg/j a été établi pour les effets hépatiques et a servi à calculer un MRL de 0,3 mg/kg/j pour les courtes durées.

Un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 1998 : 100 µg/kg/j**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des chiens, exposés au chloroforme via des capsules de dentifrice à des doses de 0, 15 ou 30 mg/kg/j durant 6 semaines (6 j/sem) (Heywood et al., 1979). Aucun effet hépatique n'a été observé à la dose de 15 mg/kg/j. Ce NOAEL a servi à calculer un MRL de 0,1 mg/kg/j pour les durées intermédiaires.

Un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **ATSDR, 1998 : 10 µg/kg/j**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des chiens, exposés au chloroforme via des capsules de dentifrice à des doses de 0, 15 ou 30 mg/kg/j durant 7,5 ans (Heywood et al., 1979). De légers effets sur le foie ont été observés à la dose de 15 mg/kg/j. Ce LOAEL a servi à établir un MRL de 0,01 mg/kg/j pour les durées intermédiaires.

Un facteur 10 est appliqué car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

- **US-EPA, 2001 : 10 µg/kg/j**

La démarche utilisée pour l'établissement de cette valeur est similaire à celle suivie par l'ATSDR pour évaluer le MRL concernant les effets chroniques par voie orale.

- **RIVM, 2001 : 30 µg/kg/j**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez la souris exposée chroniquement au chloroforme par l'eau de boisson (Jorgenson et al., 1985). Un LOAEL de 30 mg/kg/j a été établi pour les effets hépatiques. Le facteur d'incertitude n'est pas précisé.

- **OMS, 2004 : 15 µg/kg/j**

Cette valeur est obtenue à partir d'une étude expérimentale chez le chien beagle ayant ingéré 15 mg/kg/j de chloroforme introduit dans la pâte dentifrice pendant 7,5 ans. Les effets observés sont une hépatotoxicité légère.

Un facteur 10 est appliqué car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

4.3.2. Effets cancérigènes

- **US-EPA, 2001 : 10 µg/kg/j**

Selon l'EPA, une dose de 10 µg/kg-jour (égale à la VTR à seuil recommandée) peut être considérée comme une protection contre le risque de cancer.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Chloroforme							
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014							
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	488 $\mu\text{g.m}^{-3}$	15j	A	Effets hépatiques	30	ATSDR 1998
	8h	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	244 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	A	Effets hépatiques	300	ATSDR 1998
	Chronique – effets non cancérogènes	63 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	A	Effets urinaires	100	Anses, 2009
	Chronique – effets cancérogènes	2.3 10^{-5} ($\mu\text{g.m}^{-3}$) ⁻¹	-	A	Tumeurs du foie	-	EPA, 1991
Digestive	Aiguë	300 $\mu\text{g/kg/j}$	15j	A	Effets hépatiques	100	ATSDR, 1998
	Intermédiaire	100 $\mu\text{g/kg/j}$	-	A	Effets hépatiques	100	ATSDR, 1998
	Chronique – effets non cancérogènes	15 $\mu\text{g/kg/j}$	-	A	Effets hépatiques	1000	OMS, 2004
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VLE = 250 mg.m⁻³ (INRS, 2008).

7. Bibliographie

ANSES. Élaboration de VTR cancérogène par voie inhalée pour le chloroforme, Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective Décembre 2017. Rapport d'expertise, 44p.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2007SA0642Ra.pdf> (consulté en mai 2019)

EPA (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS), Chloroform; CASRN 67-66-3.
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0025_summary.pdf#nameddest=canceroral
(consulté en mai 2019)

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), Chloroforme, Fiche de données toxicologiques et environnementales et portail substance. Disponible sous <https://substances.ineris.fr/http://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/2703> (consulté en mai 2019)

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2004, Fiche toxicologique FTI 20, Aldéhyde acétique, 6 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2012, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 32 p.

OMS-CICADS (Concise International Chemical Assessment), Document 58, 2004, Chloroform,
<https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad58.pdf> (consulté en mai 2019).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chloroform,
<https://oehha.ca.gov/chemicals/chloroform> (consulté en mai 2019).

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

Chlorure d'hydrogène (N° CAS 7647-01-0) – REV 12/2014

I. Généralités

I.1. Identification

Le chlorure d'hydrogène est un gaz incolore, d'odeur âcre et irritante, facilement liquéfiable (INRS, 2010). Sa solution aqueuse (appelée acide chlorhydrique) possède une forte acidité et réagit avec la plupart des métaux, produisant un gaz d'hydrogène explosif (SIDS, 2002).

I.2. Utilisation

Le chlorure d'hydrogène (HCl) et l'acide chlorhydrique sont utilisés dans diverses industries (pharmaceutique, alimentaire, chimique, électronique, métallurgique...). HCl est un produit de base pour la fabrication de chlorures d'alkyles, de chlorure de vinyle... (INRS, 2010). L'acide chlorhydrique est l'un des produits chimiques industriels les plus utilisés, notamment pour le décapage et le nettoyage des métaux, dans la production de nombreux produits chimiques, dans le nettoyage d'équipements industriels... (IARC, 1992).

I.3. Sources d'exposition

Dans la nature, HCl se forme à partir d'atomes d'hydrogène et de chlore (fréquemment retrouvés dans l'environnement) à la surface des océans (à travers une réaction entre du sel de mer sous forme d'aérosol et du sulfate acide), lors d'éruptions volcaniques...

Les principales sources anthropiques d'émission de HCl sont les incinérateurs de déchets et les usines chimiques. Du HCl peut également être libéré lors de l'utilisation de produits de consommation (par exemple des produits d'entretien) contenant de l'acide chlorhydrique (SIDS, 2002).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Les propriétés physico-chimiques du HCl indiquent qu'il est présent dans l'environnement sous forme aqueuse et gazeuse. Dans l'air, HCl peut exister sous forme gazeuse dans des conditions normales de température et de pression. Dans l'eau, HCl est très soluble et se dissout totalement en protons et ions chlorure pour former de l'acide chlorhydrique.

En raison de sa solubilité élevée et de ses propriétés de dissociation, on ne s'attend pas à ce que HCl s'accumule dans les organismes vivants. (SIDS, 2002).

Concentrations environnementales en chlorure d'hydrogène			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	-	-	-
Eau	41,1 mg/L (1,1 ; 64,8)	Concentration moyenne de chlorure (10 ^{ème} ; 90 ^{ème} percentiles) de 77 fleuves répartis sur les 5 continents ¹	UNEP ² , 1995
Aliment	-	-	-

I.5. Facteurs de conversion

1,49 mg.m⁻³ = 1 ppm (OEHA, 2008)

¹ La concentration de chlorure mesurée n'est pas uniquement due aux rejets de HCl dans l'environnement mais aussi à des paramètres géologiques et à la présence naturelle de chlorure.

² UNEP : United Nations Environment Programme.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Chez les espèces animales comme chez l'homme, après inhalation ou ingestion de HCl, celui-ci se dissocie rapidement en ions H^+ et Cl^- . Ces derniers entrent ensuite dans le pool corporel et l'excédent est éliminé dans l'urine. Après ingestion, les effets locaux sont surtout dus à l'ion H^+ (déport local de protons, modification du pH). (INRS, 2010).

2.2. Toxicité aiguë

L'exposition par inhalation au HCl gazeux ou à des aérosols de solutions aqueuses provoque immédiatement des signes d'irritation des voies respiratoires. Dans une étude réalisée chez des ouvriers effectuant du décapage d'acier, les auteurs ont observé une absence d'effet irritatif à des concentrations de 3 à 4,5 $mg.m^{-3}$, un début d'irritation rapidement régressive à 5,2 $mg.m^{-3}$ et une irritation faible des voies aériennes pour des expositions de l'ordre de 7 à 11 $mg.m^{-3}$. A l'arrêt de l'exposition, la symptomatologie (rhinorrhée, éternuements, toux, dyspnée, douleur thoracique...) régresse le plus souvent, mais un œdème pulmonaire lésionnel peut survenir de façon retardée jusqu'à 48 h après l'exposition (INRS, 2010).

La contamination cutanée ou oculaire entraîne localement des brûlures chimiques dont la gravité est fonction de la concentration de la solution, de l'importance de la contamination et de la durée du contact. Selon la profondeur de l'atteinte cutanée, on peut observer un érythème chaud et douloureux, la présence de phytènes ou une nécrose. L'évolution peut se compliquer de surinfection, de séquelles esthétiques ou fonctionnelles (INRS, 2010).

L'ingestion d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique est suivie de douleurs buccales, rétrosternales et épigastriques associées à une hypersialorrhée et des vomissements fréquemment sanglants. A court-terme, des complications peuvent survenir (perforation œsophagienne, hémorragie digestive, détresse respiratoire...). A long-terme, l'évolution est dominée par le risque de contusion de sténoses digestives, en particulier œsophagiennes ; il existe également un risque de cancérisation des lésions cicatricielles du tractus digestif (INRS, 2010). En pratique, dans une affaire de suicide il a été rapporté qu'une femme était décédée 29 heures après avoir ingéré 60 mL d'acide chlorhydrique 35%. Dans une autre étude, sur 3 cas d'ingestion d'acide chlorhydrique (volume et concentration inconnus) admis dans un hôpital indien, des cicatrices gastriques ont été observées (SIDS, 2002).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

L'exposition répétée par inhalation au HCl gazeux ou à des aérosols de solutions aqueuses peut entraîner des effets irritatifs comme des dermatites d'irritation et conjonctivites, des ulcérations de la muqueuse nasale et orale, des bronchites chroniques ou encore des érosions dentaires. Ces dernières ont été observées chez 34 des 38 ouvriers décapeurs dans une usine de galvanisation, exposés à de l'acide chlorhydrique à une concentration supérieure à 5 ppm pendant plus d'un quart de leur temps de travail (INRS, 2010).

Aucune étude chez l'homme ou chez l'animal n'a été retrouvée pour observer l'effet d'une exposition par voie cutanée (SIDS, 2002).

Concernant l'exposition orale, une étude chez le rat a montré qu'une exposition à plus de 937 mmol/kg de nourriture induisait une baisse de poids, de prise de nourriture, du pH sanguin, de la longueur du fémur et du taux de cendres dans les os. Dans une autre étude où de l'acide chlorhydrique était administré via l'eau de boisson (pH 2-3), une baisse du volume urinaire et du taux de protéines urinaires a été observée chez des rats exposés pendant 21 semaines (INRS, 2010 ; SIDS, 2002).

2.3.2. Effets cancérogènes

Chez l'animal, des études ont montré que l'exposition au HCl n'induisait pas d'effets cancérogènes (INRS, 2010).

Chez l'homme, tout d'abord, les auteurs de quelques études cas-témoin ont conclu qu'aucune association n'avait été trouvée entre l'exposition au HCl et certains cas de cancers (préleucémie, cancer du poumon, tumeurs intracrâniennes et cancer du rein). Ensuite, bien que d'autres études aient mis en évidence une augmentation du risque de cancer respiratoire ou pulmonaire due à une exposition au HCl, aucune conclusion n'a pu être tirée car l'effet de l'exposition à d'autres acides ou au tabac ne pouvait être exclue (SIDS, 2002). Finalement, dans une monographie, le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) a conclu qu'il y avait une preuve insuffisante de la cancérogénicité du HCl, chez l'homme et chez les animaux de laboratoire, et l'a classé dans le groupe 3 « L'agent est *inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme* » (IARC, 1992).

Classement cancérogène du chlorure d'hydrogène	
Classement	Organisme
3	CIRC (1992)

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le chlorure d'hydrogène comme mutagène (JOCE, 1993 ; JOCE 2008).

In vitro, les tests bactériens (test d'Ames, recombinaison mitotique, mutation reverse) ont donné des résultats négatifs. Les tests non bactériens ont donné des résultats positifs à forte dose (test des aberrations chromosomiques utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois, pH 5,3 - 5,5 ; test de mutation génique à des doses cytotoxiques, pH inférieur à 6,3, utilisant des cellules de lymphome de souris). Les résultats positifs ont été considérés comme des artefacts dus à un faible pH.

In vivo, des résultats positifs ont été obtenus dans un test de létalité récessive liée au sexe chez la drosophile par inhalation de vapeurs ou en nourrissant des larves avec la solution aqueuse. Toutefois, jusqu'à maintenant, aucune étude de mutagénicité n'a été menée chez des mammifères (INRS, 2010 ; SIDS, 2002).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le chlorure d'hydrogène comme reprotoxique (JOCE, 1993 ; JOCE, 2008).

Il n'y a pas de données humaines permettant d'évaluer les effets de l'exposition au HCl sur la reproduction (fertilité, développement). De tels effets ne semblent pas plausibles dans les conditions d'exposition professionnelle (INRS, 2010).

Chez l'animal, aucune étude fiable n'a été identifiée en ce qui concerne la reprotoxicité du HCl après une exposition orale, cutanée ou par inhalation. Toutefois, bien qu'elle ne soit pas appropriée pour l'évaluation, une étude a montré que HCl avait des effets sur la reproduction à des concentrations toxiques. En effet, des rates, exposées au chlorure d'hydrogène (450 mg.m⁻³ pendant 1 heure) soit 12 jours avant l'accouplement, soit au 9^{ème} jour de gestation, présentaient des signes de dyspnée sévère et de cyanose. L'exposition était létale pour un tiers des rates exposées (SIDS, 2002 ; OEHA, 2008 ; INRS, 2010).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

▪ OEHA, 2008 : 1,4 ppm (2,1 mg.m⁻³) / 1 heure

La VTR est établie à partir de l'étude de Stevens *et al.* (1992), dans laquelle des jeunes adultes asthmatiques (5 hommes et 5 femmes âgés de 18 à 25 ans) ont été exposés, pendant 45 minutes et à 3 reprises grâce à un demi-masque, à de l'air filtré contenant 0,8 ppm de HCl et 1,8 ppm de HCl. Le protocole d'exposition comportait 2 périodes d'exercice de 15 minutes séparées par une période de repos de 15 minutes. Des mesures de la fonction pulmonaire avant et après l'exposition ont été réalisées.

Aucun effet significatif n'a été observé sur la fonction pulmonaire ou le travail de la respiration nasale. Un NOAEL de 1,8 ppm (2,7 mg.m⁻³) a été estimé pour des **symptômes du système respiratoire supérieur (maux de gorge et écoulement nasal)**. Aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué pour tenir compte de la variabilité inter-espèce puisque c'était une étude humaine, ni pour tenir compte des sous-populations sensibles puisque l'étude portait sur des personnes sensibles. L'étude portant sur une durée d'exposition de 45 minutes, un ajustement a été calculé (1,8ppm*0,75h=C*1h).

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

▪ EPA, 1995 : 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (20 $\mu\text{g.m}^{-3}$)

La VTR est établie à partir de l'étude de Sellakumar *et al.* (1985), qui a étudié l'exposition de rats à 10 ppm de HCl 6 heures par jour, 5 jours par semaine sur toute leur durée de vie. L'incidence de l'hyperplasie de la muqueuse nasale (62/99 vs 51/99), du larynx (22/99 vs 2/99) et de la trachée (26/99 vs 2/99) était plus élevée chez les rats exposés que chez les non-exposés. La VTR est basée sur des effets extra-thoraciques car il est prévu que les êtres humains soient plus sensibles aux effets du HCl à cet endroit.

Un LOAEL de 10 ppm (15 mg.m^{-3}) a été estimé pour une **hyperplasie de la muqueuse nasale, du larynx et de la trachée**, correspondant à une concentration équivalente humaine de 6,1 mg.m^{-3} . A cette concentration humaine, un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué (3 pour la variabilité inter-espèces, 10 pour la variabilité humaine et 10 pour l'extrapolation d'un NOAEL à partir d'un LOAEL) afin d'obtenir la VTR (RfC).

▪ OEHHA, 2000 : 0,006 ppm (9 $\mu\text{g.m}^{-3}$)

La VTR est établie à partir de l'étude de Sellakumar *et al.* (1985), qui a été décrite précédemment. Un LOAEL de 10 ppm (15 mg.m^{-3}) a été estimé pour une **hyperplasie de la muqueuse nasale, du larynx et de la trachée**, correspondant à une concentration équivalente humaine de 0,57 ppm (0,85 mg.m^{-3}). A cette concentration humaine, un facteur d'incertitude de 90 a été appliqué (3 pour la variabilité inter-espèces, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour l'utilisation d'un LOAEL) afin d'obtenir la VTR (REL).

3.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour ce type d'effets, cette voie et cette durée d'exposition.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

Il n'a pas été trouvé de VTR pour ce type d'effets, cette voie et cette durée d'exposition.

4.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été trouvé de VTR pour ce type d'effets, cette voie et cette durée d'exposition.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Chlorure d'hydrogène								
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique (système cible)	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	2100 µg.m ⁻³	1h	H	Maux de gorge et d'écoulement nasal (système respiratoire)	NOAEL = 2,7 mg.m ⁻³	1	OEHHA 2008
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	20 µg.m ⁻³	-	A	Hyperplasie de la muqueuse nasale, du larynx et de la trachée (système respiratoire)	LOAEL = 15 mg.m ⁻³	300	EPA, 1995
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

En France, aucune VME n'a été établie. Toutefois, celle de l'Union Européenne est la suivante : VME = 8 mg.m⁻³ (INRS, 2010)

En France, VLCT = 7,6 mg.m⁻³ (INRS, 2010)

7. Bibliographie

EPA (Environmental Protection Agency), IRIS Summary for Hydrogen Chloride, 1995, <http://www.epa.gov/iris/subst/0396.htm> (consulté en février 2012).

IARC (International Agency for Research on Cancer), Summaries and Evaluations Hydrochloric Acid, Vol. 54 p.189, 1992, <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol54/03-hydrochloric-acid.html> (consulté en février 2012).

IARC (International Agency for Research on Cancer), Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 54, 1992, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol54/index.php> (consulté en février 2012).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2010, Fiche toxicologique FT 13, Chlorure d'hydrogène et solutions aqueuses, 8p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Toxicity Summary, 2008, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=112 (consulté en décembre 2014).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Toxicity Summary, 2000, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=309 (consulté en décembre 2014).

SIDS (Screening Information Data Set), Hydrogen chloride, 2002, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/7647010.pdf> (consulté en février 2012).

Chlorure de vinyle (N° CAS 75-01-4) – REV 01/2015

I. Généralités

I.1. Identification

Le chlorure de vinyle est un gaz incolore, d'odeur légèrement éthérée mais inodore à faible concentration. Il peut être liquéfié sous pression (Inrs, 2011).

I.2. Utilisation

Le chlorure de vinyle est principalement utilisé comme monomère dans la fabrication de matières plastiques (PVC) (Inrs, 2011).

I.3. Sources d'exposition

La majeure partie du chlorure de vinyle émis dans l'environnement provient de l'industrie des plastiques. Le chlorure de vinyle retrouvé dans l'environnement peut provenir de la dégradation du PVC mais c'est aussi un des produits de dégradation dans l'environnement du trichloroéthane, du tétra-, tri- et dichloroéthylène (Ineris, 2010).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le chlorure de vinyle se décompose rapidement par photodégradation. Il se volatilise rapidement à partir de la surface de l'eau et des sols.

Dans l'eau, le chlorure de vinyle est soluble.

Dans les sols, le chlorure de vinyle est très mobile et peut atteindre les eaux souterraines.

Dans les végétaux, il n'a pas été retrouvé, dans la littérature consultée, d'information sur le comportement du chlorure de vinyle (Ineris, 2010).

Concentrations environnementales en chlorure de vinyle			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	< 10 ng.m ⁻³	Moyennes de données ATSDR, IUCLID, HSDB	Ineris, 2010
Eau	< 10 ng.L ⁻¹	Eau de surface (données ATSDR, IUCLID, HSDB)	Ineris, 2011
	< 1 µg.L ⁻¹	Eau souterraine (données ATSDR, IUCLID, HSDB)	

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 2,56 mg.m⁻³ (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Chez l'homme, le chlorure de vinyle est rapidement absorbé par inhalation (30 à 40 % est absorbé dans les premières minutes) et par voie orale (absorption proche de 100 %). L'absorption est très faible par voie cutanée. Le chlorure de vinyle se distribue essentiellement dans le foie. Il est métabolisé au niveau hépatique en composés très réactifs qui peuvent former des adduits à l'ADN. Ces métabolites sont excrétés dans les urines, jusqu'à saturation du mécanisme de conjugaison. Au-delà, l'excrétion se fait par l'air expiré. Le chlorure de vinyle et ses métabolites ne s'accumulent pas dans l'organisme (Ineris, 2010).

2.2. Toxicité aiguë

Par inhalation, les intoxications aiguës chez l'homme provoquent des dépressions du système nerveux central, des vertiges, des troubles de la coordination des mouvements, des nausées, des céphalées, une asthénie, des troubles

visuels et de la mémoire et des picotements et tremblements des extrémités. A fortes doses, un effet narcotique peut être observé (Ineris, 2010 ; Inrs, 2011).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Les symptômes caractéristiques d'une exposition à du chlorure de vinyle sont la somnolence et l'asthénie, une atteinte cutanée et osseuse, des troubles digestifs (ulcère, hépatite), des troubles vasculaires. Des désordres immunologiques ont également été notés (Ineris, 2010 ; Inrs, 2011).

2.3.2. Effets cancérigènes

Le chlorure de vinyle provoque des tumeurs hépatiques (angiosarcomes et sarcomes) (Inrs, 2011).

Classements cancérigènes		
Composé	Classement	Organisme
Chlorure de vinyle	Cancérogène pour l'homme (ou A)	EPA (2000)
	I	CIRC (2011)
	IA	Union européenne (JOCE, 2008) ² ;

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le chlorure de vinyle comme mutagène pour les cellules germinales (JOCE 2008).

Pourtant, les caractères mutagènes et clastogènes du chlorure de vinyle ont été montrés, aussi bien sur les tests réalisés in vitro que sur ceux réalisés in vivo chez l'homme et chez l'animal (Ineris, 2010).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le chlorure de vinyle comme toxique pour la reproduction (JOCE 2008).

Des expositions prolongées au chlorure de vinyle peuvent provoquer des dysfonctionnements sexuels chez l'homme, des hypertensions et des œdèmes chez la femme enceinte, et probablement des avortements spontanés voire des malformations chez le nouveau-né (Ineris, 2010).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2006 : 0,5 ppm (1,3 mg.m⁻³) / 1-14j**

La VTR est établie à partir des études de John *et al.*, (1977 et 1981) qui ont exposé des souris CF-1 7h/j entre le 6^{ème} et le 15^{ème} jour de gestation. Un NOAEL de 50 ppm (128 mg.m⁻³) a été déterminé pour des **effets sur la toxicité maternelle et le développement du fœtus**. Un NOAEL ajusté sur le temps d'exposition a été calculé (15 ppm soit 38,4 mg.m⁻³) auquel un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué (3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **OEHHA, 2008 : 180 mg.m⁻³ / 1h**

La VTR est établie à partir d'une étude sur des volontaires (Baretta *et al.*, 1969). 3 groupes d'hommes ont été exposés à des concentrations de 261 ppm pendant 7,5 heures, 471 ppm pendant 3,5h et 493 ppm pendant 7,5 h. Un NOAEL de 261 ppm (668 mg.m⁻³) a été déterminé pour des **maux de tête et une sécheresse des yeux et du nez**. Un NOAEL ajusté sur la durée d'exposition a été calculé (715 ppm soit 1830 mg.m⁻³) auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité intra-espèce.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR sur 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2006 : 0,03 ppm (76,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$) / 15-365j**

La VTR est établie à partir de l'étude de Thornton *et al.* (2002) qui a porté sur des groupes de 30 rats Sprague-Dawley exposés à 0, 10, 100 ou 1100 ppm de chlorure de vinyle, 6h/jour, pendant 13 semaines. Une BMD₁₀ de 5 ppm (12,8 mg.m^{-3}) a été déterminée pour des **effets hépatiques** à laquelle il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 2000 : 0,1 mg.m^{-3}**

La VTR est établie à partir de l'étude de Til *et al.*, (1983, 1991) qui a porté sur l'exposition de rats Wistar (50 à 100 animaux par groupe) exposés à du chlorure de vinyle (0, 0,014, 0,13 ou 1,3 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) incorporé dans la nourriture mise à disposition pendant 4h/jour. Des **effets sur le foie** ont été observés pour un NOAEL de 0,13 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Un model PBPK a permis de déterminer un NOAEL équivalent humain pour la voie inhalation de 2,5 mg.m^{-3} auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude 30 (10 pour la variabilité intra-espèce et 3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme).

- **RIVM, 2001 : 56 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

La VTR est établie à partir de l'étude animale de Bi *et al.*, (1985) qui a exposé des rats 6h/j, 6h/semaine pendant 12 mois à une concentration de 260 mg.m^{-3} . Un NOAEL de 5,6 mg.m^{-3} pour des **effets sur les testicules** a été déterminé auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité humaine et 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme).

- **Expertise Ineris, 2010 : 56 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (RIVM, 2001)**

L'Ineris a une confiance limitée en la VTR de l'EPA du fait de l'extrapolation voie à voie réalisée : une étude par ingestion est utilisée pour l'élaboration de la VTR inhalation. La VTR du RIVM est établie à partir d'une étude chronique par inhalation. Elle apparaît donc plus pertinente.

3.4.2. Effets cancérigènes

- **EPA, 2000 : 8,8 10^{-6} ($\mu\text{g.m}^{-3}$)⁻¹**

La VTR est établie pour des **tumeurs hépatocellulaires** (angiosarcomes, hépatocarcinomes, hémangiomes, nodules néoplasiques) sur la base de l'étude de Maltoni *et al.*, (1981, 1984) qui a porté sur l'exposition par inhalation de rats Sprague-Dawley. Cette VTR est pour la vie entière. Une autre VTR de 4,4. 10^{-6} ($\mu\text{g.m}^{-3}$)⁻¹ est également disponible pour la période de l'âge adulte.

- **RIVM, 2001 : 3,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur correspond à un excès de risque cancérigène de 10^{-4} pour une exposition vie entière par inhalation. Elle a été calculée à partir des études de Maltoni *et al.*, (1981, 1984), qui a estimé l'incidence de tumeurs hépatocellulaires (angiosarcomes, hépatocarcinomes, hémangiomes, nodules néoplasiques) chez des rats femelles exposées par inhalation durant 52 semaines au chlorure de vinyle.

- **OEHHA, 2009 : 7,8. 10^{-5} ($\mu\text{g.m}^{-3}$)⁻¹**

La VTR est basée sur l'étude de Drew *et al.*, (1983) qui a porté sur des rats, des souris et des hamsters, exposés à 50, 100 ou 200 ppm de chlorure de vinyle, 6h/j, 5j/semaine pendant 6, 12, 18 ou 24 mois. La VTR est établie pour un risque de **cancer pulmonaire**.

▪ **Anses, 2012 : $3,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$**

Pour la VTR associée à la voie respiratoire, l'étude de Hong et al. (1981) a été retenue comme étude clé par l'ANSES. Cette étude a été conduite chez des rats et des souris exposés à du chlorure de vinyle par inhalation pendant différentes durées (45 semaines maximum pour le rat et 28 semaines maximum pour la souris), suivies d'une période de surveillance post-exposition de 52 semaines. Chez le rat, cette étude montre une augmentation du taux d'incidence de certaines tumeurs (angiosarcomes hépatiques, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques en lien avec la dose d'exposition). Chez la souris cette étude montre une augmentation du taux d'incidence des angiosarcomes hépatiques, tumeurs hépatocellulaires et tumeurs bronchioalvéolaires en lien avec la dose d'exposition.

Il apparaît dans l'étude clé une relation dose-réponse significative entre l'**augmentation des angiosarcomes, et des carcinomes hépatocellulaires** et la concentration journalière d'exposition au chlorure de vinyle. Les données disponibles ont été modélisées avec le logiciel BMDS 2.1.1 de l'US EPA : élaboration d'une Benchmark Dose (BMD). Le choix du modèle a porté sur celui qui s'ajustait le mieux aux données expérimentales par la méthode de l'AIC (Akaike Information Criterion). Le modèle logistique a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% d'une dose correspondant à une augmentation de 10 % de la réponse (augmentation de l'incidence des des angiosarcomes, et des carcinomes hépatocellulaires) par rapport au groupe non exposé. Les BMD10% et BMD10%L95% ont été calculées, car le seuil de 10% est généralement retenu dans les études de cancérogénèse. La BMD10% est égale à 78,8 ppm, la BMD10%L95% à 33 ppm.

Un facteur de conversion de 2,6 a été pris en compte pour passer d'une concentration en ppmV à une concentration en mg/m^3 . Un ajustement temporel a été réalisé qui consiste à déterminer une exposition continue des animaux, au chlorure de vinyle à partir de l'étude conduite 5j/semaine pendant 6h/j, et 6 sur 24 mois, ce qui correspond à l'application d'un facteur de pondération égal à $(6/24) \cdot (5/7) \cdot (6/24)$. De même que précédemment, la dose externe d'exposition chez l'animal est convertie en une dose interne à l'aide d'un modèle PBPK développé par l'US EPA. La dose d'exposition externe chez l'Homme requise pour produire une quantité équivalente de métabolites au niveau du foie est alors calculée. Ainsi, pour une dose critique calculée ($\text{BMD10\%L95\%} = 33 \text{ ppm}$), la dose interne associée serait de 28 mg/L . Chez l'Homme, une exposition journalière à une concentration de chlorure de vinyle de 10 ppm, soit 26 mg/m^3 entraînerait une quantité de métabolites formés au niveau hépatique proche de 28 mg/L .

La pente ou l'excès de risque unitaire se calcule suivant la formule : $\text{Pente} = \text{BMR} / \text{BMD10\%L95\%HED}$. Pour un BMR de 10%, cela revient à un excès de risque unitaire de $0,1 / 26$ soit **$0,0038 (\text{mg}/\text{m}^3)^{-1}$** .

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

▪ **EPA, 2000 : $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$**

La VTR est établie à partir de l'étude de Til et al., (1983, 1991) qui a porté sur l'exposition de rats Wistar (50 à 100 animaux par groupe) exposés à du chlorure de vinyle (0, 0,014, 0,13 ou 1,3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$) incorporé dans la nourriture mis à disposition pendant 4h/jour. Des **effets sur le foie** ont été observés pour un NOAEL de 0,13 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$. Un modèle PBPK a permis de déterminer un NOAEL équivalent humain de 0,09 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ auquel a été appliqué un facteur d'incertitude 30 (10 pour la variabilité intra-espèce et 3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme).

▪ **RIVM, 2001 : $1,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$**

La VTR est également basée sur l'étude de Til et al., (1983). Un NOAEL de 0,13 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ a été déterminé pour des **effets sur le foie** auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme).

▪ **ATSDR, 2006 : $3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

La VTR est établie à partir de l'étude de Til *et al.*, (1983, 1991) qui a porté sur l'exposition de rats Wistar (50 à 100 animaux par groupe) exposés à du chlorure de vinyle (0, 0,018, 0,17 ou 1,7 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) incorporé dans la nourriture mise à disposition pendant 4h/jour pendant 149 semaines. Des **effets sur le foie** ont été observés pour un NOAEL de 0,17 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Un modèle PBPK a permis de déterminer un NOAEL équivalent humain de 0,09 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude 30 (10 pour la variabilité intra-espèce et 3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme).

▪ **Expertise Ineris, 2010 : $3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2006)**

La VTR du RIVM n'est pas retenue car les VTR de l'EPA et de l'ATSDR ont des modélisations complémentaires plus poussées. L'ATSDR et l'EPA se basent sur la même étude pour élaborer leur VTR. Les 2 organismes retiennent le même effet hépatique. La dose critique retenue est le NOAEL. Cependant, contrairement à l'EPA qui utilise la dose absorbée estimée et le modèle PBPK de Clewell, l'ATSDR se base sur une valeur correspondant à la dose moyenne ingérée. La VTR de l'ATSDR apparaît donc comme plus pertinente pour l'Ineris.

4.3.2. Effets cancérogènes

▪ **EPA, 2000 : $1,4 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

La VTR est établie pour **des cancers du foie** sur la base de l'étude de Feron *et al.*, (1981) qui a porté sur l'ingestion, dans la nourriture de rats Wistar, de chlorure de vinyle. Cette VTR est pour la vie entière. Une autre VTR de $7,2.10^{-1} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ est également disponible pour la période de l'âge adulte.

▪ **RIVM, 2001 : $0,6 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur correspond à un excès de risque cancérogène de 10^{-4} pour une exposition vie entière par voie orale pour des cancers du foie. Elle est issue d'études de cancérogénèse expérimentale chez le rat exposé par voie orale au chlorure de vinyle durant 140 ou 149 semaines (Feron *et al.*, 1981 ; Til *et al.*, 1991).

▪ **OEHHA, 2009 : $2,7 10^{-1} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

Les modalités d'obtention de cette VTR ne sont pas développées.

L'OEHHA a dérivé la VTR digestive sans seuil à partir de l'étude clé ayant servi à dériver la VTR respiratoire sans seuil. Pour cette étude, l'effet associé à la VTR respiratoire sans seuil est un effet local respiratoire (cancer pulmonaire). La VTR digestive sans seuil ne peut donc pas être retenue pour des calculs de risques.

▪ **Anses, 2012 : $6,25 10^{-4} (\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

Pour la VTR associée à la voie digestive l'étude de Feron *et al.* (1981) a été retenue comme étude clé par l'ANSES. Elle a été conduite chez des rats (Wistar) a consisté en l'administration de chlorure de vinyle par voie orale (sous forme de poudre de PVC) en l'incorporant à la ration alimentaire pendant 135 semaines pour les rats mâles et 144 semaines pour les rats femelles. Aux doses d'exposition de 1,7 ; 5,0 et 14,1 mg/kg/j , des relations dose-réponse sont observées pour les tumeurs hépatiques : angiosarcomes, carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques, et angiosarcomes pulmonaires. Des lésions pré-néoplasiques sont observées aux plus faibles doses avec une incidence plus élevée : nodules néoplasiques et altération des foyers hépatocellulaires, expliquant la formation des tumeurs hépatocellulaires, les angiosarcomes dérivant quant à eux des cellules sinusoidales.

Il apparaît dans l'étude clé une relation dose réponse significative entre l'augmentation des angiosarcomes, des carcinomes hépatocellulaires et des nodules néoplasiques et la dose journalière d'exposition au chlorure de vinyle. Les données disponibles ont été modélisées avec le logiciel BMDS 2.1.1 de l'US EPA : élaboration d'une Benchmark Dose (BMD).

Le choix du modèle a porté sur celui qui s'ajustait le mieux aux données expérimentales par la méthode de l'AIC (Akaike Information Criterion) : Le modèle gamma a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% d'une dose correspondant à une augmentation de 10% de la réponse (**augmentation de l'incidence des angiosarcomes, des carcinomes hépatocellulaires et des nodules néoplasiques**) par rapport au groupe non exposé. Les BMD10% et BMD10%L95% ont été calculées, car le seuil de 10% est généralement retenu dans les études de cancérogénèse. La BMD10% est égale à 0,31 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, la BMD10%L95% à 0,26 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

La dose externe d'exposition chez l'animal est convertie en une dose interne à l'aide d'un modèle PBPK développé par l'US EPA. La dose d'exposition externe chez l'Homme requise pour produire une quantité équivalente de métabolites au niveau du foie est alors calculée. Ainsi pour une dose critique calculée (BMD10% L95% = 0,26 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), la dose interne associée serait de 5,9 mg/L . Chez l'Homme, une exposition journalière à une concentration de chlorure de vinyle de 0,16 mg/kg entraînerait une quantité de métabolites formés au niveau hépatique proche de 5,9 mg/L .

La pente ou l'excès de risque unitaire se calcule suivant la formule : $\text{Pente} = \text{BMR} / \text{BMD } 10\% \text{ L } 95\%$ Le BMR étant de 10%, cela conduit à un excès de risque unitaire de 0,1/0,16 soit 0,625 (mg/kg/j)⁻¹.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Chlorure de vinyle								
Choix des valeurs toxicologiques selon la note d'information de la DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence
Respiratoire	Aiguë	1,3 mg.m ⁻³	1-14j	A	Toxicité maternelle et fœtale	NOAEL = 128 mg.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2010 (ATSDR, 2006)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	76,8 µg.m ⁻³	15-365j	A	Effets hépatiques	BMD10 = 12,8 mg.m ⁻³	30	ATSDR, 2006
	Chronique – effets non cancérogènes	56 µg.m ⁻³	-	A	Effets sur les testicules	NOAEL = 5,6 mg.m ⁻³	100	Expertise Ineris 2010 (RIVM, 2001)
	Chronique – effets cancérogènes	3,8 10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Angiosarcomes hépatiques et tumeurs hépatocellulaires	-	-	Anses, 2012
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	3 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques	NOAEL = 0,17 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	30	Expertise Ineris, 2010 (ATSDR, 2006)
	Chronique – effets cancérogènes	6,25 10 ⁻⁴ (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	A	Tumeurs hépatiques	-	-	Anses, 2012

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 75 ppm (405 mg.m⁻³) (Inrs, 2008)

VLCT = 200 ppm (1080 mg.m⁻³) (Inrs, 2008)

7. Bibliographie

ANSES, 2012, Valeur toxicologique de référence pour le chlorure de vinyle - Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective, 110 p. (consulté en décembre 2013).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2006, Toxicological Profile for Vinyl chloride, www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp20.pdf (consulté en août 2012).

EPA (Environmental Protection Agency), 2012, Vinyl chloride (CASRN 79-01-6), Acute exposure guideline levels for selected airborne substance, 356 p. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13374 (consulté en août 2012).

EPA (Environmental Protection Agency), 2000, Chlorure de vinyle (CASRN 75-01-4), <http://www.epa.gov/iris/subst/1001.htm> (consulté en août 2012).

Ineris (Institut national de l'environnement industriel et des risques), 2010, Chlorure de vinyle, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, INERIS DRC-10-109974-07053A Version N°03 mai 2010, 87 p.

Inrs (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2011, Chlorure de Vinyl, Fiche toxicologique N°184, 9 p.

Inrs (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en août 2012).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=304 (consulté en août 2012).

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>.

Chrome (N° CAS 7440-47-3) et ses composés– REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le chrome est un métal gris, dur, retrouvé sous la dénomination de « métaux lourds ». Il se présente sous forme d'un solide cristallisé qui n'existe pas à l'état natif.

Le minéral renfermant le plus de chrome est la chromite (FeCr_2O_4) (Ineris, 2005).

I.2. Utilisation

Le chrome entre dans la composition d'aciers inoxydables (pour l'industrie automobile et aéronautique), d'aciers spéciaux et d'alliages (avec le cuivre en électricité). Il améliore la dureté des matériaux et leur résistance à la corrosion (Santé Canada, 1994).

I.3. Sources d'exposition

Le chrome n'existe pas à l'état natif. Les principales sources d'émissions de chrome dans l'atmosphère sont l'industrie chimique, la combustion de gaz naturel, d'huile et de charbon. Il peut y être ajouté les routes, les émissions de cimenteries et les industries utilisant du chrome (Ineris, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'environnement, le chrome n'est pas à l'état élémentaire, mais sous le degré d'oxydation $-II$ à $+VI$.

Dans l'air, le chrome est sous forme de fines particules. Il n'est pas volatil. Près des sources de combustion et de traitement du chrome, on s'attend à trouver des oxydes de chrome (III) et près des usines de transformation et de production de chromate on s'attend à trouver du chrome VI (Santé Canada, 1994).

Dans l'eau, le chrome VI est fortement soluble et le chrome III faiblement soluble (Ineris, 2005).

Dans les sols, le chrome se trouve essentiellement sous la forme $+III$ et peu sous la forme $+VI$. Les formes chrome VI sont transformées en chrome III dans les sols et les sédiments. Le chrome III s'adsorbe plus que le chrome VI (Ineris, 2005).

Dans les végétaux, le chrome est retenu dans les racines et peu transféré dans les parties supérieures des plantes (ATSDR, 1994).

Concentrations environnementales en chrome			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone éloignée : 0-3 ng.m ⁻³	union européenne	OMS, 2000
	zone urbaine : 4-70 ng.m ⁻³		
	zone industrielle : 5-200 ng.m ⁻³	base de données américaine (1964)	IPCS, 1988
	15 ng.m ⁻³		
	zone rurale < 10 ng.m ⁻³	États-Unis	ATSDR, 1994
	zone urbaine : 10 - 30 ng.m ⁻³		
	3-9 ng.m ⁻³	12 villes canadiennes de 1987 à 1990	Santé Canada, 1994
	< 1 ng.m ⁻³	zone non urbaine canadienne	
Eau	1 – 10 µg.L ⁻¹	eau de surface aux États-Unis	IPCS, 1988
	- rivières : <1-30 µg.L ⁻¹ (médiane : 10 µg.L ⁻¹)	États-Unis	ATSDR, 1994
	- lacs : < 5 µg.L ⁻¹		
	< 1 µg.L ⁻¹	eau de surface et de mer non contaminées	Santé Canada, 1994
Sol	1 - 2000 mg.kg ⁻¹ (moyenne : 37 mg.kg ⁻¹)	1319 sols américains non caractérisés	ATSDR, 1994
	53 mg.kg ⁻¹	863 sols américains	IPCS, 1988
	< 2-691 mg.kg ⁻¹ (médiane = 66,3 mg.kg ⁻¹)	815 échantillons de sols français	D. Baize (INRA), 2000
	10 – 100 mg.kg ⁻¹	notoirement non contaminés	
		173 sites canadiens	Santé Canada, 1994

1.5. Facteurs de conversion

Non applicable pour les particules et les vapeurs.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

L'absorption pulmonaire du chrome VI est supérieure à l'absorption du chrome III. L'absorption intestinale est faible (0,5 à 2 %) car le chrome VI est réduit en chrome III dans l'estomac. La pénétration cutanée des chromes VI et III est faible.

La majorité du chrome VI absorbé est réduit, donc la majorité du chrome présent dans l'organisme est sous le degré +III. Il est distribué dans tout l'organisme.

Le chrome est éliminé par excrétion urinaire (demi-vie urinaire du chrome VI = 15-41 heures). 10 % du chrome est éliminé par voie biliaire.

Le chrome est un métal essentiel au métabolisme humain (Ineris, 2005).

2.2. Toxicité aiguë

L'ingestion massive de sels de chrome entraîne une inflammation massive du tube digestif suivie d'une nécrose. L'ingestion de fortes doses de chrome VI entraîne vertiges, sensation de soif, douleurs abdominales, diarrhée hémorragique. La dose létale de trioxyde de chrome est estimée à 1 à 3 g et 50 à 70 mg.kg⁻¹ de poids corporel pour les chromates.

Des cas mortels ont également été rapportés par exposition cutanée à des dérivés du chrome VI (Ineris, 2005).

Les effets de l'intoxication aiguë au chrome par voie respiratoire ne sont pas renseignés.

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

L'exposition par inhalation aux composés du chrome III ou du chrome VI a pour cible le tractus respiratoire (épistaxis, rhinorrhée, irritation et démangeaisons nasales, atrophie de la muqueuse nasale, ulcérations et perforation du septum nasal, bronchite, pneumoconiose, diminution des fonctions pulmonaires et pneumonie).

L'exposition par voie orale aux composés solubles du chrome peut avoir un effet sensibilisant se traduisant par de l'asthme et des dermatites.

L'exposition cutanée amène à des dermites eczématiformes (éruptions localisées aux avant-bras) (Ineris, 2005).

2.3.2. Effets cancérigènes

De nombreuses études en milieu professionnel ont mis en évidence des excès de mortalité par cancer pulmonaire en lien avec une exposition au chrome VI (chromates, en particulier de calcium et de zinc) (Ineris, 2005).

Classements cancérigène du chrome et ses composés		
Composé	Classement	Organisme
composés du chrome VI	I	CIRC (1990)
	A	EPA (1998)
	I	Santé Canada (1994)
	2	Union Européenne (JOCE, 1996) ¹
	IB	Union européenne (JOCE, 2008) ²
trioxyde de chrome	I	Union Européenne (JOCE, 2004) ¹
	IA	Union européenne (JOCE, 2008) ²
composés du chrome III	3	CIRC (1990)
	D	EPA (1998)
	2	Union Européenne (JOCE, 2004) ¹
	IB	Union européenne (JOCE, 2008) ²

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne a classé le trioxyde de chrome comme mutagène de catégorie 1B. Les autres composés du chrome n'ont pas été classés comme mutagène (JOCE, 2008).

Le chrome VI est génotoxique dans la majorité des études rapportées. La génotoxicité est dépendante de la solubilité du chrome et de la biodisponibilité de la cible. Les études en milieu professionnel, bien que l'exposition puisse être concomitante avec une autre substance potentiellement génotoxique, ont montré que le chrome VI induit des dommages à l'ADN, des aberrations chromosomiques, une augmentation des échanges de chromatides sœurs.... Ces résultats sont supportés par les résultats des études *in vivo* chez l'animal et *in vitro* sur différents type de cellules (ATSDR, 2008).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le trioxyde de chrome comme reprotoxique de catégorie 2. Les autres composés du chrome n'ont pas été classés comme reprotoxique (JOCE 2008).

Les études disponibles ne permettent pas de conclure quant aux effets du chrome sur la reproduction ou le développement (Ineris, 2005).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Il n'a pas été recueilli de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été recueilli de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2012 : 5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome III particules insolubles)**

La VTR est établie à partir de l'étude de Derelanko *et al.* (1999) qui a porté sur des rats Wistars (15 par groupe) exposés à 0, 3, 10 et 30 mg.m^{-3} de chrome III, 6 heures/j, 5 jours / semaine pendant 13 semaines. Un LOAEL de 3 mg.m^{-3} de chrome III a été observé **pour une légère hyperplasie des cellules septales et une inflammation chroniques des poumons**. Un LOAEL équivalent humain de 0,43 mg.m^{-3} de chrome III a été calculé auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 90 (3 pour l'utilisation d'un NOAEL, 3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **ATSDR, 2012 : 0,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome III particules solubles)**

La VTR est établie à partir de l'étude de Derelanko *et al.* (1999) qui a porté sur des rats Wistars (15 par groupe) exposés à 0, 3, 10 et 30 mg.m^{-3} de chrome III, 6 heures/j, 5 jours / semaine pendant 13 semaines. Un LOAEL de 3 mg.m^{-3} de chrome III a été observé **pour des lésions nasales et du larynx**. Un LOAEL équivalent humain de 0,4 mg.m^{-3} de chrome III a été calculé auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour l'utilisation d'un NOAEL, 3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **ATSDR, 2012 : 5 $10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome VI poussières d'aérosol)**

La VTR est établie à partir de l'étude de Lindberg *et al.* (1983) qui a porté sur 85 hommes et 19 femmes exposés sur leur lieu de travail à de l'acide chromique. Ils ont été comparés à un groupe de référence de 119 hommes qui n'étaient pas exposés au chrome. Un LOAEL de 0,002 mg.m^{-3} de chrome VI a été observé **pour des effets sur les voies respiratoires supérieures**. Un LOAEL ajusté de 0,005 mg.m^{-3} de chrome VI a été calculé pour une exposition continue (sur 24 heures et sur 7 jours) auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

- **ATSDR, 2012 : 0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome VI particules)**

La VTR est établie à partir de l'étude de Glaser *et al.* (1990) qui a exposé des rats Wistars (30 par groupe) exposés à 0, 0,05, 0,1 0,2 et 0,4 mg.m^{-3} de chrome VI, 22 heures/j, 7 jours / semaine pendant 30 à 90 jours. Une BMC de 0,016 mg.m^{-3} de chrome VI a été observée **pour une altération des niveaux de lactate déshydrogénase dans le liquide bronchoalvéolaire**. Une BMC équivalent humain de 0,01 mg.m^{-3} de chrome VI a été calculée à laquelle a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Anses, 2015 :**

- **5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2012) - Chrome II, III et composés**
- **0.3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2012) - Chrome VI**

Dans son rapport relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs, l'Anses considère en 2015 que les VTR proposées en 2012 par l'ATSDR pour les forme de chrome II, III et VI sont les plus pertinentes pour une exposition subchronique.

- **Expertise Ineris, 2017 :**

- **0.1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2012) - Composés solubles de chrome III**
- **5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2012) - Composés insolubles de chrome III**
- **0.005 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2012) – Aérosols de chrome VI**
- **0.3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2012) – Particules de chrome VI**

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

▪ EPA, 1998: 8 ng.m⁻³ (chrome VI aérosols)

Cette VTR a été établie à partir d'une étude en milieu professionnel où des employés (n=100) étaient exposés à des vapeurs d'acide chromique et pour une exposition subchronique (Lindberg and Hedenstrierna., 1983). Cette valeur est basée sur un LOAEL de 2.10⁻³ mg.m⁻³, **pour des atrophies du septum nasal**, extrapolé à une exposition continue de 7,14.10⁻⁴ mg.m⁻³ selon le calcul suivant :

$$\text{LOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{LOAEL} \times (V_T/V_H) \times 5/7$$

Avec $\text{LOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{LOAEL}$ ajusté pour une exposition 24H/24

V_T = taux de ventilation chez le travailleur pendant 8 heures de travail = 10 m³/j

V_H = taux de ventilation pour une exposition continue de 24 heures = 20 m³/j

Cette valeur a été divisée par un facteur de sécurité de 90 (3 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique, 3 pour l'extrapolation d'un LOAEL à un NOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

▪ EPA, 1998: 0,1 µg.m⁻³ (chrome VI particules)

Cette VTR est établie à partir des études de Glaser *et al.*, 1990 et Malsch *et al.*, 1994, qui ont porté sur l'exposition de rats au chrome VI. Cette valeur est établie pour une Benchmark (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % correspondant à une variation relative de 10 % par rapport au groupe témoin) de 0,016 mg.m⁻³ pour la **présence de lactate déshydrogénase dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire**. Une BMD ajustée de 0,034 µg.m⁻³ pour tenir compte des différences pharmacocinétiques de dépôt de particules dans le tractus respiratoire entre l'espèce humaine et les espèces animales testées (rat) a été calculée auquel un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué (3 pour les différences pharmacocinétiques entre espèces, 10 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique et 10 pour des variabilités au sein de l'espèce humaine).

▪ RIVM, 2001: 60 µg.m⁻³ (chrome III)

Le RIVM propose en 2001 une Concentration Tolérable dans l'Air (TCA) de 6.10⁻² mg.m⁻³ pour une exposition au chrome III insoluble par inhalation (Baars *et al.*, 2001). Un NOAEC de 0,6 mg.m⁻³ a été rapporté pour une exposition par inhalation chez l'Homme. Des études utilisant des composés insolubles au chrome III ont abouti à des NOAEC d'environ 2 mg.m⁻³. Les effets associés ne sont pas reportés (RIVM, 2001). D'après ces valeurs, le RIVM propose une TCA de 60 µg.m⁻³. Un facteur d'incertitude de 10 est appliqué pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

▪ OEHHA, 2003: 0,2 µg.m⁻³ (composés solubles de chrome VI)

Cette valeur est issue d'une étude expérimentale au cours de laquelle des rats ont été exposés par inhalation durant 90 jours (22h/j, 7j/semaine) à 0, 54, 109, 204 ou 403 µg Cr (IV).m⁻³ sous forme d'un aérosol de dichromate (Glaser *et al.*, 1990). Un LOAEL de 50 µg.m⁻³ a été établi pour les **effets pulmonaires (hyperplasie bronchoalvéolaire)** et une concentration repère 0,5 % (BMC₀₅) a été calculée à 12,5 µg.m⁻³. Selon l'OEHHA une BMC équivaut à un NOAEL. Ajustée à une exposition continue, la BMC₀₅ est de 11,46 µg.m⁻³ (12,5×22 h/24). La concentration équivalente chez l'Homme est de 24,47 µg.m⁻³. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué à la BMC₀₅ ajustée (3 pour l'extrapolation des données à l'Homme, 10 pour tenir compte des variations de sensibilité au sein de l'espèce humaine et 3 pour l'extrapolation d'une durée subchronique à une durée chronique).

▪ OEHHA, 2003: 0,002 µg.m⁻³ (oxyde de chrome CrO₃)

Cette VTR a été établie à partir d'une étude en milieu professionnel où des employés (n=100 exposés) étaient exposés à des vapeurs d'acide chromique et pour une exposition subchronique (Lindberg and Hedenstrierna., 1983). Un LOAEL de 1,9 µg.m⁻³ a été établi pour **les effets sur le système respiratoire (ulcérations et perforations nasales, changements transitoires des fonctions pulmonaires)**. Un LOAEL ajusté pour une exposition continue de 0,68 µg.m⁻³ a été calculé auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL, 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine et 10 pour la faible durée d'exposition moyenne des travailleurs).

▪ OMS/IPCS, 2013: 0,005 µg.m⁻³ (trioxyde de chrome, CrO₃)

Cette VTR (concentration tolérable) a été établie à partir d'une étude en milieu professionnel où des employés (n=100 exposés) étaient exposés à des vapeurs d'acide chromique et pour une exposition subchronique (Lindberg and Hedenstrierna., 1983). Un LOAEC de 2 µg.m⁻³ a été établi pour **les effets sur le système respiratoire (irritations nasales)**. Un LOAEC ajusté pour une exposition continue de 0,5 µg.m⁻³ (2 x 8/24 x 5/7) a été calculé auquel a été

appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation d'un LOAEC à un NOAEC et 10 pour la variabilité interindividuel).

▪ **OMS/IPCS, 2013: 0,03 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (sels de chrome VI)**

Cette VTR est établie à partir de l'étude de Glaser *et al.*, 1990 qui a porté sur l'exposition de rats au chrome VI. Cette valeur est établie pour une Benchmarck (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % correspondant à une variation relative de 10 % par rapport au groupe témoin) de 16 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour la **présence de lactate déshydrogénase dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire**. Une BMD ajustée de 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour tenir compte des différences pharmacocinétiques de dépôt de particules dans le tractus respiratoire entre l'espèce humaine et les espèces animales testées (rat) a été calculée auquel un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué (3 pour les différences pharmacocinétiques entre espèces, 10 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique et 10 pour des variabilités au sein de l'espèce humaine).

▪ **ATSDR, 2012 : 5 10^{-3} $\mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome VI sous forme de poussières d'aérosol)**

La VTR est établie à partir de l'étude de Lindberg *et al.* (1983) qui a porté sur 85 hommes et 19 femmes exposés sur leur lieu de travail à de l'acide chromique. Ils ont été comparés à un groupe de référence de 119 hommes qui n'étaient pas exposés au chrome. Un LOAEL de 0,002 mg.m^{-3} de chrome VI a été observé pour des effets **sur les voies respiratoires supérieures**. Un LOAEL ajusté de 0,005 mg.m^{-3} de chrome VI a été calculé pour une exposition continue (sur 24 heures et sur 7 jours) auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **Expertise Ineris, 2017 :**

- **2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome III composés insolubles) (Ineris, 2017)**
- **8. 10^{-3} $\mu\text{g.m}^{-3}$ (composés du chrome VI aérosol) (EPA, 1998)**
- **3. 10^{-2} $\mu\text{g.m}^{-3}$ (composés du chrome VI particules) (OMS, 2013)**

Les différents choix de l'Ineris sont détaillés sur son site Internet (<https://substances.ineris.fr>).

Dans le cas particulier de la VTR associée aux composés solubles de chrome III, l'Ineris propose de retenir la VTR chronique de 2 $\mu\text{g Cr.m}^{-3}$. Seul le RIVM (2001) propose une valeur pour des expositions chroniques par inhalation aux sels insolubles de chrome (III). Les fondements de cette valeur manquent de transparence mais en l'absence d'autre valeur disponible pour une exposition chronique et dans la mesure où l'ATSDR en 2012 a établi une valeur de 5 $\mu\text{g Cr.m}^{-3}$ pour une exposition sub-chronique de bonne qualité, l'Ineris propose d'utiliser la valeur de l'ATSDR pour une exposition sub-chronique en lui appliquant un facteur supplémentaire de 3 pour l'extrapolation du sub-chronique au chronique soit 1,6 $\mu\text{g Cr.m}^{-3}$ arrondi à 2 $\mu\text{g Cr.m}^{-3}$.

3.4.2. Effets cancérogènes

▪ **Santé Canada, 1993: 4,6. $\mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome total); 0,66 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome VI)**

Santé Canada propose en 1993 une $\text{CT}_{0,05}$ de 4,6. 10^{-3} mg.m^{-3} pour une exposition au chrome total et une $\text{CT}_{0,05}$ de 6,6. 10^{-4} mg.m^{-3} pour une exposition au chrome VI par inhalation (Mancuso, 1975). Dans cette étude la mort par **cancer pulmonaire** est corrélée avec l'exposition aux dérivés solubles du chrome VI. A partir de la courbe dose réponse, la dose causant une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs a été estimée à 4,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour le chrome total. D'après une étude plus ancienne, on peut estimer les concentrations en chrome VI à 1/7 des concentrations totales en chrome. Ceci conduit à une $\text{CT}_{0,05}$ de 0,66 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (4,6 $\mu\text{g.m}^{-3}/7$) pour le chrome VI.

▪ **EPA, 1998: 1,2. 10^{-2} ($\mu\text{g.m}^{-3}$) $^{-1}$ (chrome VI)**

Cette valeur se base sur une étude de cohorte réalisée sur 332 salariés masculins employés entre 1931 à 1951 jusqu'en 1974 (Mancuso, 1975). L'exploitation des données jusqu'en 1993 a montré que sur les 283 employés décédés, 65 % sont décédés d'un **cancer pulmonaire** (23 % de l'ensemble des décès). Le taux de cancer pulmonaire a été relié à l'exposition au chrome total (Mancuso, 1997).

▪ **RIVM, 2001: 4,2. 10^{-2} ($\mu\text{g.m}^{-3}$) $^{-1}$ (chrome VI)**

Le RIVM a établi en 2001 un CR_{inhal} de 2,5. 10^{-6} mg.m^{-3} pour une exposition au chrome VI par inhalation pour un **cancer pulmonaire** (Baars *et al.*, 2001). Cette valeur correspond à un excès de risque cancérogène de 1. 10^{-4} . Elle a été établie à partir d'un risque "vie entière" de 4. 10^{-2} pour une exposition à 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$, calculé d'après des études réalisées chez des travailleurs (Sloff *et al.*, 1990, OMS, 1994).

▪ **OEHHA, 2011: 1,5. 10^{-1} ($\mu\text{g.m}^{-3}$) $^{-1}$ (chrome VI)**

L'OEHHA propose un ERU de $1,5 \cdot 10^{-1}$ pour une exposition de $1 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ au chrome hexavalent par inhalation. Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Mancuso, (1975), sur 332 travailleurs d'une usine embauchés entre 1931 et 1937. Une association entre le nombre de décès par **cancer du poumon** et l'exposition au chrome a été mise en évidence.

▪ **OMS/IPCS, 2013 (chrome VI) :**

A partir de l'étude de Gibb et al, (2000) qui a porté sur des travailleurs exposés à du trioxyde de chrome, et en utilisant un modèle de régression linéaire de Poisson, en ajustant sur la durée d'exposition (pour passer d'une exposition professionnelle à une exposition environnementale), il est retrouvé 2 excès de risque pour le **cancer du poumon**

- $4 \cdot 10^{-2}$ pour une exposition continue (24h/j, 365j/an et entre la naissance et les 70 ans)
- $6 \cdot 10^{-3}$ pour une exposition au travail (8h/j, 5j/sem, 52 sem/an pendant 45 ans à partir de l'âge de 20 ans)

▪ **Expertise Anses, 2015 : $6 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ (IPCS, 2013) - Chrome VI & travailleurs**

Dans son rapport relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs, l'Anses considère en 2015 que la VTR proposée en 2013 par l'IPCS pour les travailleurs est la plus pertinente pour ce type d'effet. Ce choix ne semble pas compatible avec le scénario d'exposition le plus fréquent pris en compte dans le cadre des ERS qui considère la population générale.

▪ **Expertise Ineris, 2017 : $4 \cdot 10^{-2} \mu\text{g Cr} \cdot \text{m}^{-3}$ (IPCS 2013) – Chrome VI & population générale**

Les différents choix de l'Ineris sont détaillés sur son site Internet (<https://substances.ineris.fr>).

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

▪ **ATSDR, 2012 : $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (chrome VI)**

La VTR est établie à partir de l'étude du NTP (2008) qui a exposé de jeunes rats mâles F344/N (50 par groupes) à des concentrations de 0, 14,3, 57,3, 172 et 516 mg de dichromate de sodium dihydraté/L dans de l'eau de boisson. Une BMC de $0,52 \text{ mg}(\text{CrVI}) \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour une **anémie hypochronique** a été observée à laquelle a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **Expertise Ineris, 2017 : $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (chrome VI) (ATSDR, 2012)**

Les différents choix de l'Ineris sont détaillés sur son site Internet (<https://substances.ineris.fr>).

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

▪ **EPA, 1998 : $1500 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (chrome III insoluble)**

Cette VTR a été établie pour une exposition chronique par voie orale aux sels insolubles de Cr (III) (oxydes de chrome et sulfate de chrome) à partir d'une étude expérimentale chez le rat (Ivankovic *et al.*, 1975). Il a été établi un NOAEL de $1,8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ pour l'oxyde chromique ce qui correspond à un NOAEL de $1,46 \cdot 10^3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour le chrome III. Il a été appliqué un facteur de sécurité de 1000 (10 pour l'extrapolation de données expérimentale à l'Homme, 10 pour tenir compte de la différence de sensibilité au sein de l'espèce humaine et 10 pour le manque de données en particulier chez les non rongeurs et sur la reproduction). L'étude sur laquelle s'appuie ce NOAEL (Ivankovic *et al.*, 1975) est réalisée chez des rats chez lesquels il n'a été **observé aucun effet** quelle que soit la dose appliquée aux rats dans l'expérimentation. Il est donc appliqué un facteur supplémentaire de 10 pour rendre compte du manque de données expérimentales disponibles.

▪ **EPA, 1998 : $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (sels solubles chrome VI)**

Cette valeur est basée sur un NOAEL de $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ chez le rat (**aucun effet observé**), ajusté d'un facteur de sécurité de 900 (10 pour tenir compte des variabilités inter espèces, 10 pour tenir compte des différences de

sensibilité au sein de l'espèce humaine et 3 pour compenser les extrapolations de durée de l'exposition. (MacKenzie *et al.*, 1958). Il est encore ajouté un facteur modificateur de 3 pour tenir compte des incertitudes soulevées par l'étude de Zhang et Li (1987) concernant les effets gastro-intestinaux consécutifs à l'exposition par l'eau de boisson dans une population résidentielle en Chine.

▪ **RIVM, 2001: 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome VI) / provisoire**

Le RIVM a établi en 2001 une TDI provisoire (Tolerable Daily Intake) de $5.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au chrome VI par voie orale (Baars *et al.*, 2001). L'étude sur laquelle s'appuie cette valeur est réalisée chez des rats exposés au chrome VI (MacKenzie *et al.*, 1958). Un NOAEL de $2,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été défini pour le chrome VI. Un facteur d'incertitude de 500 est appliqué à ce NOAEL ajusté (10 pour l'extrapolation des données expérimentales à l'Homme, 10 pour la différence de sensibilité au sein de l'espèce humaine et 5 pour tenir compte de la faible durée d'exposition).

▪ **RIVM, 2001:**

- **5000 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome III insoluble)**
- **5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome III soluble)**

Le RIVM a fixé aussi en 2001 une autre TDI de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par ingestion au chrome III insoluble et une TDI de $5.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au chrome III soluble par voie orale. (Baars *et al.*, 2001). **Aucun effet critique** n'a été rapporté. Un NOAEL de $2040 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été établi chez le rat après exposition à l'oxyde de chrome III (insoluble), un NOAEL de $3,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ après exposition au chlorure de chrome III (peu soluble) et un NOAEL de $0,46 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ après exposition à l'acétate de chrome III (très soluble). La toxicité des composés de chrome dépend de leur solubilité dans l'eau, elle est environ 1000 fois plus faible pour les composés insolubles du chrome III, une TDI de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a donc été calculée pour les composés insolubles du chrome III (incluant le chrome métallique). Le NOAEL de $0,46 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a servi à calculer une TDI pour les composés solubles du chrome III. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué à ces NOAEL (10 pour l'extrapolation des données expérimentales à l'Homme et 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine). Le RIVM fait référence à la monographie de l'ATSDR de 1998 qui a depuis été mise à jour (2008).

▪ **OEHHA, 2003: 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome VI soluble)**

L'OEHHA a établi en 2003 un REL de $2.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition au chrome VI soluble (sauf CrO_3) par voie orale. Cette valeur est issue de la même étude que celle utilisée par l'US-EPA pour calculer sa RfD (MacKenzie *et al.*, 1958). Des rats ont été exposés au chrome VI dans l'eau de boisson durant 1 an. **Aucun effet** n'a été noté quelle que soit la dose. Un NOAEL de $2,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été fixé. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données à l'Homme, 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine).

▪ **ATSDR, 2012: 0,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome VI)**

Cette valeur est basée sur une benchmark dose de $0,09 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ établi chez des souris B6C3F1 (50 souris par sexe et par groupe de dose) exposées pendant 2 ans à des concentrations de 0, 14,3, 57,3, 172 ou 516 mg de dichromate de sodium dihydraté par litre d'eau de boisson (NTP, 2008). L'effet mesuré est une **hyperplasie épithéliale du duodenum**. Il est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **Expertise Anses, 2012 : 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2008) – Chrome VI**

Dans son avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux dépassements de la limite de qualité du chrome dans les eaux destinées à la consommation humaine, l'Anses a reconnu en 2012 la VTR de l'ATSDR de 2008 comme étant la plus pertinente pour caractériser les risques associés à l'ingestion de chrome VI par l'Homme.

▪ **OMS/IPCS, 2013 : 0,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome VI)**

Cette valeur est basée sur une benchmark dose de $0,094 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ établi chez des souris B6C3F1 (50 souris par sexe et par groupe de dose) exposées pendant 2 ans à des concentrations de 0, 14,3, 57,3, 172 ou 516 mg de dichromate de sodium dihydraté par litre d'eau de boisson (NTP, 2008). L'effet mesuré est une **hyperplasie épithéliale du duodenum**. Il est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour la variabilité humaine). Cette étude est supportée par l'étude de Gibb *et al* (2000) sur des travailleurs.

▪ **EFSA, 2014 : 300 $\mu\text{g/kg/j}$ – Chrome III**

En 2014, le groupe CONTAM de l'EFSA a estimé une DJT de 0,3 mg/kg p.c./j à partir du NOAEL observé dans une étude de toxicité chronique par voie orale du NTP chez le rat :

Le groupe CONTAM a décidé d'utiliser les données des études de toxicité chronique du Programme national de toxicologie (NTP) sur le picolinate de chrome monohydraté pour obtenir une valeur indicative basée sur la santé (HBGV) pour la caractérisation des risques du Cr(III). Au cours de la période de deux ans du NTP chez le rat et la souris, aucun effet cancérogène ou autre effet indésirable n'a été observé. Le plus faible NOAEL dérivée de ces études s'élevait à 286 mg/kg p.c./j chez le rat, lequel a correspondu à la dose la plus élevée testée. A partir de ces données et d'informations de la littérature, le groupe CONTAM a établi une TDI de 300 µg Cr(III)/kg p.c. par jour, en appliquant un facteur d'incertitude de 100 pour tenir compte des différences entre les espèces et la variabilité humaine et un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 pour tenir compte de l'absence de données adéquates sur la toxicité pour la reproduction et le développement qui semble être l'effet le plus fréquemment indiqué dans la littérature pour cette substance.

▪ **Expertise Anses, 2016 : 300 µg/kg/j (EFSA, 2014) – Chrome III**

Dans le cadre de son étude relative à l'Alimentation Totale Infantile, l'Anses retient la VTR proposée par l'EFSA en 2014 pour caractériser les risques potentiels induits suite à l'ingestion de chrome III par la population.

▪ **Expertise Ineris, 2017 :**

- **5 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (chrome III composés solubles) (RIVM, 2001)**
- **1500 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (chrome III composés insolubles) (EPA, 1998)**
- **0.9 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (chrome VI) (ATSDR, 2012)**

Les différents choix de l'Ineris sont détaillés sur son site Internet (<https://substances.ineris.fr>).

4.3.2. Effets cancérigènes

▪ **OEHHA, 2011 : 0.5 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ (chrome VI)**

Des augmentations statistiquement significatives des **tumeurs (adénome ou carcinome) ont été observées dans la cavité buccale** des rats F344 mâles et femelles et dans l'intestin grêle des souris B6C3F1 mâles et femelles après l'administration de Cr VI dans l'eau potable (NTP, 2008). Les résultats chez les souris mâles ont été jugés comme étant la meilleure relation dose-réponse pour l'exposition orale au Cr VI et sont donc à la base du facteur de la VTR de 0,5 (mg/kg-jour)⁻¹.

▪ **Expertise Anses, 2012 : 0.5 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ (chrome VI - OEHHA, 2011)**

Dans son avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux dépassements de la limite de qualité du chrome dans les eaux destinées à la consommation humaine, l'Anses a reconnu en 2012 la VTR de l'OEHHA de 2011 comme étant la plus pertinente pour caractériser les risques associés à l'ingestion de chrome VI par l'Homme.

▪ **Expertise Ineris, 2017 : 0.5 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ (chrome VI - OEHHA, 2011)**

Les différents choix de l'Ineris sont détaillés sur son site Internet (<https://substances.ineris.fr>).

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

Chrome Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire chrome VI (particules)	0,3 µg.m ⁻³	14-365j	A	Effets respiratoires	BMC = 0,016 mg.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2017 (ATSDR, 2012)
	Intermédiaire chrome VI - aérosols	0.005 µg.m ⁻³	14-365j	H	Effets respiratoires	LOAEL = 0.002 mg.m ⁻³	100	Expertise Ineris, 2017 (ATSDR, 2012)
	Intermédiaire chrome III composés insolubles	5 µg.m ⁻³	14-365j	A	Effets respiratoires	LOAEL = 0.43 mg.m ⁻³	300	Expertise Ineris, 2017 (ATSDR, 2012)
	Intermédiaire chrome III composés solubles	0.1 µg.m ⁻³	14-365j	A	Effets respiratoires	LOAEL = 3.3 mg.m ⁻³	300	Expertise Ineris, 2017 (ATSDR, 2012)
	Chronique chrome VI aérosol	0.008 µg.m ⁻³	-	H	Effets respiratoires	LOAEL = 2 µg.m ⁻³	90	Expertise Ineris, 2017 (EPA, 1998)
	Chronique chrome VI – particules	0,03 µg.m ⁻³	-	A	Effets respiratoires	LOAEL = 16 µg.m ⁻³	300	Expertise Ineris, 2017 (OMS, 2013)
	Chronique chrome III – Composés insolubles	2 µg.m ⁻³	-	A	Effets respiratoires	LOAEL = 0.43 mg.m ⁻³	300	Expertise Ineris, 2017 (Ineris, 2017)
	Chronique chrome VI – effets cancérigènes	4 10 ⁻² (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Cancer pulmonaire	-	-	Expertise Ineris, 2017 (OMS, 2013)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire chrome VI	5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365j	A	Anémie hypochronique	BMC = 0,52 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Ineris, 2017 (ATSDR, 2012)
	Chronique chrome VI – effets non cancérigènes	0.9 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	hyperplasie épithéliale du duodenum	BMD= 0.09 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	ATSDR, 2012 (NTP, 2008)
	Chronique chrome III – effets non cancérigènes – Composés solubles	5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Aucun effet observé	NOAEL= 3,6 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Ineris, 2017 (RIVM, 2001)
	Chronique chrome III – effets non cancérigènes – Composés insolubles	1500 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Aucun effet observé	NOAEL= 1.8 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	Expertise Ineris, 2017 (EPA, 1998)
	Chronique chrome VI – effets cancérigènes	5 10 ⁻⁴ (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	A	Tumeurs dans la cavité buccale	-	-	Expertise Ineris, 2017 (OEHHHA, 2011)

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Composés du chrome VI, trioxyde de chrome (en chrome) : VME = 0,05 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Chrome métal : VME = 0,5 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Métal chrome, composés de chrome inorganique (II) et composés de chrome inorganiques insolubles (III) : VME = 2 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Anses, AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux dépassements de la limite de qualité du chrome dans les eaux destinées à la consommation humaine, 2012. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2011sa0127.pdf> (consulté en mai 2018)

Anses, Etude de l'Alimentation Totale Infantile - Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation, Tome 1 & 2, 2016. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2008, Toxicological Profile for Chromium, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7-c8.pdf>.

CIRC (Centre international de recherche sur le cancer), <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>

Denis Baise, INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), 2000, Teneurs totales en "métaux lourds" dans les sols français : Résultats généraux du programme ASPITET, Courrier de l'environnement n°39.

EPA (Environmental Protection Agency), 1998, Chrome VI (CASRN 18540-29-9), <http://www.epa.gov/iris/subst/0144.htm>.

EPA (Environmental Protection Agency), 1998, Chrome III, insoluble salts (CASRN 16065-83-1), <http://www.epa.gov/iris/subst/0028.htm>.

Santé Canada, 1994, Composés du chrome hexavalent, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 72 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2007, Point sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR) – juin 2007, N°DRC-07-86177-08805B, 43 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2005, Chrome et ses dérivés, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris –DRC-01-05590-00DF253.doc, Version N°2-4-février 05, 80 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1988, Environmental Health Criteria 61 Chromium, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc61.htm>.

JOCE, 1996, Commission directive 96/54/EC, 22ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2004, Commission directive 2004/73/EC, 29ATP, Council Directive 67/548/EEC.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999), http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=138

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf

OEHHA, Public health goals for chemicals in drinking water hexavalent chromium (Cr VI), July 2011. disponible sous <https://oehha.ca.gov/media/downloads/water/chemicals/phg/cr6phg072911.pdf> (consulté en mai 2018)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, 14 p.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2013, Concise International Chemical Assessment Document 78, inorganic chromium (VI) compound, http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad_78.pdf?ua=1

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

Cobalt (N° CAS 7440-48-4) – REV 06/2023

I. Généralités

I.1. Identification

Le cobalt se présente sous forme de poudre cristalline grise sans odeur. Le cobalt est un produit très stable, inoxydable jusqu'à 300°C. Il s'oxyde à partir de cette température en présence d'air sec ou humide (Inrs, 2000). Le cobalt a plusieurs valences, les principales étant les valences 2 et 3. Quelques exemples de composés minéraux du cobalt : chlorure de cobalt (CoCl_2), nitrate de cobalt ($\text{Co}(\text{NO}_3)_2$), oxyde de cobalt (CoO), sulfate de cobalt (CoSO_4), sulfure de cobalt (CoS) (Ineris, 2006).

I.2. Utilisation

Le cobalt et ses composés ont différentes applications industrielles. Ils sont utilisés dans la fabrication de nombreux alliages (dans l'aéronautique, l'électronique, pour les prothèses...) et de pigments dans l'industrie du verre et de la céramique, dans l'émaillage du fer et de l'acier, dans la galvanoplastie, dans la fabrication de siccatifs (substances ayant la propriété de faire sécher rapidement les couleurs, les peintures, etc.) et pigments dans l'industrie des peintures et vernis, dans les fertilisants agricoles et comme additifs alimentaires pour animaux (Inrs, 2000; Ineris, 2006).

I.3. Sources d'exposition

Les principales sources anthropiques sont les fumées des centrales thermiques et des incinérateurs, les échappements des véhicules à moteur thermique, les activités industrielles liées à l'extraction du minerai et aux processus d'élaboration du cobalt et de ses composés.

Le cobalt est présent naturellement dans les sols. La contamination des eaux et des sols résulte également du dépôt des particules atmosphériques provenant des diverses sources. Le lessivage des sols par les eaux de pluie est également responsable de la contamination des eaux résurgentes par le cobalt. (Ineris, 2006).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le cobalt n'est pas volatil, et est émis dans l'atmosphère uniquement sous forme particulaire (ATSDR, 2001). Ces particules seraient principalement constituées d'oxydes de cobalt.

Dans l'eau, chaude ou froide, le cobalt est insoluble (HSDB, 2002). Dans les rivières, lacs, estuaires ou eaux marines, le cobalt est adsorbé en grande quantité par les sédiments. L'adsorption ou la complexation avec des substances humiques est également possible, mais dépend de facteurs environnementaux comme le pH. Plus le pH est élevé et plus le cobalt est complexé, en particulier avec des carbonates, aux dépens du cobalt libre. L'adsorption du cobalt par les sédiments augmente elle aussi avec le pH. Un milieu acide favorise le cobalt sous forme libre (Ineris, 2006).

Dans les sols, le cobalt est fortement et rapidement adsorbé sur les oxydes de fer et de manganèse, ainsi que sur les argiles et la matière organique (Ineris, 2006). La distribution dans les sols est très dépendante de la formation d'oxydes de fer et de manganèse. En moyenne, près de 80 % du cobalt dans les sols serait associé à des oxydes de manganèse (Ineris, 2006).

Concentrations environnementales en cobalt			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	0,4 à 2 ng.m ⁻³	Estimées à partir des données ATSDR (2001)	Ineris, 2006
Eau	0,1 à 5 µg.L ⁻¹	Estimées à partir des données HSDB (2002)	Ineris, 2006
Sols	1 à 40 mg.kg ⁻¹	Estimées à partir des données HSDB (2002)	Ineris, 2006

I.5. Facteurs de conversion

Aucun facteur de conversion n'a été trouvé dans la littérature.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le cobalt en poudre est absorbé chez l'homme par inhalation ou ingestion. Les solutions de cobalt peuvent également pénétrer à travers la peau. La poudre métallique inhalée se dépose dans les voies respiratoires et est absorbée lentement. Par voie orale, le cobalt est stocké dans les régions proximales et distales du tube digestif et est libéré par desquamation de l'épithélium. Chez l'homme, quelque soit la voie d'exposition, le cobalt est éliminé rapidement. Une faible proportion est éliminée lentement avec une demi-vie de l'ordre de plusieurs années (Inrs, 2000; Ineris, 2006).

2.2. Toxicité aiguë

Concernant les intoxications aiguës par inhalation, les symptômes irritatif respiratoires sont classiques et font plus penser à de l'asthme, à une broncho-alvéolite ou à une fibrose pulmonaire débutante (toux sèche, dyspnée, éternuements, conjonctivite) (Inrs, 2000).

Concernant les intoxications par ingestion, un cas mortel d'ingestion de 30 mL d'une solution de chlorure de cobalt par un jeune homme de 19 ans a été rapporté. Le décès est survenu quelques heures après l'absorption en dépit des soins intensifs procurés. Le cas d'un enfant de 6 ans ayant absorbé accidentellement une boisson contenant 2,5 g de chlorure de cobalt a été rapportée. Cet enfant a présenté des nausées et vomissements. Il a développé une neutropénie transitoire mais a guéri sans séquelle. Du début au milieu des années 60, des cas mortels de cardiomyopathies ont été décrits chez de forts consommateurs de bière dont l'agent stabilisant de la mousse était du cobalt (pratique abandonnée depuis). Les décès surviennent pour une ingestion de 0,04 à 0,14 mg de cobalt/kg/jour pendant plusieurs jours (18 % de mortalité aiguë). Néanmoins, une autre étude montre qu'une administration par voie orale de 0,6 à 1 mg de cobalt.kg⁻¹.j⁻¹ à des patients, anémiés ou non, n'entraîne pas d'effet cardiaque. Des carences alimentaires en vitamines et protéines ainsi qu'une origine alcoolique des troubles cardiaques expliquent ces différences (Ineris, 2006).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Le système respiratoire est la principale cible lors d'une exposition par inhalation. Chez l'homme, une exposition de 6 heures à 0,038 mg.m⁻³ de cobalt entraîne une diminution de la ventilation pulmonaire par obstruction bronchique chronique (Ineris, 2006). Les intoxications publiées chez l'homme concerne majoritairement le milieu professionnel et les effets observés sont de natures divers et variés :

- Des rhinites, de l'asthme, des alvéolites et fibroses ont été observés à des niveaux de concentrations variant de 0,007 à 0,893 mg de cobalt / m³ pour des durées d'exposition de 2 à 17 ans;
- Des effets cardiaques ont été observés. Le cobalt est considéré comme un agent cardiomyopathogène faible par inhalation alors qu'il s'agit d'un effet toxique majeur par voie orale;
- Des effets sur la thyroïde;
- Des effets cutanés.

Par voie orale, l'exposition au cobalt entraîne des effets respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux, hématologiques, musculo-squelettiques, hépatiques, rénaux, oculaires, thyroïdiens et sur l'état général.

Enfin, le développement d'une dermatite est un effet classique d'une exposition cutanée au cobalt chez l'homme.

2.3.2. Effets cancérigènes

Plusieurs études ont observé l'effet cancérigène possible suite à une exposition par inhalation à un mélange de cobalt.

Chez l'homme, une augmentation des décès par cancer pulmonaire est observée chez des salariés français d'une usine électrochimique exposés à du cobalt au moins une année (4 cas dans le groupe des exposés contre un cas chez les contrôles).

Une étude rétrospective a porté sur des travailleurs suédois exposés à des concentrations de 2 µg.m⁻³ à 11 mg.m⁻³, sur une période de 10 à 20 ans d'exposition. Sept cas de cancers pulmonaires contre 2,5 attendus étaient enregistrés mais aucune information n'est disponible quant aux habitudes tabagiques de ces individus.

L'étude d'une cohorte de 5 777 hommes et 1 682 femmes exposés professionnellement à des concentrations variant de 40 à 169 µg.m⁻³ de cobalt et à du carbamate de tungstène montre une augmentation de la mortalité par cancer pulmonaire (SMR de 1,30).

Toutefois, l'interprétation des études épidémiologiques disponibles concernant l'impact cancérigène du cobalt par inhalation est difficile car il s'agit le plus souvent d'expositions multiples, notamment avec d'autres cancérigènes comme le nickel et l'arsenic (Ineris, 2006).

Une autre étude a porté sur 4288 hommes et 609 femmes travaillant dans une usine de production d'acier inoxydable et d'acier allié. Aucune augmentation de la mortalité par cancer du poumon n'a été mise en évidence parmi les travailleurs exposés et une étude cas témoin, sur la même population, n'a montré aucune corrélation entre la mortalité par cancer du poumon et l'exposition au cobalt (ATSDR, 2004).

Une étude rétrospective aux États-Unis n'a pas permis d'établir de corrélation entre des décès liés au cancer et la présence de 0,03 à 0,54 mg de cobalt.kg⁻¹.j⁻¹ dans l'eau de boisson (ATSDR, 2004; Ineris, 2006).

Classements cancérigènes du cobalt et de ses composés		
Composé	Classement	Organisme
Sulfate de cobalt	2	Union Européenne (JOCE, 2004) ¹
	1B	Union Européenne (JOCE, 2008) ²
Chlorure de cobalt	2	Union Européenne (JOCE, 2004) ¹
	1B	Union Européenne (JOCE, 2008) ²
Cobalt métal	2B	CIRC, 2003

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne a classé le cobalt et ses composés comme mutagène de catégorie 2 (substance pour laquelle il existe une forte présomption que l'exposition à l'homme puisse produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence)(JOCE, 2008).

Il n'existe pas d'étude sur les effets génotoxiques du cobalt chez l'homme et chez l'animal suite à une exposition par inhalation, voie orale ou voie cutanée (ATSDR, 2004).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le cobalt et ses composés comme reprotoxique de catégorie 1B (substance pour laquelle il existe une forte présomption que l'exposition à l'homme, produise ou augmente la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porte atteinte aux fonctions ou capacités reproductives)(JOCE, 2008). Aucune étude sur l'homme n'a porté sur les effets sur la reproduction d'une exposition par inhalation ou ingestion au cobalt.

Chez le rat exposé par inhalation pendant plus de 16 jours à du sulfate de cobalt, une atrophie testiculaire est décrite pour une concentration de 19 mg.m⁻³. Chez la souris, pour des expositions par inhalation pendant 13 semaines à du sulfate de cobalt, une diminution de la mobilité spermatique est observée pour une concentration de 1,14 mg.m⁻³ ainsi qu'une atrophie testiculaire et une augmentation de la longueur du cycle œstral pour une concentration de 11,4 mg.m⁻³ (ATSDR, 2004; Ineris, 2006).

La dégénérescence et l'atrophie testiculaires sont également décrites chez le rat pour des expositions à du chlorure de cobalt par voie orale dans l'eau de boisson pendant 2 à 3 mois pour des doses de 5,7 à 30,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Aucun effet tératogène n'a été observé chez l'animal. L'administration de 24,8 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de chlorure de cobalt pendant la gestation ne provoque aucune modification de la croissance fœtale ou du taux de survie chez le rat. Il en est de même chez la souris pour une dose de 81,7 mg.kg⁻¹.j⁻¹ administrée du 8ème au 12ème jour de gestation (ATSDR, 2004; Ineris, 2006).

Aucune étude sur l'homme ou l'animal n'a porté sur les effets sur le développement d'une exposition par inhalation au cobalt (ATSDR, 2004).

Pour la voie orale, aucun effet sur le développement du fœtus humain n'a été observé après traitement de la mère pendant le dernier trimestre de la grossesse avec du chlorure de cobalt (ATSDR, 2004).

L'exposition par voie orale de la rate à du chlorure de cobalt à des concentrations de 5,4 ou 21,8 mg.kg⁻¹.j⁻¹ du 14^{ème} jour de gestation au 21^{ème} jour de lactation induit un retard de croissance et une baisse de la survie des petits. A ces concentrations une toxicité maternelle est également mise en évidence qui pourrait être la cause des effets observés sur la descendance plutôt que des effets directs du cobalt sur les petits. Une autre étude sur des rats en gestation exposées à 0 à 38 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de sulfate de cobalt n'a montré aucun effet sur le taux de mortalité du fœtus, le poids

de la mère, la taille de la portée, et le poids fœtal. Seule une tendance a été mise en évidence entre l'augmentation des doses administrée et un retard de croissance du fœtus (ATSDR, 2004).

A l'opposé, deux autres études sur des rates en gestation exposées à $24,8 \text{ mg.kg}^{-1}\text{.j}^{-1}$ de chlorure de sulfate entre le 6^{ème} et 15^{ème} jours de gestation et sur des souris en gestation exposées à $81,7 \text{ mg.kg}^{-1}\text{.j}^{-1}$ de chlorure de sulfate entre le 8^{ème} et le 12^{ème} jours de gestation n'a montré aucun effet sur la croissance fœtale ou le taux de survie. Enfin une étude sur des lapines exposées à plus de $38 \text{ mg.kg}^{-1}\text{.j}^{-1}$ de cobalt a montré une mortalité maternelle presque totale et une complète perte des fœtus (ATSDR, 2004).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

▪ **ATSDR, 2004: $0,1 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur un groupe de 194 travailleurs de polissage du diamant, exposés à différents niveaux de cobalt (Nemery et al, 1992). Cette VTR est basée sur un NOAEL de $0,0053 \text{ mg.m}^{-3}$ pour des **effets sur la fonction respiratoire** (baisse des performances spirométriques). Le NOAEL a été ajusté pour prendre en compte une exposition continue (5 jours/semaine, 8 heures/jours), auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité humaine.

$$\text{MRL} = 0,0053 * (5/7) * (8/24) * (1/10) = 0,1 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$$

▪ **OMS, 2006: $0,1 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir de la même étude épidémiologique que celle utilisée par l'ATSDR (Nemery et al, 1992). Cette VTR est basée sur un NOAEL ajusté pour une exposition continue de la population générale de $0,0053 \text{ mg.m}^{-3}$ pour des **effets sur la fonction respiratoire**, auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité humaine.

$$\text{TI} = 0,0053 * (5/7) * (8/24) * (1/10) = 0,1 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$$

▪ **RIVM, 2001: $0,5 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude sur l'homme qui n'est pas citée dans le document de 2001. Cette VTR est basée sur un LOAEL de $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ pour des **effets sur la fonction respiratoire** auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour l'utilisation d'un NOAEL).

$$\text{TCA} = 0,05 / 100 = 0,5 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$$

3.4.2. Effets cancérigènes

▪ **OEHA, 2020: $7.7.10^{-3} (\text{ } \mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

L'excès de risque de cancer a été estimé pour le **cancer pulmonaire** et pour les formes de cobalt insolubles dans l'eau. Pour les formes de cobalt solubles dans l'eau, la VTR proposée est de $8.6.10^{-4} (\text{ } \mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR 2004: 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

La VTR est établie à partir de l'étude de Davis et Fields (1958). 6 hommes âgés de 20 à 47 ans ont ingéré quotidiennement une solution à 2% de chlorure de cobalt mélangée à de l'eau ou du lait, pendant 22 jours. Pour 5 des hommes, la dose de chlorure de cobalt ingérée était de 150 mg/j pendant toute la période d'exposition, le sixième homme a reçu 120 mg/j de chlorure de cobalt puis 150 mg/j. Un LOAEL de 150 mg/j de chlorure de cobalt a été identifié pour une **augmentation des érythrocytes** (soit un LOAEL de 1 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, pour un poids moyen de 70 kg). Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **RIVM, 2001: 1,4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude sur l'homme qui n'est pas citée dans le document de 2001. Cette VTR est basée sur un LOAEL de 0,04 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition subchronique et pour des **effets sur le muscle cardiaque** auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour l'utilisation d'un LOAEL). Le rôle de l'alcool n'étant pas à exclure dans les effets observés, le RIVM estime que le LOAEL pour la population générale doit être plus élevé et qu'un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité intra-espèce est suffisant.

$$\text{TDI} = 0,04 / 30 = 1,4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$$

- **Afssa, 2010 : 1.6 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

La toxicité du cobalt et de ses dérivés a fait l'objet de revues approfondies (ATSDR, 2004 ; RIVM, 2001, EFSA, 2009). Vu du faible nombre d'études disponibles par voie orale, l'Afssa conclut que la dose journalière tolérable pourrait se situer entre 1,6 et 8 $\mu\text{g/kg p.c./j}$, pour les effets toxiques à seuil. La VTR finalement retenue n'est pas précisée par l'Afssa dans son avis, toutefois, en retenant la valeur la plus faible de l'intervalle recommandé, elle serait de 1.6 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

- **Expertise Anses, 2016 : 1.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Afssa, 2010)**

Dans son rapport relatif à l'alimentation totale infantile (EATi), l'Anses considère comme pertinente la VTR contruite par l'Afssa en 2010. Le faible écart observé entre la VTR de l'Afssa (1.6 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) et celle rapportée dans la base de données de l'Anses (1.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) n'est pas précisé par l'Anses.

4.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour ce type d'effets dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Cobalt Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014							
Voie d'exposition	Durée de l'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,1 µg.m ⁻³	-	H	Effets sur la fonction respiratoire	10	ATSDR, 2004
	Chronique – effets cancérogènes	7.7.10 ⁻³ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Cancer pulmonaire	-	OEHHA, 2020
Digestif	Aiguë	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	0,1 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Augmentation des érythrocytes	100	ATSDR, 2004
	Chronique – effets non cancérogènes	1,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	np	Effet sur le muscle cardiaque	np	Expertise Anses, 2016 (Afssa, 2010)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Il n'existe pas de valeurs limites d'exposition professionnelles pour le cobalt.

7. Bibliographie

Afssa, Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'appui scientifique et technique sur la migration de cobalt de plats à gratin en porcelaine destinés à entrer en contact avec des aliments, 2010, 7 p. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/MCDA2010sa0095.pdf> (consulté en mai 2018)

Anses, Etude de l'Alimentation Totale Infantile - Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation, Tome 1 & 2. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2004, Toxicological Profile for Cobalt, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp33.pdf> (consulté en décembre 2014).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2006, Concise international chemical assessment document 69, Cobalt and inorganic cobalt compounds, <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad69%20.pdf> (consulté en décembre 2014)

INRS (Institut national de recherche et de sécurité), 2000, fiche toxicologique FT128, Cobalt et composés minéraux; [http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/0C80B80F306D5985C1256CE8005A2877/\\$FILE/ft128.pdf](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/inrs01_catalog_view_view/0C80B80F306D5985C1256CE8005A2877/$FILE/ft128.pdf) (consulté en décembre 2014)

INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques), 2006, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, Cobalt et ses dérivés, DRC-02-25590-02DF55.doc; <http://chimie.ineris.fr/fr/LesPDF/MetodExpChron/cobalt.pdf> (consulté en décembre 2014)

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

RIVM (national institute for public health and the environment), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006. Tableau 3.1 de l'annexe VI de CLP, 6e ATP (2014)

JOCE, 2004, Commission directive 2004/73/EC, 29st ATP, Council Directive 67/548/EEC.

Cuivre (N° CAS 7440-50-8) – REV 09/2015

I. Généralités

I.1. Identification

Le cuivre est malléable de couleur brun-rougeâtre. Il peut exister à l'état naturel sous forme métallique, mais le plus souvent, il se trouve à l'état oxydé (IPCS, 1998).

Les principaux composés du cuivre sont l'acétate de cuivre, le chlorure cuivreux, le chlorure cuivrique, l'hydroxyde de cuivre, l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le sulfate de cuivre (Ineris, 2005).

I.2. Utilisation

Le cuivre est utilisé pour ses propriétés de conductibilité électrique et thermique. Il est utilisé dans les alliages de bronze (avec l'étain), laiton (avec le zinc), constantan, monel (avec le nickel), maillechort (avec le nickel et le zinc), « dewarda » (avec l'aluminium et le zinc), en joaillerie avec l'or et l'argent. Il est employé dans la fabrication de matériels électriques (fils, enroulement de moteurs, dynamos, transformateurs), dans la plomberie, dans les équipements industriels, dans l'automobile et en chaudronnerie (Ineris, 2005).

Le cuivre et certains composés sont utilisés pour leurs propriétés antiseptiques.

I.3. Sources d'exposition

Le cuivre est ubiquitaire. Les sources naturelles d'émission sont les poussières du sol, les éruptions volcaniques, les décompositions de végétaux, les feux de forêt et les aérosols marins. Les sources anthropiques d'émission sont l'industrie du cuivre et des métaux, l'industrie du bois, l'incinération des ordures ménagères, la combustion de charbon, d'huile et d'essence et la synthèse d'engrais (phosphates) (Ineris, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

97 % du cuivre libéré dans l'environnement se retrouve au niveau des sols, 3 % dans les eaux et 0,04 % dans l'air (Ineris, 2005).

Dans l'air, le cuivre est rejeté sous forme particulière, d'oxyde, de sulfate ou de carbonate ou adsorbé à de la matière particulière (Ineris, 2005).

Dans l'eau, le cuivre est essentiellement sous forme particulière (40 à 90 %). Il se dépose, précipite ou s'adsorbe à la matière organique ou à d'autres composés métalliques. Il peut être légèrement soluble (Ineris, 2005).

Dans les sols, le cuivre est à l'état d'oxydation +I ou +II (sulfures, sulfates, carbonyles, oxydes) ou à l'état métallique. Il se fixe sur la matière organique et migre donc peu en profondeur. Son comportement dépend de nombreux facteurs (Ineris, 2005).

Dans les végétaux, l'absorption du cuivre est fonction du pH du sol. Le cuivre présent dans les parties racinaires n'est pas transféré dans les parties aériennes (Ineris, 2005).

Concentrations environnementales en cuivre			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	- zone rurale : 5-50 ng.m ⁻³	étude de 1979	IPCS, 1998
	- zone urbaine : 30-300 ng.m ⁻³		
	5-200 ng.m ⁻³	études internationales entre 1977 et 1983	ATSDR, 2004
Eau	- eau douce : 1-20 µg.L ⁻¹	zone non contaminée, étude de 1979	IPCS, 1998
	- eau de mer : 0,15 µg.L ⁻¹		
	- eau de surface : 0,5-1000 ppb (médiane : 10 ppb)		ATSDR, 2004
	- eau de mer : < 1-5 ppb		
Sol	- croûte terrestre : 50 ppm	croûte terrestre	ATSDR, 2004
	- sols : 2-250 ppm (médiane : 30 ppm)	étude de 1985, revue de la littérature	
	médiane : 30 mg.kg ⁻¹ (2-250 mg.kg ⁻¹)	étude de 1985	IPCS, 1998
	< 1-436,4 mg.kg ⁻¹ (médiane = 13,5 mg.kg ⁻¹)	1812 échantillons de sols français notoirement non contaminés	

1.5. Facteurs de conversion

Non disponible.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le cuivre est un oligoélément qui intervient comme élément structural et comme catalyseur des protéines. Il intervient dans la formation d'hémoglobine et de polynucléaires neutrophiles.

La principale voie d'exposition est la voie orale. La principale voie d'absorption est digestive (au niveau de l'estomac et du jejunum). L'absorption par voie pulmonaire n'est pas définie. La résorption du cuivre est de 20 à 60 %, le reste est excrété dans les fèces (72 %) via la bile. La répartition est large, mais plus importante au niveau du foie, des muscles et de la moelle osseuse (IPCS, 1998 ; Ineris, 2005).

Une sensibilité accrue à la toxicité du cuivre est rapportée chez les enfants de moins de 1 an (Ineris, 2005).

L'apport par voie orale est chez l'adulte :

- Par l'alimentation : de 0,9 à 2,2 mg.j⁻¹
- Par l'eau de boisson < 0,1 mg.j⁻¹ (IPCS, 1998)

L'apport des voies respiratoire et cutanée est considéré comme négligeable dans la population générale non soumise à des sources d'exposition supplémentaires au cuivre (IPCS, 1998).

2.2. Toxicité aiguë

Le cuivre est un oligoélément essentiel et les effets qui lui sont liés peuvent provenir d'une carence ou d'un excès (IPCS, 1998). Les sels de cuivre sont des agents irritants. Les principales formes toxiques sont les formes solubles, c'est à dire les sels de cuivre II (acétate, carbonate, chlorure, hydroxyde, nitrate, oxyde, oxychlorure et sulfate) (Ineris, 2005).

Par inhalation, une étude de 1968, rapporte des symptômes de « fièvre des fumées des métaux » (fièvre, céphalées, sécheresse buccale, sueurs froides et douleurs musculaires) pour des concentrations en cuivre de 75 à 120 µg.m⁻³ (Ineris, 2005).

Par voie orale, l'intoxication est rare, elle a été observée pour des doses de 35 à 200 mg.L⁻¹ dans de l'eau de boisson, provoquant vomissements, léthargie, anémie et hémolyse (Ineris, 2005).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

L'exposition par inhalation aux poussières de cuivre entraîne une irritation des voies aériennes supérieures et des troubles gastrointestinaux (anorexie, nausée, diarrhée).

L'exposition par voie orale via l'eau de boisson provoque des troubles gastro-intestinaux (Ineris, 2005).
Il n'a pas été recueilli d'effets de l'exposition cutanée.

2.3.2. Effets cancérigènes

Aucune certitude n'a pu être acquise concernant le rôle potentiellement cancérigène du cuivre chez l'Homme.
Aucune relation dose-effet n'a pu être établie (Ineris, 2005).

Classements cancérigènes du cuivre		
Composé	Classement	Organisme
8-hydroxyquinoléate de cuivre	3	CIRC (1987)
cuivre	D	EPA (1991)

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère mutagène du cuivre.
Aucune étude n'a porté sur la génotoxicité du cuivre ou ses composés après exposition par voie respiratoire, orale ou dermique. Les résultats des études *in vivo* montrent que le sulfate de cuivre, après exposition par voie orale, semble génotoxique. Les résultats des études *in vitro* sont inconsistants concernant le sulfate de cuivre et le chlorure cuivreux (ATSDR, 2004).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique du cuivre.
Il existe peu de donnée sur les effets du cuivre sur la reproduction et le développement (Ineris, 2005).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **OEHHA, 2008 : 100 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure**

Cette VTR a été établie à partir des résultats d'une étude en milieu professionnel (ACGIH, 1991 ; Gleason, 1968 ; Whitman, 1957, 1962). Les travailleurs ont été exposés par voie respiratoire pendant une durée qui n'est pas connue. L'effet critique retenu est la **fièvre des fumées des métaux**. Il a été fixé un NOAEL de 1 mg.m^{-3} . Un facteur d'incertitude de 10 y a été appliqué (variabilité humaine).

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été trouvé de VTR intermédiaire pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été trouvé de VTR intermédiaire pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **RIVM, 2001 : 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette VTR a été établie à partir d'un NOAEC de 0,6 mg.m^{-3} pour des **effets respiratoires et immunologiques** pour une exposition subaiguë à du chlorure de cuivre. Les lapins étaient exposés pendant 6 semaines, 5 jours par semaine, 6 heures par jour. Un NOAEC ajusté a été calculé pour prendre en compte une exposition continue ($0,09 \text{ mg.m}^{-3} = 0,6 \times 5/7 \times 6/24$) auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité interspèce et 10 pour la variabilité humaine). L'étude n'est pas référencée.

3.4.2. Effets sans seuil

Il n'a pas été trouvé de VTR pour des effets sans seuil pour cette voie et cette durée d'exposition.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2004 : 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / I-14j**

La VTR est établie à partir de l'étude de Pizarro *et al.*, 1999 qui a exposé 60 femmes à 4 niveaux de concentrations de cuivre *via* l'eau (0,006, 0,0272, 0,0731, et 0,124 $\text{mg Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) pendant 2 semaines avec 1 semaine sans exposition entre les 2 expositions. Un NOAEL de 0,0272 $\text{mg Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été observé pour des effets gastro-intestinaux auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité humaine.

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2004 : 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / I5-365j**

La VTR est établie à partir de l'étude d'Araya *et al.*, 2003 qui a exposé des groupes de 327 à 340 individus à des concentrations de cuivre *via* l'eau de boisson (0, 0,042, 0,091 et 0,17 $\text{mg Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) pendant 2 mois. Un NOAEL de 0,042 $\text{mg Cu.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été observé pour des effets gastro-intestinaux auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité humaine.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

- **OMS, 1982 : 0,5 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (provisoire)**

Cette valeur est une valeur provisoire établie par le JECFA (joint FAO/WHO expert committee on food additives). La description de cette valeur est succincte.

- **RIVM, 2001 : 140 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette VTR a été établie à partir d'un LOAEL de 4,2 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ établi chez des animaux. Il y a été appliqué un facteur d'incertitude de 30. Cette VTR a été établie pour une **diminution du poids corporel** chez la souris (espèce et nombre d'individus non précisés) après une exposition chronique au gluconate de cuivre (durée d'exposition non précisée). Cette VTR fait référence à l'ATSDR dans sa version de 1990 qui a depuis été révisée.

4.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR chronique pour des effets sans seuil dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

Cuivre Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	100 µg.m ⁻³	1h	H	Fièvre des fumées des métaux	NOAEL = 1 mg.m ⁻³	10	OEHHA, 2008
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	1 µg.m ⁻³	-	A	Effets respiratoires	NOAEC = 0,6 mg.m ⁻³	100	RIVM, 2001
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	0,01 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14j	H	Effets gastro-intestinaux	NOAEL _{ajusté} = 0,0272 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	3	ATSDR, 2004
	Intermédiaire	0,01 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365j	H	Effets gastro-intestinaux	NOAEL _{ajusté} = 0,042 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	3	ATSDR, 2004
	Chronique – effets non cancérogènes	140 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Diminution du poids corporel	LOAEL = 4,2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	30	RIVM, 2001
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Fumées de cuivre : VME = 0,2 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Poussières de cuivre : VME = 1 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

VLCT = 2 mg.m⁻³

7. Bibliographie

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2004, Toxicological Profile for Copper, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp132.html> (consulté en décembre 2014).

Denis Baise, INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), 2000, Teneurs totales en « métaux lourds » dans les sols français : Résultats généraux du programme ASPITET, Courrier de l'environnement n°39.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2005, Cuivre et ses dérivés, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris –DRC-02-25590-02DF54.doc, Version N°1-5 mars 05, 66 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2012, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 32 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1998, Environmental Health Criteria 200 Copper, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc200.htm> (consulté en décembre 2014).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=74 (consulté en décembre 2012).

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, 297 p.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006. Tableau 3.1 de l'annexe VI de CLP, 6e ATP (2014)

1,2-dibromoéthane (N° CAS 106-93-4) – REV 04/2019

I. Généralités

I.1. Identification

Le 1,2-dibromoéthane est un liquide incolore, d'odeur douce rappelant celle du trichlorométhane (chloroforme), détectable dès 10 ppm. Il est très peu soluble dans l'eau (environ 0,4 % en masse à 25 °C) mais soluble dans de nombreux solvants organiques (éthanol, oxyde de diéthyle, benzène, acétone...). (INRS, 2014).

I.2. Utilisation

Le 1,2-dibromoéthane est essentiellement utilisé comme intermédiaire ou catalyseur de synthèse organique (colorants, produits pharmaceutiques...). Il a été utilisé, et peut encore l'être dans certains pays, comme additif des essences au plomb. Le 1,2-dibromoéthane était également utilisé en tant que nématocide (substance visant à éradiquer les nématodes - types de vers) par fumigation des sols ; cette utilisation est interdite depuis les années 2000 dans l'Union européenne ainsi que dans de nombreux pays (son usage est fortement réglementé dans les pays qui l'autorisent encore) (INRS, 2014).

I.3. Sources d'exposition

L'exposition professionnelle au dibromure d'éthylène peut se produire par inhalation et par contact cutané avec ce composé sur les lieux de travail où le dibromure d'éthylène est produit ou utilisé. Les données de surveillance indiquent que la population générale peut être exposée au dibromure d'éthylène par inhalation de l'air ambiant et ingestion d'eau potable (HSBD, 2018).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

À température ordinaire, le 1,2-dibromoéthane est un produit relativement stable, sensible toutefois à l'action de la lumière qui le décompose lentement (coloration brune). La décomposition thermique de la substance conduit à la formation de composés toxiques (bromure d'hydrogène, monoxyde et dioxyde de carbone...).

Le 1,2-dibromoéthane peut réagir violemment avec les acides et les bases fortes, les oxydants forts, l'ammoniaque liquide ainsi qu'avec les métaux alcalins et alcalinoterreux, les métaux en poudre comme l'aluminium et le magnésium.

La substance peut également attaquer certaines matières plastiques (INRS, 2014).

En cas de rejet dans l'air, une pression de vapeur de 11,2 mm Hg à 25 °C indique que le 1,2-dibromoéthane existe uniquement sous forme de vapeur dans l'atmosphère ambiante. Le 1,2-dibromoéthane en phase vapeur sera dégradé dans l'atmosphère par réaction avec des radicaux hydroxyles photochimiquement produits ; la demi-vie de cette réaction dans l'air est estimée à 64 jours. Le 1,2-dibromoéthane n'absorbe pas à des longueurs d'onde >290 nm et, par conséquent, ne devrait pas être sensible à la photolyse directe par la lumière solaire.

S'il est rejeté dans le sol, le 1,2-dibromoéthane devrait avoir une mobilité élevée à très élevée selon des valeurs Koc allant de 14 à 160. La volatilisation à partir de la surface humide du sol devrait être un processus de devenir important d'après une constante de la loi de Henry de 6,5E-4 atm·m³/mole. Le 1,2-dibromoéthane devrait se volatiliser à partir des surfaces sèches du sol en fonction de sa pression de vapeur. On s'attend à ce que la biodégradation soit un processus important. La durée de vie de la biotransformation dans le sol peut être aussi courte que plusieurs jours dans les sols de surface et aussi longue que plusieurs mois dans les matériaux aquifères. Dans une étude de dépistage en laboratoire portant sur 100 sols, les demi-vies variaient de 1,5 à 18 semaines.

S'il est rejeté dans l'eau, le 1,2-dibromoéthane ne devrait pas s'adsorber aux solides en suspension et aux sédiments selon les valeurs Koc. Les taux de dégradation microbienne dans l'eau peuvent varier considérablement, les demi-vies observées allant d'environ une semaine à 350 jours. La volatilisation à partir de la surface de l'eau devrait être un processus important d'après la constante de la loi de Henry de ce composé. Les demi-vies de volatilisation estimées pour une rivière et un lac modèles sont de 5,9 heures et 6,0 jours, respectivement. Des FBC allant de <1 à 14,9 suggèrent que la bioconcentration dans les organismes aquatiques est faible. Le 1,2-dibromoéthane s'hydrolyse très lentement dans l'eau pure avec une demi-vie de 6,4 ans à 25°C. Cependant, l'hydrolyse catalysée par la présence

de diverses substances naturelles (comme l'ion sulfure d'hydrogène, demi-vie en 1-2 mois) peut avoir une certaine importance comme mécanisme de dégradation (HSBD, 2018).

1.5. Facteurs de conversion

$7.68 \text{ mg.m}^{-3} = 1 \text{ ppm}$ à 25°C (INRS, 2014)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Quelle que soit la voie d'exposition, le 1,2-dibromoéthane est facilement et rapidement absorbé. Il est ensuite principalement distribué dans le foie, les reins et l'estomac. Deux voies métaboliques ont été identifiées et aboutissent à la formation de métabolites réactifs, pouvant se lier aux protéines et à l'ADN. Le 1,2-dibromoéthane et ses métabolites sont majoritairement éliminés via les urines (INRS, 2014).

Le 1,2-dibromoéthane est irritant pour la peau et les muqueuses, la contamination cutanée pouvant entraîner des lésions retardées. L'exposition aiguë par voie respiratoire ou digestive peut provoquer une dépression du système nerveux central, une atteinte hépatique et rénale. Une exposition chronique serait associée à une augmentation de la fréquence d'asthme. Une diminution de la qualité du sperme est également observée chez des travailleurs exposés. Les données chez l'homme ne permettent pas de conclure quant à la cancérogénicité de cette substance.

2.2. Toxicité aiguë

En cas d'exposition par voie respiratoire, un effet narcotique (céphalées, somnolence), des signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), une irritation des voies respiratoires ou une atteinte pulmonaire retardée à type d'œdème pulmonaire sont décrits. Lors d'une intoxication massive (respiratoire et cutanée) suspectée au 1,2-dibromoéthane chez deux salariés, une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique réfractaire et une atteinte hépatique et rénale conduisant au décès sont observées (INRS, 2014).

2.3. Toxicité chronique

Dans une cohorte de 19 704 applicateurs américains de pesticides, une association est observée entre l'utilisation de 1,2-dibromoéthane comme fumigant (ainsi que de 11 autres pesticides parmi les 48 évalués) et asthme allergique [OR 2,07 ; IC 95 % (1,02 - 4,2)] avec une relation dose-réponse. Les auteurs estiment que l'usage de pesticides pourrait être un facteur de risque supplémentaire d'asthme chez les agriculteurs. Il n'est toutefois pas possible d'imputer au seul 1,2-dibromoéthane, la responsabilité de ces asthmes. (INRS, 2014).

2.3.1. Effets systémiques

Il n'y a pas d'étude rapportant les effets chroniques de l'exposition à l'acétaldéhyde chez l'Homme. Chez les animaux, l'exposition chronique par voie respiratoire induit une altération de l'épithélium respiratoire. Chez les animaux, l'exposition chronique par voie orale induit une synthèse de collagène au niveau du foie (INRS, 2014).

2.3.2. Effets cancérogènes

Le 1,2-dibromoéthane est classé par le CIRC dans le groupe 2A des substances probablement cancérogènes pour l'homme sur la base de preuves suffisantes chez l'animal et de preuves inadéquates de cancérogénicité chez l'homme. En Europe, la substance est classée IB selon la réglementation CLP. Selon l'EPA, cette substance est classée parmi celles probablement cancérogène pour l'homme.

2.3.3. Effets génotoxiques

Chez l'animal, le 1,2-dibromoéthane est mutagène in vitro et in vivo. Chez l'homme, deux études de la même équipe n'ont pas retrouvé d'effets cytogénétiques (échanges de chromatides sœurs et aberrations chromosomiques totales) chez des salariés exposés au 1,2-dibromoéthane (INRS, 2014).

L'Union Européenne n'a pas classé 1,2-dibromoéthane comme mutagène (JOCE, 1993 ; JOCE 2008).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le 1,2-dibromoéthane comme reprotoxique (JOCE, 1993 ; JOCE, 2008), bien que des effets aient été montrés chez l'animal et dans plusieurs études épidémiologiques chez les travailleurs : diminution de la vitesse des spermatozoïdes et du volume spermatique.

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Aucune VTR disponible dans la littérature pour cette modalité d'exposition.

3.2. VTR sur 8 heures

Aucune VTR disponible dans la littérature pour cette modalité d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

Aucune VTR disponible dans la littérature pour cette modalité d'exposition.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

▪ OEHHA, 2001 : 0.8 µg.m⁻³

L'effet critique associé à cette VTR est une diminution du nombre de spermatozoïdes/éjaculation, la diminution du pourcentage de spermatozoïdes viables et mobiles, l'augmentation du pH du sperme et l'augmentation de la proportion de spermatozoïdes présentant des anomalies morphologiques spécifiques chez les hommes.

L'étude primaire de Ratcliff (1987) a révélé des changements significatifs dans les indices de qualité du sperme des travailleurs de papaye exposés aux vapeurs d'1,2-dibromoéthane pendant une moyenne de près de 5 ans. Aucun autre effet sur la santé n'était apparent. On n'a pas déterminé de concentration d'1,2-dibromoéthane à laquelle aucune toxicité n'a été observée (NOAEL).

L'étude a porté sur 89 hommes au total (46 hommes exposés et 43 hommes non exposés). Les hommes exposés étaient à hauteur de 88 ppb en moyenne géométrique (avec des pics d'exposition jusqu'à 262 ppb). Un LOAEL a été estimé à 88 ppb pour une exposition de 8h/j, un débit respiratoire de 10m³/j pendant 5 ans. Ce LOAEL a été ajusté à 31 ppb pour considérer une exposition continue et un débit de 30 m³/j. Pour en déduire une VTR, un facteur d'incertitude de 300 a été considéré (10 pour l'usage d'un LOAEL et pas d'un NOAEL, 10 pour une exposition subchronique au lieu de chronique, 3 pour la variabilité intraspécifique). La VTR est donc estimée à 0.1 ppb ce qui correspond à 0.8 µg/m³.

▪ US-EPA, 2004 : 9 µg.m⁻³

L'effet critique associé à cette VTR est une inflammation nasale. Cette VTR est issue d'une étude NTP en 1982. Dans cette étude, 344 rats Fischer 344 mâles et femelles et des souris B6C3F1 (n = 50 par sexe, espèce et groupe d'exposition) ont été exposés à 0, 10 ou 40 ppm (0, 77 ou 307 mg/m³) de 1,2-dibromoéthane pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine.

L'étude sur les souris mâles n'a pas été jugée pertinente pour le calcul d'une CR en raison de la mortalité élevée dans les groupes témoins et les groupes exposés en raison de complications dues à des infections des voies urinaires non liées à l'exposition.

Les effets non cancérogènes observés dans le NTP (1982) sont la nécrose hépatique (rats mâles et femelles), la dégénérescence testiculaire (rats mâles), l'atrophie rétinienne (rats femelles), la dégénérescence corticosurrénale (rats femelles), l'hématopoïèse splénique (souris femelles), l'inflammation des fosses nasales (souris femelles).

La nécrose a été considérée comme un paramètre approprié pour quantifier les effets du 1,2-dibromoéthane sur les sujets non cancéreux. Comme l'étude du NTP a démontré un espacement adéquat des niveaux d'exposition avec des réponses croissantes aux niveaux d'exposition croissants, la toxicité par inhalation du 1,2-dibromoéthane a été évaluée au moyen d'une analyse de la dose repère (BMD). Pour calculer la RfC, les valeurs de la BMDL dérivées de l'étude du NTP (1982) ont été ajustées à des expositions continues équivalentes, converties en concentrations

humaines équivalentes (CEH), puis divisées par des facteurs d'incertitude. Pour les effets systémiques (hépatiques, testiculaires, rétiens, surrénaux et spléniques), la méthode RfC de l'EPA pour les gaz de catégorie 3 (U.S. EPA, 1994) a été utilisée pour convertir les BMDL en BMDL(HEC)s. La méthode RfC de l'EPA pour les gaz de catégorie 1 a été utilisée pour convertir la BMDL pour les effets nasaux en une BMDL(HEC). Les effets nasaux chez les souris femelles ont donné les concentrations les plus faibles de BMDL(HEC) de $2,8 \text{ mg/m}^3$. Cette BMDL(HEC) a ensuite été divisée par un facteur d'incertitude global de 300 pour obtenir la CR de $0,009 \text{ mg/m}^3$. Le facteur d'incertitude est composé de 3 sous-facteurs : 3 pour la variabilité interspécifique, 10 pour la variabilité intraspécifique de la sensibilité et 10 pour l'incertitude de la base de données.

- **Santé Canada, 2010, $9,3 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Le détail d'obtention de cette VTR n'a pas été retrouvé dans la littérature.

3.4.2. Effets cancérogènes

- **OEHA, 1985 : $7,1 \cdot 10^{-5} (\text{ } \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$**

Le CDHS (1985) a fondé son évaluation des risques sur les essais biologiques par inhalation chez les rats et les souris signalés par le NTP (1982).

CDHS (1985) a adapté les modèles de Weibull aux données de l'étude sur l'inhalation du NTP (NTP, 1982) qui décrit l'incidence des tumeurs au niveau de deux sites : les tumeurs au site du premier contact chimique (tumeurs nasales chez les rats mâles) et celles à un site distant (hémangiosarcomes chez les souris femelles).

Ces estimations correspondent à des pentes de $0,05 - 0,25 (\text{mg/kg-jour})^{-1}$ [$1,4 - 7 \times 10^{-5} (\text{ } \mu\text{g/m}^3)^{-1}$]. Les estimations particulières dépendaient du modèle utilisé, de la tumeur choisie (tumeurs nasales malignes chez le rat ou hémangiosarcomes chez la souris) et de l'utilisation ou non de la limite supérieure de confiance à 95 % ou de l'estimation du maximum de vraisemblance de la puissance. Les estimations de puissance dérivées du site distant (hémangiosarcomes) et du site local (tumeurs malignes du nez) ne différaient pas considérablement. Cette puissance a été obtenue à l'aide des données du NTP (1982) sur les tumeurs nasales chez le rat mâle (stade multiple de Weibull, limite supérieure de confiance à 95 %). Cette puissance correspond à un risque unitaire de $7,1 \times 10^{-5} (\text{ } \mu\text{g/m}^3)^{-1}$.

- **US-EPA, 2004 : $3,0 \cdot 10^{-4} - 6,0 \cdot 10^{-4} (\text{ } \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$**

Cet intervalle correspond aux tendances centrale et à la borne maximale de l'intervalle de confiance à 95% de la probabilité de développer un cancer de la cavité nasale (y compris adénome, adénocarcinome, adénome papillaire, carcinome épidermoïde et/ou papillome).

L'étude source du NTP (1982) s'est basée sur l'exposition de rats à du 1,2-dibromométhane par voie respiratoire. Afin d'exprimer la quantité totale de risque pouvant découler de la présence de plusieurs sites tumoraux, les facteurs de pente des trois sites tumoraux chez les rats mâles ont été additionnés à l'aide d'une méthode appropriée. C'est-à-dire qu'une limite supérieure du risque de cancer a été estimée en additionnant les estimations du risque de tendance centrale et en calculant une limite supérieure de confiance sur la somme, en utilisant une estimation de la variance regroupée des trois facteurs de pente. Le risque unitaire ne doit pas être utilisé avec des expositions supérieures à $0,023 \text{ mg/m}^3$.

- **Santé Canada, 2010 : $6,0 \cdot 10^{-4} (\text{ } \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$**

Le détail d'obtention de cette VTR n'a pas été retrouvé dans la littérature. Elle correspond à la borne supérieure de l'intervalle à 95% proposée par l'EPA.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

▪ **US-EPA, 2004 : 0.009 µg/kg/j**

Cette VTR est issue d'une étude animale du NCI (1978). 50 rats/sexe/groupe Osborne-Mendel ont reçu du 1,2-dibromoéthane dans de l'huile de maïs par intubation gastrique. Les doses initiales utilisées pour les rats mâles et femelles étaient de 40 et 80 mg/kg-jour. Cependant, une mortalité liée au traitement élevée (18/50 mâles et 20/50 femelles) a entraîné l'arrêt de l'intubation du groupe recevant la dose élevée après le traitement à la semaine 16. L'intubation de ce groupe a été suspendue pendant 13 semaines, puis reprise à la semaine 30, après quoi les rats survivants ont reçu la faible dose. Tous les rats mâles et femelles survivants des deux groupes posologiques ont été sacrifiés aux semaines 49 et 61, respectivement.

Les effets relevés sont les suivants : **une péliose hépatique¹, une atrophie testiculaire et une dégénérescence cortico-surrénalienne²**

Les relations doses-réponse peuvent être dérivées soit par l'élaboration d'une BMD, soit par la détermination d'un NOAEL ou d'un LOAEL. Les doses de référence chez les rats mâles et femelles de l'étude NCI (1978) étaient très semblables, mais une incidence et une gravité des effets plus élevées ont été observées chez les rats mâles à la faible dose. Un LOAEL de 27 mg/kg-jour a été estimé après ajustement du LOAEL pour une exposition continue (38 mg/kg-jour x 5/7). Ce NOAEL peut être considéré pour la peliose (réponse de 20 %), l'atrophie testiculaire (réponse de 29 %) et la dégénérescence corticosurrénalienne (réponse de 27 %).

Un facteur d'incertitude de 3000 a été appliqué au NOAEL estimé pour l'établissement de la VTR. Ce facteur d'incertitude considère la piètre qualité de l'étude principale, de l'absence d'études de grande qualité sur le développement et la reproduction par voie orale. L'EPA a proposé un facteur d'incertitude de 10 000 mais l'abaisse à 3000 en raison du maximum habituellement utilisé par convention.

4.3.2. Effets cancérigènes

▪ **US-EPA, 2004 : 1.0-2.0 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ (tendance centrale et borne supérieure à 95%)**

Cette VTR est déduite d'une étude effectuée sur des rats exposés à 2 groupes de doses : 38 et 41 mg/kg/j. Les effets inventoriés étaient des tumeurs du préestomac, des hémangio-sarcomes et des tumeurs des cellules folliculaires de la thyroïde. Ces effets ont été relevés chez les rats dans les 2 groupes de doses.

Les doses ont été converties en doses équivalentes chez l'humain sur la base du (poids corporel)^{3/4}. Afin d'exprimer la quantité totale de risque pouvant découler de la présence de plusieurs sites tumoraux, les facteurs de pente des trois sites tumoraux chez les rats mâles ont été additionnés à l'aide d'une méthode appropriée. Le facteur de pente (limite supérieure) résultant a été ajusté pour l'exposition quotidienne en multipliant par 7 jours/5 jours et pour l'exposition à vie en divisant par (49 semaines/104 semaines). Le facteur de pente ne doit pas être utilisé pour des expositions supérieures à 0,5 mg/kg-jour.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires³ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection

¹ engorgement du foie avec du sang dû à l'obstruction de la lumière du sinus ou à la destruction de la paroi épithéliale de la sinusoi

² Effet sur le système urinaire (reins)

³ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-air-intérieur-vgai>

approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHA ou l'EFSA est utilisée.

1,2-dibromoéthane							
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014							
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérigènes	9 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	A	lésions de l'épithélium respiratoire	300	US-EPA, 2004
	Chronique – effets cancérigènes	3.0 – 6.0 10^{-4} ($\mu\text{g.m}^{-3}$) ⁻¹	-	A	cancer de la cavité nasale	-	US-EPA, 2004
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérigènes	9 $\mu\text{g/kg/j}$	-	A	effets sur les systèmes hépatique, reproducteur et urinaire	3 000	US-EPA, 2004
	Chronique – effets cancérigènes	1.0 – 2.0 10^{-3} ($\mu\text{g/kg/j}$) ⁻¹	-	-	Tumeurs à plusieurs endroits (hémangio-sarcomes et tumeurs des cellules folliculaires de la thyroïde)	-	US-EPA, 2004

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Aucune VLE/VME recensée.

7. Bibliographie

EPA (Environmental Protection Agency), 2004, 1,2-Dibromoethane; CASRN 106-93-4, https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0361_summary.pdf#nameddest=rfc (consulté en avril 2019).

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2019, 1,2-dibromométhane, Portail substances. Disponible sous <https://substances.ineris.fr/fr/substance/51> (consulté en avril 2019)

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2014, 1,2-Dibromoéthane, Fiche toxicologique n°86, 9 p.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Appendix D.3 Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999), <https://oehha.ca.gov/media/downloads/cnr/appendixd3final.pdf> (consulté en avril 2019).

Santé Canada, 2010, http://publications.gc.ca/collections/collection_2012/sc-hc/H128-1-11-638-fra.pdf (consulté en avril 2019).

1,2-dichloroéthane (N° CAS 107-06-2) – REV 01/2015

I. Généralités

I.1. Identification

Le 1,2-dichloroéthane est un liquide incolore et dégage une odeur agréable sucrée (INRS, 1997 ; ATSDR, 2001).

I.2. Utilisation

Le 1,2-dichloroéthane est produit industriellement et est principalement utilisé comme intermédiaire dans la synthèse du chlorure de vinyle. Il est également employé dans la production de solvants chlorés, comme solvant pour les graisses, les huiles et le caoutchouc, dans le traitement par fumigation des grains de céréales, champignonnières et vergers et dans la fabrication de peinture, détachant, vernis, savon, etc (INERIS, 2006 ; INRS, 1997).

I.3. Sources d'exposition

La présence de 1,2-dichloroéthane dans l'environnement est uniquement anthropique et résulte de la production et de l'utilisation de cette substance (ATSDR, 2001).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le 1,2-dichloroéthane est très volatil, tant en produit pur qu'en solution aqueuse (INERIS, 2006). Il peut rester dans l'air plus de 5 mois (ATSDR, 2001).

Dans l'eau, le 1,2-dichloroéthane est très peu soluble. (INRS, 1997 ; ATSDR, 2001). Sa dégradation chimique est très lente et il est très résistant à l'hydrolyse (demi-vie de 72 ans à PH=7 et 25°C). Il est partiellement biodégradable dans les eaux de surface.

Dans les sols, le 1,2-dichloroéthane est très mobile, quel que soit le type de sol. Cependant, de faibles relargages de la substance vont s'évaporer, tandis que de plus forts relargages seront lixiviés vers la nappe (INERIS, 2006).

Dans les végétaux, il n'a pas été recueilli de donnée.

Concentrations environnementales en 1,2-dichloroéthane			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air ambiant	0,07 à 0,28 $\mu\text{g.m}^{-3}$	23 sites dans 12 villes du Canada	IPCS, 1995
	0,08 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Zone rurale en Grande-Bretagne	IPCS, 1995
	0,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Zone rurale aux Pays-Bas	IPCS, 1995
	110 $\mu\text{g.m}^{-3}$	USA, zone proche d'usine utilisant ou produisant la substance	IPCS, 1995
Eaux de boisson	Non détectable à 0,14 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Eau de boisson au Canada provenant de 85 sites différents	IPCS, 1995
Eaux de surface	Non détectable à 3,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Eau de surface au Japon	IPCS, 1995
	1 à 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Eau de surface aux USA	IPCS, 1995
Sol	< limite de détection	Sol zone urbaine résidentielle, Canada	IPCS, 1995
	11 mg.kg^{-1}	Sols près de maison aux Pays-Bas	IPCS, 1995
	< 5 mg.kg^{-1}	Sols près de garage aux Pays-Bas	
	30 mg.kg^{-1}	Sols près d'une décharge aux Pays-Bas	

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 4,05 mg.m⁻³ (OEHHA, 2000)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le 1,2-dichloroéthane est absorbé par la voie respiratoire, la voie cutanée et la voie digestive. Il est rapidement absorbé par voie respiratoire au niveau des poumons. Il semble également être absorbé rapidement par voie digestive, pouvant parfois entraîner la mort. L'absorption par voie cutanée, supposée efficace, n'a pas été validée chez l'homme. (INERIS, 2006).

2.2. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë par inhalation chez l'homme repose sur le cas mortel d'un homme qui a été exposé accidentellement pendant 30 min à des vapeurs de 1,2-dichloroéthane. La personne a présenté des troubles du système nerveux central, des troubles gastro-intestinaux, une cyanose, des douleurs épigastriques. Par voie orale, des cas de décès ont également été observés après l'ingestion de 1,2-dichloroéthane variant de 15 à 60 mL d'une solution contenant du 1,2-dichloroéthane. L'absorption était suivie de brûlures buccale, pharyngée, oesophagienne et gastrique. Les décès survenaient par arythmie cardiaque ou œdème pulmonaire. Il n'existe pas de donnée relative à la toxicité aiguë par voie cutanée (INERIS, 2006 ; INRS 1997).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Les études relatives à la toxicité chronique ou subchronique chez l'homme sont peu nombreuses et difficilement exploitables du fait du manque de précision concernant les durées d'expositions et les concentrations d'exposition. Une première étude en milieu professionnel montre l'apparition de nausée, vomissement, perte de poids, nervosité et fatigue. L'exposition a duré entre 2 et 5 mois mais le niveau d'exposition n'est pas connu et l'étude est très ancienne (1941). Une seconde étude en milieu professionnel a montré des signes de toxicité hépatique chez des travailleurs exposés majoritairement au 1,2-dichloroéthane pour des concentrations supérieures à 334 ppm (=1,4 g.m⁻³) (INERIS, 2006 ; INRS, 1997).

Concernant les études chez l'animal, l'inhalation de 1,2-dichloroéthane à des concentrations non létales, entraîne une toxicité sur le foie et le rein. Selon l'espèce animale, on observe un excès de mortalité observé à des concentrations élevées, pour des expositions allant de 9 à 25 semaines (INERIS, 2006).

La seule étude de toxicité chronique a été effectuée sur des rats exposés pendant 2 ans, 7 heures par jour, 5 jours par semaine à 50 ppm de 1,2-dichloroéthane. L'absence d'effet au niveau hépatique a permis de déterminer un NOAEL de 50 ppm. Aucun des autres organes analysés ne présentait de lésion histologique (INERIS, 2006).

Par voie orale, une augmentation pondérale du foie a été observée dans différentes études, avec une exposition au 1,2-dichloroéthane via l'alimentation ou l'eau de boisson pour des durées d'expositions subchroniques (13 semaines). Dans ces différentes études, aucune lésion du tissu hépatique n'a été observée. (INERIS, 2006). Concernant la toxicité rénale, une augmentation pondérale de rates et de souris mâles via une absorption d'eau de boisson, respectivement de 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est également observée, associée à des lésions histologiques modérées, pour une exposition de 13 semaines. Aux fortes concentrations (4210 mg.kg⁻¹.j⁻¹), des lésions sévères sont observées (dilatation rénale, protéinurie) et un LOAEL de 58 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est calculé pour une augmentation pondérale du rein chez le rat (INERIS, 2006).

2.3.2. Effets cancérogènes

Les études réalisées en milieu professionnel n'ont pas permis de mettre en évidence une augmentation du risque de cancer en lien avec une exposition par inhalation au 1,2-dichloroéthane (INERIS, 2006). Une étude a mis en évidence une association entre la présence de cette substance dans l'eau de boisson et un risque de cancer du colon et du rectum chez des hommes de plus de 55 ans. Cependant, d'autres substances devaient également être présentes dans l'eau de boisson (INERIS, 2006).

Le CIRC et l'US-EPA s'appuient sur une étude animale portant simultanément sur des souris et des rats (NCI, 1978). Les animaux ont été traités par gavage, pendant 78 semaines ; 5 jours par semaine, à 2 concentrations différentes. Respectivement de 47 ou 95 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats et 149 ou 299 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris femelles et 97 ou 195 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris mâles. Il a été observé une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes chez les

rats et les rates, des adénocarcinomes gastriques chez les rats et des adénocarcinomes des glandes mammaires chez les rates et souris femelles. De plus, une augmentation de l'incidence des adénomes alvéolaires et bronchiolaires était observée chez les souris mâles exposées à la plus forte dose et chez toutes les souris femelles (INERIS, 2006 ; INRS 1997). Cependant, ces résultats pourraient être dus à une impureté cancérigène présente dans le produit servant au test (INRS, 1997).

Pour le risque de cancer par inhalation, les données sont jugées inadéquates (INERIS, 2006).

Classement cancérigène du 1,2-dichloroéthane		
Composé	Classement	Organisme
1,2-dichloroéthane	2	Union européenne (JOCE, 1993) ¹ ;
	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ² ;
	2B	CIRC (1999)
	B2	EPA (1993)

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le 1,2-dichloroéthane comme mutagène (JOCE 2008).

Le 1,2-dichloroéthane est mutagène lors des essais sur les Salmonelles et la Drosophile. Les métabolites du 1,2-dichloroéthane forment des adduits à l'ADN après des essais *in vitro* et *in vivo* (EPA, 1991).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le 1,2-dichloroéthane comme reprotoxique (JOCE, 2008).

Une seule étude met en évidence un lien entre l'exposition au 1,2-dichloroéthane et une augmentation des naissances prématurées (Zhao *et al.*, 1989). Plusieurs autres études ont également mis en évidence une augmentation de l'incidence des malformations à la naissance et l'exposition au 1,2-dichloroéthane dans l'eau de boisson (Bove, 1996 ; Bove *et al.*, 1995 ; Croen *et al.*, 1997). Dans toutes ces études, quelle que soit la voie d'exposition, les résultats sont à prendre avec précaution du fait de la présence certaine d'autres contaminants (INERIS, 2006).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **OMS, 2000 : 0,7 mg.m⁻³ sur 24 h**

Les données d'expérimentation animale suggèrent un LOAEL de 700 mg.m⁻³. Un facteur de protection de 1000 est appliqué pour l'extrapolation des données animales à la population générale. Cependant, l'OMS précise que cette valeur ne peut pas être utilisée comme une valeur guide car elle est supérieure aux niveaux de concentrations ambiantes et ne s'applique donc pas aux problèmes sanitaires. Cette valeur guide peut être utilisée lors de pollutions accidentelles ou de pollutions intérieures spécifiques.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR sur 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **ATSDR, 2001 : 0,6 ppm (2,5 mg.m⁻³)**

Des rats ont été exposés pendant 2 ans, 5 jours par semaine, 7 heures par jour à des concentrations de 50 ppm de 1,2-dichloroéthane (Cheever *et al.*, 1990). Le MRL est dérivé d'un NOAEL de 50 ppm établi pour des **lésions histologiques au niveau du foie**, auquel un facteur d'incertitude de 90 a été appliqué (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour la fiabilité des données).

- **OEHHA, 2000 : 400 µg.m⁻³**

Le niveau d'exposition de référence (reference exposure level ou REL) est basé sur une étude portant sur des rats exposés pendant 18 mois, 7h par jour, 5 jours par semaine à des concentrations de 0, 5, 10, 50 et 150-200 ppm de 1,2-dichloroéthane (Spreafico *et al.*, 1990). Le REL est dérivé d'un NOAEL de 10 ppm (déterminé après 12 mois d'exposition) pour des **effets hépatiques**, soit un NOAEL équivalent humain de 3,2 ppm auquel un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué (3 pour la variabilité inter espèce et 10 pour la variabilité intra espèce).

3.4.2. Effets cancérigènes

- **US-EPA, 1991 : 2,6.10⁻⁵ (µg.m⁻³)⁻¹**

L'excès de risque unitaire par inhalation est dérivé de l'étude par voie orale du NCI (1978) pour une **augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes**. L'US-EPA considère qu'aux faibles concentrations de 47 et 95 mg.kg⁻¹.j⁻¹, la totalité du 1,2-dichloroéthane est absorbée et métabolisée par les rats.

Selon les recommandations de l'US-EPA, le risque unitaire ne devrait pas être utilisé si les concentrations dans l'air dépassent 400 µg.m⁻³.

- **OEHHA, 2005 : 2,1.10⁻⁵ (µg.m⁻³)⁻¹**

L'excès de risque unitaire par inhalation est dérivé de l'étude par voie orale du NCI (1978) pour une **augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes**, sur la base que l'homme respire 20 m³.j⁻¹ d'air, que son poids moyen est de 70 kg et que la totalité du 1,2-dichloroéthane est absorbée.

- **RIVM, 2000 : 48 µg.m⁻³ (équivalent à 2,1.10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹)**

Le Maximum Permissible Risk (MPR) par inhalation correspond à un excès de risque de 10⁻⁴. L'étude n'est pas précisément citée mais cette VTR semble élaborée à partir de l'étude du NCI (1978).

- **Anses, 2009 : 3,4.10⁻⁶ ((µg.m⁻³)⁻¹)**

L'agence propose une VTR sans seuil fondée sur des effets cancérogènes par inhalation. La VTR, de 3,4.10⁻⁶(µg.m⁻³)⁻¹, repose sur l'étude de cancérogénèse de Nagano *et al.* (2006). Dans le cadre de cette étude des rats F344 et des souris B6F1 (50 animaux par lot et par sexe) ont été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 104 semaines à 0, 10, 40 et 160 ppm pour les rats et à 0, 10, 30 et 90 ppm pour les souris. L'effet critique retenu est l'**augmentation des incidences des tumeurs des glandes mammaires**. Une BMD_{95L10} de 164,4 µg.m⁻³ est utilisée pour l'estimation de la pente de 3,4.10⁻³(mg.m⁻³)⁻¹ obtenue en considérant une BMR de 10% et en tenant compte d'un ajustement allométrique et temporel.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2001 : 0,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (15 à 365 jours)**

Des rats ont absorbé de l'eau de boisson contenant du 1,2-dichloroéthane, pendant 13 semaines (NTP, 1991). Le niveau de risque minimum (minimum risk level ou MRL) est dérivé d'un LOAEL de 58 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et établi pour une **augmentation du poids du rein** des rats. Un facteur d'incertitude de 300 est appliqué au LOAEL (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation inter espèce et 10 pour la variabilité humaine).

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

Il n'a pas été recueilli de VTR pour les effets à seuil par voie orale dans la littérature consultée.

4.3.2. Effets cancérigènes

- **US-EPA, 1991 : $9,1 \cdot 10^{-2} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

L'excès de risque unitaire par voie orale est établi à partir d'une étude sur des rats mâles type Osborne-Mendel, qui ont reçu par gavage 3 doses de 1,2-dichloroéthane (0, 47 et 95 mg.kg⁻¹.j⁻¹) pendant 78 semaines (NCI, 1978). Une augmentation de l'incidence des **hémangiosarcomes** est observée pour les 2 doses administrées.

Selon les recommandations de l'US-EPA, le risque unitaire ne devrait pas être utilisé si les concentrations dans l'eau dépassent 4.10⁻³ µg.L⁻¹.

- **Santé Canada, 1994 : $6,2 \cdot 10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

La dose toxique 0,05 (DT0,05) qui permet d'estimer le pouvoir cancérogène du 1,2-dichloroéthane est établi sur la base de l'étude du NCI (1978) et se fonde sur l'incidence accrue des **épithéliomes spinocellulaires de l'estomac, des hémangiosarcomes, des fibromes des tissus sous-cutanés et des adénocarcinomes et fibromes de la glande mammaire** chez des rats Osborne-Mendel exposés par gavage, ainsi que sur l'incidence accrue des **adénomes alvéolaires/bronchiolaires, des carcinomes hépatocellulaires, des adénocarcinomes de la glande mammaire et des polypes et sarcomes du stroma endométrial** chez des souris B6C3F1 exposées de manière analogue. Santé Canada a pris en compte le fait que les animaux ont été gavés pendant 78 semaines puis observés alors qu'une étude de cancérogénécité porte le plus souvent sur 104 semaines d'exposition avec sacrifice des animaux à la fin de ces 104 semaines. Cette dose toxique correspond à l'échelle basse de l'intervalle de dose toxique indiqué par Santé Canada. En effet, celle-ci est supposée varier entre 6,2 et 297 mg/kg⁻¹.j⁻¹.

- **RIVM, 2001 : $1,4 \cdot 10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (équivalent à $7,1 \cdot 10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$)**

Le niveau maximum de risque admissible (maximum permissible risk level ou MPR) par voie orale correspond à un excès de risque de 10⁻⁴. L'étude n'est pas précisément citée mais cette VTR semble élaborée à partir de l'étude du NCI (1978).

- **OEHHA, 2005 : $7,2 \cdot 10^{-2} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

La VTR orale proposée par l'OEHHA se base sur l'étude du NCI (1978) qui a porté sur le gavage de rats type Osborne-Mendel et de souris type B6C3F1. Les rats ont reçus pendant 78 semaines, 5 jours par semaine des concentrations de 1,2-dichloroéthane : 47 ou 95 mg.kg pour les rats mâles et femelles, 97 ou 195 mg.kg pour les souris mâles et 149 ou 299 mg.kg pour les souris femelles. La VTR se fonde sur l'incidence accrue des **des hémangiosarcomes**, chez l'espèce la plus sensible, le rat.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

1,2-dichloroéthane								
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	2500 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	A	Lésions au niveau du foie	NOAEL = 202,5 mg.m^{-3}	90	ATSDR, 2001
	Chronique – effets cancérogènes	3,4 10^{-6} ($\mu\text{g.m}^{-3}$) ⁻¹	-	A	Tumeurs des glandes mammaires	-	-	Anses, 2009
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	0,2 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	15-365j	A	Augmentation du poids des reins	LOAEL = 58 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	300	ATSDR, 2001
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	9,1 10^{-2} ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ⁻¹	-	A	Hémangiosarcomes	-	-	EPA, 1991

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 10 ppm (40 mg.m⁻³) (INRS, 2012)

7. Bibliographie

Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), Avis et rapport de l'Afsset relatif à : Elaboration de VTR cancérogènes par voie inhalée pour le tétrachlorure de carbone, le chloroforme et le 1,2-dichloroéthane, 87 pp.

<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/CHIM2007et0642Ra.pdf> (consulté en août 2013)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2001, Toxicological Profile for 1,2-Dichloroethane, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp38.html> (consulté en août 2013).

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2006, 1,2-dichloroéthane, INERIS–DRC-01-25590-01DR024.doc Version N°2-3-juillet 2006, 50 p, <http://chimie.ineris.fr/fr/lespdf/metodexpchron/dichloroethane.pdf> (consulté en août 2013).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2012, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 32 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 1997, 1,2-dichloroéthane, Fiche toxicologique N°54, 4 p, [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/FT%2054/\\$FILE/ft54.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/FT%2054/$FILE/ft54.pdf) (consulté en août 2012).

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1995, 1,2-dichlorethane, Environmental Health Criteria 176, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc176.htm> (consulté en août 2013).

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, 288p, http://www.euro.who.int/document/aiq/5_6dichloroethane.pdf (consulté en août 2013).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), 2000, Chronic toxicity summary, Ethylene dichloride, Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=226 (consulté en août 2012).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en août 2013).

EPA (Environmental Protection Agency), 1991, 1,2-dichloroethane, <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0149.htm> (consulté en août 2013).

Health Canada, 1994, 1,2-dichloroéthane, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 45 p, http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/1_2_dichloroethane/1_2_dichloroethane-fra.pdf (consulté en août 2013).

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf> (consulté en août 2013).

OMS (organisation mondiale de la santé), 2008, Guidelines for Drinking-water Quality Third Edition Incorporating The First and second addenda Volume I, Recommendations, 668 p, http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf (consulté en août 2013).

IARC (International agency for research on cancer), 2008, overall evaluations of carcinogenicity on humans, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthgr02b.php> (consulté en août 2013).

Dioxines, furanes et polychlorobiphényles de type dioxine (N°CAS -) – REV 03/2021

I. Généralités

I.1. Identification

Le terme de « dioxines » est un nom générique qui désigne deux grandes catégories de composés, les polychlorodibenzodioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF) qui appartiennent à la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés (HAPC). Les PCDD comptent 75 molécules différentes et les PCDF comptent 135 molécules différentes. Seules 17 molécules (7 PCDD et 10 PCDF), les plus toxiques et les plus présentes dans l'environnement et les organismes vivants sont généralement étudiées. Le composé le plus toxique est la 2,3,7,8-TCDD. Les autres composés qui ont des propriétés toxiques similaires à la 2,3,7,8-TCDD sont appelé « dioxin-like ».

Les polychlorobiphényles (PCB) comptent 209 molécules différentes, dont une partie a les mêmes affinités cellulaires que les dioxines, d'où leur appellation de PCB dioxin-like (PCB-DL). Seuls 12 PCB-DL, les plus toxiques et les plus présentes dans l'environnement et les organismes vivants sont généralement étudiés.

I.2. Utilisation

Les dioxines ne sont pas produites intentionnellement.

Les PCB sont des mélanges industriels fabriqués et utilisés en agriculture et dans l'industrie à partir des années 30 pour leurs propriétés isolantes (transformateurs électriques) et leur stabilité chimique et physique (huiles de coupe, encres, peinture). La production et l'utilisation des PCB sont interdites en France depuis 1987. Les mélanges de PCB ont le nom commercial d'Aroclor. On distingue plusieurs Aroclor en fonction du pourcentage pondéral de chlore qu'ils contiennent. Par exemple, l'Aroclor 1254 contient 54 % de chlore et est constitué à 95 % de tetra, penta et hexachlorobiphényles. Les 5 % restants sont des impuretés.

I.3. Sources d'exposition

Les dioxines sont produites au cours de processus thermiques, accidentels (incendies) ou intentionnels (incinération de déchets industriels, ménagers ou de jardin, combustion du bois) ou au cours de processus chimiques (traitement de la pâte à papier d'origine végétale, impuretés dans certains herbicides). Actuellement, les principales sources d'émission de dioxines sont l'incinération des déchets et la métallurgie.

Les PCB proviennent des molécules produites entre les années 1930 et 1987 (utilisation restreinte aux systèmes clos : transformateurs et condensateurs depuis 1970). C'est principalement par contamination de la nourriture (organismes aquatiques, produits carnés et laitiers) que la population générale est exposée aux PCB (OMS/IPCS, 1993).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Les dioxines et les PCB-DL ont une grande stabilité chimique et physique et une faible biodégradabilité.

Dans l'air, les dioxines et PCB-DL sont sous forme particulaire. Elles peuvent être transportées sur de longues distances avant de retomber à la surface des sols et des milieux aquatiques.

Dans l'eau, les dioxines pénètrent par dépôt atmosphérique, érosion des sols ou rejets aqueux des industries utilisant du chlore. Les dioxines et PCB-DL s'associent à des particules en suspension et sédimentent. Elles peuvent être remises en suspension par des phénomènes physiques (vent, vagues, courant) ou biologiques (mouvements de la faune aquatique). Les niveaux de concentration dans l'eau sont généralement très faibles car les dioxines sont lipophiles. Les dioxines et les PCB se concentrent dans la chaîne alimentaire aquatique.

Les PCB sont relativement insolubles. Leur solubilité décroît avec le nombre croissant d'atomes de chlore.

Dans les sols, les dioxines pénètrent peu après dépôt (95 % est retrouvé dans les 10^{1^{ers}} centimètres) du fait de leur forte affinité pour les colloïdes du sol. Les concentrations de dioxines dans les sols reflètent une contamination à long terme. La demi-vie dans les sols est de plus de 10 ans. Les dioxines présentes dans les sols sont peu transférées vers les autres compartiments environnementaux.

Les PCB sont faiblement mobiles et persistants dans les sols. La volatilité est corrélée au nombre d'atomes de chlore : Moins le congénère est chloré, plus il aura tendance à se volatiliser.

Dans les végétaux, les dioxines sont déposées à la surface des feuilles, constituant une voie de contamination pour les animaux herbivores. Les concentrations de dioxines dans les végétaux reflètent une contamination de faible antériorité.

Pour les PCB, le prélèvement racinaire est limité du fait de la forte rétention par les sols organiques et argileux. Par contre sur certains types de végétaux comme les carottes, l'accumulation des PCB peut être importante du fait de l'adhésion de particules du sol au niveau des racines ou la fixation des composés lipophiles sur certains épidermes riches en lipides. La voie de transfert la plus significative est due aux dépôts humides, ce sont donc les végétaux ayant les surfaces aériennes les plus importantes qui sont les plus exposés (laitues) aux PCB (Ineris, 2005).

Concentrations environnementales en dioxines et PCB-DL			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone rurale : 1-70 fg.m ⁻³ zone urbaine : 0-810 fg.m ⁻³	Allemagne, 1992 ; Angleterre, 1991- 1996 ; Belgique, 1993 ; Pays-Bas, 1991-1993 ; Autriche, 1996	INSERM, 2000
Eau	< 1 pg.L ⁻¹ (sauf OCDD : 1-100 pg.L ⁻¹)	-	InVS, 2006
Sol	zone rurale : 0,02 à 1 ng.kg ⁻¹ zone urbaine : 0,2 à 17 ng.kg ⁻¹	France, 1999	INSERM, 2000

1.5. Facteurs de conversion

Aucun facteur de conversion n'a été trouvé dans la littérature.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La principale source d'exposition est l'alimentation humaine (90 % des apports en dioxines), essentiellement les aliments riches en graisse animale tels que les poissons, les crustacés, le lait et les produits laitiers, les œufs et la viande. D'une façon générale, les poissons et autres produits de la mer sont plus contaminés que les animaux terrestres mais la variabilité de la contamination entre les différents échantillons est particulièrement importante pour les produits de la pêche.

L'exposition moyenne chez les adultes est estimée à 53,7 pg TEQ_{OMS}.kg⁻¹ PC.mois⁻¹, soit 1,8 pg TEQ_{OMS} kg⁻¹ PC.jour⁻¹ et chez les enfants, à 82,7 pg TEQ_{OMS}.kg⁻¹ PC.mois⁻¹, soit 2,8 pg TEQ_{OMS} kg⁻¹ PC.jour⁻¹. Ce niveau plus important pour les enfants de 3-14 ans est à mettre en rapport avec le niveau de consommation alimentaire plus important proportionnellement au poids corporel. Les niveaux d'exposition alimentaire calculés pour les dioxines et les PCB-DL pris ensemble pour la vie entière sont inférieurs à la dose mensuelle tolérable de 70 pg TEQ_{OMS} kg⁻¹ PC.mois⁻¹ pour la moyenne de la population. Cependant, 28 % de la population ont une exposition supérieure à la DMTP, rapportée à la vie entière.

Chez l'Homme, les molécules s'accumulent préférentiellement dans le foie, et le tissu adipeux. L'élimination est réalisée par les selles et le lait maternel. La demi-vie des dioxines chez l'Homme est de 7 ans. La demi-vie des PCB-DL chez l'Homme est de 5,5 à 11 ans.

2.2. Toxicité aiguë

Des effets respiratoires ont été observés chez des travailleurs Allemands exposés accidentellement de façon massive à la 2,3,7,8-TCDD. Les effets types bronchite et laryngite sont apparus quelques jours après l'exposition et des hémorragie pleuritis sont apparus 11 mois après l'exposition accidentelle (ATSDR, 1998).

Cependant, dans la majorité des expositions accidentelles à la 2,3,7,8-TCDD, les effets observés sont de type dermatologiques (chloracné).

Pour les PCB, seules des données expérimentales existent. Les symptômes sont de l'acné, des irritations cutanées, des atteintes oculaires, des atteintes hépatiques et hématologiques (INRS, 2007).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets non cancérigènes

Les études humaines sont principalement des études en milieu professionnel et des études sur l'exposition des vétérans du Vietnam et de la population vietnamienne à l'agent Orange. Les travailleurs et les vétérans du Vietnam ont été exposés à la 2,3,7,8-TCDD par voie respiratoire ou cutanée. Dans toutes ces études la voie d'exposition des populations est souvent non mentionnée ainsi que le niveau d'exposition. Le principal effet observé lié à une exposition à la 2,3,7,8-TCDD est le chloracné (affection cutanée observée après une exposition aiguë à forte dose). D'autres effets ont été mis en évidence au niveau du foie (augmentation transitoire des enzymes hépatiques) et au niveau métabolique (altération du métabolisme du glucose et altération de la fonction thyroïdienne) (ATSDR, 1998). Concernant les PCB, des cas d'ingestion répétée d'aliments contaminés entraînent de l'acné, des atteintes oculaires, des atteintes digestives et neurologiques.

2.3.2. Effets cancérigènes

Il est montré de faibles excès de risques tous cancers confondus d'après l'étude de l'exposition de populations professionnelles. Certaines études montrent des risques accrus de cancers spécifiques (lymphomes, myélomes multiples, sarcomes des tissus mous, cancers du poumon, cancers du foie) (ATSDR, 1998). En deçà d'un certain niveau d'exposition, le risque cancérogène serait négligeable (OMS, 2010).

Des tumeurs digestives, hépatiques, cutanées et des leucémies ont été observées mais les études épidémiologiques en milieu professionnel relatives à une exposition aux PCB n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative pour les populations exposées (INRS, 2007).

Classements cancérigènes des dioxines		
Composé	Classement	Organisme
2,3,7,8-TCDD	I	CIRC (1997)
Autres PCDD et PCDF	3	CIRC (1997)
Polychlorobiphényles (PCB)	2A	CIRC (1987)
	B2	EPA (1997)

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère génotoxique des dioxines et furane et n'a pas classé les PCB comme génotoxiques (JOCE, 2008).

Les dioxines n'altèrent pas le patrimoine génétique (OMS, 2010) et les tests relatifs à la génotoxicité des PCB sont le plus souvent négatifs (INERIS, 2005). Les dioxines et les PCB sont donc considérés comme non génotoxiques et donc avec des effets à seuil de dose.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique des dioxines et furane et n'a pas classé les PCB comme reprotoxique (JOCE, 2008).

Le fœtus en développement est le plus sensible à l'exposition à la dioxine. Le nouveau-né, dont les systèmes organiques se développent rapidement, pourrait également être plus vulnérables à certains effets (OMS, 2010).

Les enfants de femmes ayant consommés des aliments contaminés aux PCB et à d'autres substances au cours de la grossesse présentent des anomalies au niveau de la peau et des phanères (INRS, 2007).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

▪ OEHHA, 2000 : 40 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (dioxines et furanes)

Cette valeur a été déterminée par extrapolation à partir de la dose de référence établie pour l'exposition par voie orale par l'OEHHA (10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$ soit 3500 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour 1 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}.\text{jour}$). Cette valeur par voie orale a été déterminée à partir de l'étude de Kociba *et al.* (1978) réalisée chez des rats Sprague-Dawley mâles et femelles exposés à des doses pendant 2 ans. Les effets critiques étaient un **accroissement de la mortalité, une perte de poids, une diminution des paramètres hématologiques, une augmentation de l'excrétion urinaire de porphyrines et d'acide delta-aminolevulinique, une augmentation de l'activité sérique de la phosphatase alcaline, de la transférase gamma-glutamyl et de la transaminase glutamique-pyruvique et des changements histopathologiques dans le foie, les tissus lymphoïdes, les poumons et les tissus vasculaires**. Le NOAEL observé était de 1 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$, auquel a été appliqué un facteur 100 (10 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce).

▪ Expertise Ineris, 2015 : 4.10⁻⁵ $\mu\text{g TEQ.m}^{-3}$ (OEHHA, 2000)

3.4.2. Effets cancérigènes

▪ OEHHA, 2009 : différentes VTR pour les congénères des dioxines et furanes

Congénères des dioxines	Unit risk ($\mu\text{g.m}^{-3}$) ⁻¹
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxine	38
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo-p-dioxine	38
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxine	3,8
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxine	3,8
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzo-p-dioxine	3,8
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo-p-dioxine	0,38
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzo-p-dioxine	0,0038
Congénères des furanes	Unit risk ($\mu\text{g.m}^{-3}$) ⁻¹
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofurane	3,8
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofurane	1,9
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane	19
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofurane	3,8
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane	3,8
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzofurane	3,8
2,3,4,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane	3,8
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzofurane	0,38
1,2,3,4,7,8,9-Heptachlorodibenzofurane	0,38
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzofurane	0,0038

Les VTR sont dérivées de 2 études de cancérogénèse du NTP. La 1^{ère} étude (NTP, 1982) porte sur l'exposition de souris mâle à de la TCDD par gavage pour des **adenomes/carcinomes hépatocellulaires**. La seconde étude (NTP, 1980) porte sur l'exposition de rats femelles à de l'HexaCDD par gavage pour l'apparition de **nodules néoplasiques et de carcinomes hépatocellulaires**. Un certain nombre d'hypothèses ont été posées et

l'utilisation de modèles à multi-niveaux ont permis de convertir les données d'exposition animales en données d'exposition équivalentes humaines.

- **Expertise Ineris, 2013 : aucune VTR sans seuil retenue**

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 1998 : $2 \cdot 10^{-4} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD) / I-14j**

La VTR est établie à partir de l'étude de Burleson *et al* (1986) qui a porté sur l'exposition par gavage de groupes de souris (n=20) B6C3F1 à des concentrations de 0, 0,001, 0,005, 0,01, 0,05 et 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Un NOAEL de 0,005 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé pour une **diminution de la résistance au virus influenza A** auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Ineris, 2013 :**
 - **$2 \cdot 10^{-4} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD) / I-14j (ATSDR, 1998)**
 - **$1 \cdot 10^{-3} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2,3,4,7,8-PeCDF) / I-14j (ATSDR, 1994)**

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2004 : $2 \cdot 10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD) / I5-365j**

La VTR est établie à partir de l'étude de DeCaprio *et al* (1986) qui a porté sur l'exposition via l'alimentation de groupes de cochon guinée (n=20) à des concentrations de 0,0001, 0,0007, 0,05 et 0,028 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de 2,3,7,8-TCDD pendant 90j. Un NOAEL de 0,0007 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé pour une **diminution du poids du thymus** auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Ineris, 2013 :**
 - **$2 \cdot 10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD) (ATSDR, 1998)**
 - **$3 \cdot 10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2,3,4,7,8-PeCDF) (ATSDR, 1998)**

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

- **RIVM, 2001 : 1-4 $\text{pg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (dioxines, furanes et PCB coplanaires)**

Cette VTR reprend l'ancienne VTR de l'OMS (1998). Pour mémoire, L'OMS a fixé en 1998, une dose journalière tolérable (DJT) de 1 à 4 pg/kg/j , 4 étant la DJT à respecter et 1 l'objectif à atteindre. Cette dose a été établie à partir d'un LOAEL de 14 à 37 pg/kg/j pour des **effets neurocomportementaux, des endométrioses chez les progénitures des singes, une baisse de la quantité de sperme, une immunosuppression et une augmentation des malformations congénitales chez les progénitures** des rats exposés. Ces résultats sont issus de 5 études expérimentales animales qui avaient permis de définir quelle était la charge corporelle nécessaire à l'apparition de l'effet critique. Ces charges corporelles ont ensuite été transposées chez l'Homme en doses quotidiennes en tenant compte de la demi-vie des dioxines chez l'Homme (7,5 ans). Les doses humaines correspondant aux charges corporelles ont été calculées sous l'hypothèse d'un état d'équilibre de la charge corporelle. Les valeurs obtenues variaient, selon l'étude, de 37 à 14 pg TEQ/kg pc/j . Seul un facteur 10 a été rajouté (amenant aux valeurs de 1 à 4 pg/kg de pc/j) à ces valeurs car, pour l'OMS, l'usage de charges corporelles a permis de s'affranchir des différences de toxicocinétique, la sensibilité de l'Homme était au plus celle de l'animal et seul a été pris en compte le fait que les études étaient basées sur des doses minimales entraînant un effet nocif observé (DMENO) et non des doses sans effet nocif observé (DSENO).

Depuis 2002, cette VTR a été revue par l'OMS.

- **OEHA, 2000 : 10 $\text{pg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD)**

Cette valeur par voie orale a été déterminée à partir de l'étude de Kociba *et al*. (1978) réalisée chez des rats Sprague-Dawley mâles et femelles exposés à des doses de 2,3,7,8-TCDD pendant 2 ans. Les effets critiques étaient un **accroissement de la mortalité, une perte de poids, une diminution des paramètres hématologiques, une augmentation de l'excrétion urinaire de porphyrines et d'acide delta-aminolevulinique, une**

augmentation de l'activité sérique de la phosphatase alcaline, de la transférase gamma-glutamyl et de la transaminase glutamique-pyruvique et des changements histopathologiques dans le foie, les tissus lymphoïdes, les poumons et les tissus vasculaires. Le NOAEL observé était de $1 \text{ ng.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$, auquel a été appliqué un facteur 100 (10 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce).

▪ **ATSDR, 1998 : $1 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD)**

Cette valeur est basée sur un LOAEL de $0,12 \text{ ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des **effets sur le développement mental (interactions sociales altérées) de progénitures** de 8 singes Rhesus femelles exposées par l'alimentation à 0, 5 25 ppt pendant environ 16 mois, de avant la conception, jusqu'à la lactation (Schantz *et al.*, 1992). Un facteur d'incertitude de 90 a été appliqué (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour une extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour tenir compte de la variabilité humaine).

▪ **Santé Canada, 1990 : $10 \text{ pg TEQ.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (dioxines et furanes)**

Cette valeur est basée sur les résultats de deux études montrant qu'à la dose quotidienne de 1 ng/kg sur toute la vie, la 2,3,7,8-TCDD n'a pas d'effet sur l'incidence du cancer chez les rongeurs (IARC, 1987) et n'influe pas **sur la fertilité, l'importance des portées, la résorption des fœtus** et la physiologie des rats exposés à cette dose pendant trois générations (Murray *et al.*, 1979). Santé Canada considère que cette dose correspond à la concentration sans effet nocif observé de la 2,3,7,8-TCDD. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué pour la variabilité inter et intra-spécifique.

▪ **OMS/IPCS, 2001 : $70 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{mois}^{-1}$ (dioxines, furanes et PCB dioxin-like) (provisoire)**

Depuis 15 ans, la valeur toxicologique de référence a évolué. En 1990, l'OMS avait fixé une dose journalière tolérable (DJT) de 10 picogrammes par kilogramme de poids corporel et par jour ($10 \text{ pg.kg}^{-1}.\text{PC.j}^{-1}$) qui ne concernait que les dioxines. En 1998, l'OMS a fixé une DJT de 1 à 4 pg TEQ OMS.kg⁻¹ PC.j⁻¹ qui comprenait les dioxines et les PCB-DL. Depuis 2001, la valeur de référence est une dose mensuelle tolérable de $70 \text{ pg TEQ OMS.kg}^{-1} \text{ PC mois}^{-1}$ (soit $2,33 \text{ pg TEQOMS.kg}^{-1}.\text{PC.j}^{-1}$) proposée par le JECFA (Joint Expert Committee on Food and Additives, comité conjoint FAO/OMS). Elle représente la médiane de 4 DMTP dérivées de 2 modèles d'extrapolation (l'un linéaire et l'autre non) appliqué à 2 études (Ohsako *et al.*, 2001 ; Faqi *et al.*, 1998). Les modèles permettent d'extrapoler la charge maternelle en dioxines après une ingestion unique à la charge attendue après une exposition multiple. Il y est appliqué un facteur de sécurité propre à chaque étude. Les effets rapportés dans les études d'Ohsako *et al.*, 2001 et Faqi *et al.*, 1998 portent sur le **système reproductif et développemental**.

Cette VTR est applicable à l'ingestion de PCDD, de PCDF et de PCB-DL exprimés en TEF_{OMS} (facteur d'équivalence toxique) (JECFA, 2002).

▪ **Afssa, 2007 :**

○ **20 ng/kg/j – 209 congénères PCB-NDL**

○ **10 ng/kg/j – 6 congénères PCB-NDL (PCB-28, 52, 101, 138, 153, 180)**

Concernant les PCB-NDL, parmi les effets les plus critiques rapportés chez l'animal adulte (rat sevré) avec des congénères individuels (PCB 28, 128 et 153), on observe des **effets neurotoxiques, des effets sur la thyroïde et des effets hépatotoxiques**. La dose sans effet hépatotoxique nocif observé (DSENO ou NOAEL en anglais) rapportée pour le PCB 153 dans une étude de 90 jours chez le rat est de $34 \text{ µg/kg p.c./jour}$ (Chu *et al.*, 1996). Les études toxicologiques menées chez le singe aux stades précoces de l'organogenèse avec des mélanges de congénères représentatifs des profils retrouvés dans l'environnement et dans le lait humain ont toutefois mis en évidence que des effets sur le développement cérébral des fœtus pouvaient être induits à des doses inférieures à celles observées chez l'animal adulte. Ces données ont donc été retenues comme étant les plus pertinentes pour la construction de la valeur toxicologique de référence (VTR) de $20 \text{ ng/kg p.c./jour}$ établie pour les 209 congénères de PCB (cf. valeur retenue par le RIVM (Pays-Bas) en 2001; proposée par l'OMS au cours du «2nd PCB workshop» de Brno (République Tchèque, mai 2002), puis par l'Afssa en France en 2003). Cette VTR considère un facteur de sécurité de 6 pour tenir compte de l'incertitude et de la variation intra-spécifique.

Sachant par ailleurs que la somme de 6 ou 7 congénères de PCB les plus fréquemment retrouvés dans les matrices alimentaires (PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153 et 180) représente environ 50 % de l'ensemble des congénères présents, une DJT de $10 \text{ ng/kg p.c./jour}$ a été retenue par l'Afssa pour ce groupe de 6 ou 7 congénères (cf. démarche du RIVM pour estimer le risque lié à l'exposition alimentaire aux PCB-NDL).

▪ **EPA, 2012 : $7.10^{-10} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD)**

Cette VTR est déduite de deux études de Mocarelli *et al.* réalisées en 2008 et 2011 portant sur des **réductions des concentrations de spermatozoïdes** chez les sujets exposés à la TCDD in utero et par l'allaitement. Des effets similaires ont été observés chez les hommes (2008) et chez les rats (2011).

Pour les deux études, la modélisation PBPK a été utilisée pour estimer les prises orales quotidiennes de TCDD. La modélisation PBPK supplémentaire a été réalisée pour Mocarelli *et al.* (2008) pour tenir compte du profil temporel de la LASC (lipid adjusted serum concentrations), caractérisée par une forte exposition initiale suivie d'une lente élimination de la TCDD sur une période moyenne de 3 ans. Le groupe de faible exposition (TCDD LASC = 68 ppt) a été désigné comme une DMENO et a permis de déterminer un LOAEL de 0,020 ng / kg par jour. La DMENO a été calculée comme la moyenne de l'apport d'exposition sur une fenêtre d'exposition critique de la sensibilité de 10 ans (les 10 premières années de la vie).

Un facteur d'incertitude de 30 a été utilisé comme suit : un facteur de 10 pour passer d'un LOAEL à un NOAEL et un facteur de 3 pour tenir compte de la variabilité interhumaine (intraespèce).

- **Expertise Ineris, 2013 : $7.10^{-7} \mu\text{g TEQ.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD) (USEPA, 2012)**

- **Expertise Anses, 2016 :**

- **10 ng/kg/j (Afssa, 2007) – 6 congénères de PCB-NDL**
- **0.7 pg TEQ OMS.kg⁻¹.j⁻¹ (USEPA, 2012) – Dioxines-furanes**

Dans son rapport relatif à l'Alimentation Totale Infantile, l'Anses a retenu la VTR de l'EPA pour des **effets sur la reproduction et le développement**.

4.3.2. Effets cancérogènes

- **OEHA, 2009 : $130\,000 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

Cette VTR est déduite de deux études effectuées par le NTP en 1980 et 1982 sur des souris et des rats qui ont été gavés soit à de la TCDD (1982), soit à des congénères d'hexaCDD (1980). Les doses d'exposition ont varié entre 0,01 et 10 µg/kg/semaine en fonction des groupes d'animaux et de leur sexe. Des relations significatives ont été obtenues pour des effets sur la thyroïde et sur le foie (adéno-carcinomes hépatocellulaires). Les données sur l'exposition des animaux (NTP, 1980, 1982) ont été adaptées pour une exposition humaine. Aucun coefficient d'incertitude permettant d'extrapoler les résultats obtenus sur les animaux à l'homme n'est présenté.

Congénères des dioxines	Slope factor ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3.10^{+5}$
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3.10^{+5}$
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3.10^{+4}$
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3.10^{+4}$
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3.10^{+4}$
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3.10^{+3}$
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3.10^{+1}$
Congénères des furanes	Slope factor ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofurane	$1,3.10^{+4}$
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofurane	$6,5.10^{+3}$
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane	$6,5.10^{+4}$
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofurane	$1,3.10^{+4}$
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane	$1,3.10^{+4}$
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzofurane	$1,3.10^{+4}$
2,3,4,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane	$1,3.10^{+4}$
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzofurane	$1,3.10^{+3}$
1,2,3,4,7,8,9-Heptachlorodibenzofurane	$1,3.10^{+3}$
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzofurane	$1,3.10^{+1}$

- **Expertise OMS : aucune VTR sans seuil**

Les dioxines ont un effet cancérogène mais n'affectent pas l'ADN des personnes exposées, par conséquent, elles peuvent être considérées comme des concérigènes à seuil de dose (IARC, 2012)

- **Expertise Ineris, 2015 : aucune VTR sans seuil retenue**

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Dioxines, furanes et PCB Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS 2014							
Voie d'exposition	Durée de l'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes (Dioxines et furanes)	$4.10^{-5} \mu\text{g.m}^{-3}$	-	A	Effets sur les systèmes digestif, reproductif et développemental, endocrinien, respiratoire, hématopoïétique	100	Expertise Ineris, 2013 (OEHA, 2000)
	Chronique – effets cancérogènes (2,3,7,8-TCDD)	Aucune retenue	-				Expertise Ineris, 2013
Digestif	Aiguë (2,3,7,8-TCDD)	$2.10^{-4} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	1-14j	A	Effet sur le système respiratoire et	30	Expertise Ineris, 2013 (ATSDR, 1998)
	Aiguë (2,3,4,7,8-PeCDF)	$1.10^{-3} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	1-14j	A	Effet sur le système immunitaire	3000	Expertise Ineris, 2013 (ATSDR, 1994)
	Intermédiaire (2,3,7,8-TCDD)	$2.10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	15-365j	A	Diminution du poids du thymus	30	Expertise Ineris, 2013 (ATSDR, 1998)
	Intermédiaire (2,3,4,7,8-PeCDF)	$3.10^{-5} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	15-365j	A	Effets hépatiques	3000	Expertise Ineris, 2013 (ATSDR, 1994)
	Chronique – effets non cancérogènes : 2,3,7,8-TCDD et PCB DL	$7.10^{-7} \mu\text{gTEQ OMS.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	H	Effets sur la reproduction et le développement	30	Expertise Anses, 2016 (USEPA, 2012)
	Chronique – effets non cancérogènes : 6 PCB NDL	$10 \text{ ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	H	effets neurotoxiques, des effets sur la thyroïde et des effets hépatotoxiques	6	Expertise Anses, 2016 (Afssa, 2007)
	Chronique – effets cancérogènes (TCDD)	Aucune retenue	-				Expertise Ineris, 2013

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Il n'existe pas de valeurs limites d'exposition professionnelles.

7. Bibliographie

Afssa, Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'établissement de teneurs maximales pertinentes en polychlorobiphényles qui ne sont pas de type dioxine (PCB « non dioxin-like », PCB-NDL) dans divers aliments, 2007. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l%E2%80%99agence-fran%C3%A7aise-de-s%C3%A9curit%C3%A9-sanitaire-des-aliments-relatif-%C3%A0-l%C3%A9tablissement-de-0> (consulté en mai 2018)

Afssa, AVIS de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la détermination d'une valeur limite en polychlorobiphényles dans les eaux destinées à la consommation humaine, 2009. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2008sa0104.pdf> (consulté en mai 2018)

AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), 2006, Dioxines, furanes et PCB de type dioxine : Evaluation de l'exposition de la population française. Questions/Réponses, <http://www.afssa.fr/Ftp/Afssa/34612-34613.pdf> (consulté le 02/10/07).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2000, Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs), (consulté en septembre 2012).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2000, Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs), www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp104.pdf (consulté en septembre 2012).

EPA (Environmental Protection Agency). 1997, polychlorinated biphenyls. <http://www.epa.gov/iris/subst/0294.htm#carc> (consulté en septembre 2012)

EPA (Environmental Protection Agency). 2012, 2,3,7,8-TCDD. <http://www.epa.gov/iris/subst/1024.htm#c> (consulté en septembre 2012)

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2005, Dioxines, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, Ineris – DRC-02-25590-02DF46.doc Version n°2-1 avril 2005, 82 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2005, Polychlorobiphényles, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, INERIS –DRC-02-25590-00DF045.doc Version n°2-1 – novembre 2005, 70 p.

INRS, Fiche toxicologique Biphényles chlorés, FT 194, 2007. <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20194> (consulté en septembre 2012)

InVS (Institut de Veille Sanitaire), 2006, Dioxines et usines d'incinération d'ordures ménagères, <http://www.invs.sante.fr/surveillance/dioxines/default.htm> (consulté le 02/10/07).

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale), 2000, Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ?, Expertise collective INSERM, 406 p.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=90 (consulté en septembre 2012)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf

OMS/IPCS (Organisation Mondiale de la Santé), 2002, Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans and coplanar polychlorinated biphenyls, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je20.htm#3.2.5.1> (consulté septembre 2012)

OMS/IPCS (Organisation Mondiale de la Santé), 2003, Cicad 55. polychlorinated biphenyls : human health aspects. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad55.htm> (consulté septembre 2012)

OMS/IPCS, 1993, polychlorinated biphenyls and terphenyls, environmental health criteria 140, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc140.htm#9.1.1> (consulté en septembre 2012)

OMS, aide mémoire n°225. Les dioxins et leurs effets sur la santé. Mai 2010

RIVM (national institute for public health and the environment), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

Santé Canada, 1990. Polychlorodibenzodioxines et polychlorodibenzofurannes. http://www.ec.gc.ca/substances/ese/fre/pesip/lcip1_dioxines.cfm (consulté en septembre 2012)

Dioxyde de soufre (N° CAS 7446-09-5) - REV 03/2021

I. Généralités

I.1. Identification

Le dioxyde de soufre est un gaz incolore, d'odeur piquante.

I.2. Utilisation

Le dioxyde de soufre a de nombreuses utilisations industrielles : fabrication de l'acide sulfurique, blanchiment de la pâte à papier, du sucre et de certaines fibres, antiparasitaire et antiseptique dans l'industrie alimentaire, le stockage de grains et le traitement des vins, agent de réduction en sucrerie, féculerie, tannerie, teintures, extracteur dans le raffinage du pétrole, réfrigérant dans l'industrie du froid, fabrication de composés du soufre (sulfites, bisulfites...) (INRS, 2006).

I.3. Sources d'exposition

Le dioxyde de soufre a une origine à la fois anthropique et naturelle. Les principales émissions sont d'origine anthropique et représentées à 75-85 % par la combustion des combustibles fossiles (charbon et pétrole) pour le chauffage domestique, la production d'électricité ou les véhicules à moteur. Ensuite les sources d'exposition proviennent des opérations industrielles (raffinage et fusion).

Les sources naturelles d'émission de dioxyde de soufre sont constituées par la décomposition naturelle du H₂S des végétaux, les éruptions volcaniques et les feux de forêts (Ineris, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le dioxyde de soufre est présent sous forme gazeuse. Il se transforme en SO₃ par réactions chimiques et photochimiques. Sa demi-vie est de 3 à 5 heures.

Dans l'eau, le dioxyde de soufre est très soluble. Il s'oxyde en sulfate.

Dans les sols le dioxyde de soufre est plus ou moins adsorbé en fonction du pH et de la composition du milieu.

Dans les végétaux, le dioxyde de soufre est absorbé par les feuilles. Il est naturellement présent dans certains aliments (ail, oignons) et dans le vin suite au processus de vinification (Ineris, 2005).

Concentrations environnementales en dioxyde de soufre			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone urbaine < 5 µg.m ⁻³	synthèse européenne	OMS, 2006
	zone urbaine < 50 µg.m ⁻³		
	4,6 µg.m ⁻³	moyenne en 2003 dans 64 stations urbaines françaises	MEDD, 2003
	zone éloignée : 1-5 µg.m ⁻³	-	ATSDR, 1998

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 2,62 mg.m⁻³ (OEHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La principale voie d'exposition est respiratoire. Le dioxyde de soufre est rapidement absorbé par la muqueuse nasale et les voies aériennes supérieures. Le nez filtre la majorité du dioxyde de soufre inhalé. L'effet toxique du dioxyde de soufre proviendrait du gaz lui-même ou des ions bisulfites et sulfites formés à la surface des voies respiratoires. Le bisulfite est considéré comme un agent bronchospastique chez les asthmatiques. Le dioxyde de soufre est distribué par la circulation sanguine dans tout l'organisme. La voie majeure de détoxification est la transformation hépatique en sulfate. L'élimination est essentiellement urinaire (Ineris, 2005).

2.2. Toxicité aiguë

Au décours d'une intoxication aiguë, on peut voir se développer un syndrome obstructif ou un état d'hyperréactivité bronchique qui peut persister pendant plusieurs années. Une exposition à des doses inférieures à 50 ppm (131 mg.m⁻³) provoque une irritation des muqueuses : rhinite, laryngite, bronchite et conjonctivite. L'exposition massive peut conduire à une bronchiolite oblitérante ou à un œdème pulmonaire hémorragique ou à une atteinte respiratoire obstructive (INRS, 2006).

Chez l'adulte sain, l'exposition de courte durée à 13 à 26 mg.m⁻³ conduit à une bronchoconstriction. Chez l'asthmatique, ces mêmes effets sont augmentés par l'effort physique pour des concentrations de 0,3 mg.m⁻³ (INRS, 2006).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

L'exposition prolongée augmente l'incidence de pharyngites et de bronchites chroniques qui peuvent s'accompagner d'emphysème et d'altération de la fonction pulmonaire. Ces effets respiratoires sont augmentés par la présence de particules respirables, le tabagisme et l'effort physique. Le dioxyde de soufre peut aggraver l'asthme et les maladies pulmonaires inflammatoires ou fibrosantes.

Aux concentrations urbaines de certaines villes canadiennes (moyenne : 5 µg.m⁻³) et américaines (moyenne : 18 µg.m⁻³), il est associé une apparition ou une aggravation des affections respiratoires (toux, dyspnée) et une augmentation du taux de mortalité par maladie respiratoire ou cardiovasculaire (OMS, 2006).

Le dioxyde de soufre peut également provoquer des irritations oculaires.

2.3.2. Effets cancérogènes

Le dioxyde de soufre pourrait jouer un rôle dans le développement du cancer bronchopulmonaire (INRS, 2006).

Les études récentes sur des séries chronologiques portant sur les admissions hospitalières pour pathologies cardiaques à Hong Kong et à Londres n'ont pas permis de mettre en évidence un seuil en-dessous duquel il n'y aurait pas d'effet sur la santé (concentrations testées jusqu'à 5 µg.m⁻³ par 24 heures). Si ce seuil existe, il doit être très bas (OMS, 2006).

Classements cancérogène du dioxyde de soufre

Classement	Organisme
3	CIRC (1992)

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le dioxyde de soufre comme mutagène (JOCE, 2001 ; JOCE, 2008).

Il n'existe aucune étude humaine sur le caractère génotoxique du SO₂ suite à une exposition aiguë. Cependant, 2 études ont montré une augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques et des échanges des chromatides sœurs dans les lymphocytes de travailleurs exposés en moyenne à 15,9 ppm de SO₂ dans une usine en Inde (Yadav and Kaushik, 1996) et de 0,13 à 4,57 ppm de SO₂ dans une usine en Chine (Meng and Zhang, 1990). Les résultats de ces études sont discutables car aucun facteur de confusion n'est discuté. Des tests sur des cellules de mammifères n'ont pas montré le caractère mutagène du SO₂ (Thompson et Pace, 1962) (EPA, 2010).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le dioxyde de soufre comme reprotoxique (JOCE, 2001 ; JOCE, 2008).

Il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité entre l'exposition au dioxyde de soufre et des effets sur la reproduction et le développement.

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

▪ ATSDR, 1998 : 26,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 à 14 jours

Dans l'étude princeps (Sheppard *et al.*, 1981), un LOEL¹ de 262 $\mu\text{g.m}^{-3}$ a été déterminé pour l'apparition d'une **bronchoconstriction** chez des sujets asthmatiques pratiquant un exercice physique modéré lors d'une exposition de 10 minutes. Un facteur d'incertitude de 9 (3 pour l'utilisation d'un LOEL et 3 pour la variabilité intra-espèces), arrondi à 10, a été appliqué.

Bien que dans l'étude princeps, la durée d'exposition des sujets était de l'ordre de 10 minutes, cette VTR est, comme toutes les VTR de l'ATSDR pour des expositions aiguës, établie pour une durée d'exposition de 1 à 14 jours. Cependant, l'OMS dit bien que les expositions plus longues que les quelques minutes initiales n'ont pas d'impact sur la nature et la sévérité des effets. Les expositions calculées sur des pas de temps supérieurs à 10 minutes vont donc lisser les pics de concentrations.

▪ OEHHA, 2008 : 660 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure

Cette VTR est établie pour des déficiences de la fonction respiratoire, en particulier chez les sujets asthmatiques. Cette VTR s'appuie sur les résultats de 2 NOAEL et 3 LOEL d'études en populations humaines et menées, entre 1983 et 1987, sur différentes catégories d'individus (sujets sains, asthmatiques ou atopiques, pratiquant ou non un exercice physique), chez qui des effets respiratoires notamment des **bronchoconstrictions** ont été observés. Les NOAEL considérés sont de 0,2 ppm pour 60 minutes (Linn *et al.*, 1987) et de 0,25 ppm pour 75 minutes (Roger *et al.*, 1985). Les LOEL indiqués sont de 0,4 ppm pour une exposition de 5 minutes (Linn *et al.*, 1983) et de 60 minutes (Linn *et al.*, 1987) et 0,5 ppm pour 75 minutes (Roger *et al.*, 1985). Le NOAEL retenu est de 0,25 ppm (0,66 mg.m^{-3}) pour une exposition d'une heure. Aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué (car la VTR repose sur des NOAEL provenant d'études humaines menées sur des personnes asthmatiques).

▪ Expertise Ineris, 2011 : VTR = 30 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 1998)

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR. De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8 heures correspondent à des seuils accidentels et ne sont pas retenus par l'INERIS dans ces choix de VTR.

3.2. VTR 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

Les organismes consultés n'ont pas établi de VTR pour une exposition chronique.

Depuis la dernière révision (OMS, 2006), l'OMS ne propose plus de valeur guide annuelle pour l'exposition au dioxyde de soufre. La valeur recommandée pour 24 heures garantit des concentrations moyennes annuelles faibles. L'OMS indique que des études récentes (Wong *et al.*, 2002 ; Burnett *et al.*, 2004 ; Pope *et al.*, 2002) n'ont pas pu fournir de preuve de l'existence d'un seuil pour les effets sur la santé de concentrations de dioxyde de soufre (concentrations diminuées jusqu'à 5 $\mu\text{g.m}^{-3}$). S'il existe un seuil, il doit être très bas. De plus, il y aurait encore une

¹ LOAEL : Lowest observed adverse effect level. Cf. la définition indiquée dans le Glossaire relatif à l'évaluation des risques sanitaires.

grande incertitude concernant le fait de savoir si le dioxyde de soufre est bien responsable des effets observés ou s'il n'est qu'un substitut des particules ultrafines ou d'une autre substance corrélée.

3.4.1. Effets non cancérigènes

Il n'a pas été recueilli de VTR pour ce type d'effet, cette voie et cette durée d'exposition.

3.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été recueilli de VTR pour ce type d'effet, cette voie et cette durée d'exposition.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie d'exposition

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Dioxyde de soufre Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	30 µg.m ⁻³	1-14j	H	Bronchoconstriction	LOAEL = 262 mg.m ⁻³	10	Expertise Ineris, 2011 (ATSDR, 1998)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 5 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

VLCT = 10 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1998, Toxicological Profile Sulfur Dioxide, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp116.html> (consulté en décembre 2014).

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2011, Dioxyde de soufre SO₂, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris–DRC-11-117259-10352A Version N°2.2 - septembre 2011, 54 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2006, Dioxyde de soufre, Fiche toxicologique 41, 8 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2012, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 32 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2006, Air Quality Guidelines. Global update 2005, 496 p, <http://www.euro.who.int/Document/E90038.pdf> (consulté en décembre 2014).

OMS, 2006, Lignes directrices OMS relatives à la qualité de l'air : particules, ozone, dioxyde d'azote et dioxyde de soufre, Mise à jour mondiale 2005, Synthèse de l'évaluation des risques, WHO/SDE/PHE/OEH/06.02, 21 p.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=272 (consulté en décembre 2014)

Étain (N° CAS 7440-31-5) et ses composés – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

L'étain est un métal gris-blanc. Les composés inorganiques de l'étain les plus importants sont notamment les chlorures d'étain (II et IV), l'oxyde d'étain (II) et le fluorure d'étain (II), ainsi que les stannates (relatif aux composés de l'étain quadrivalents) de potassium et de sodium. Les oxydes d'étain (II) et l'étain (IV), sont tous deux relativement stables. (ATSDR, 2005).

I.2. Utilisation

L'utilisation principale de l'étain, soit environ 34 % de la production mondiale annuelle, est la fabrication d'alliages utilisés pour la soudure avec des applications industrielles électriques / électroniques et générales. L'étain est également très utilisé (25-30 % de la production) comme revêtement protecteur d'autres métaux, en particulier dans les récipients alimentaires. Le chlorure d'étain (II) est le composé inorganique le plus important commercialement et est surtout utilisé comme agent réducteur en synthèse organique et inorganique ainsi que dans la fabrication des vernis, des verres et des pigments métallisés. Le chlorure d'étain (IV) est utilisé en synthèse organique dans les matières plastiques, comme intermédiaire dans la fabrication des organostanniques et pour la production de films d'oxyde d'étain (IV) sur le verre. Le fluorure d'étain (II) est largement utilisé en prévention bucco-dentaire (OMS, 2005).

I.3. Sources d'exposition

Pour la population générale, c'est l'alimentation qui est la principale source d'exposition à l'étain inorganique. Le JECFA a conclu récemment que l'apport moyen en étain dans sept pays était de moins de 1 à 15 mg/jour par personne, mais que l'apport maximum journalier pouvait atteindre 50-60 mg chez certaines personnes qui consomment régulièrement des fruits, des légumes et des jus de fruits en boîte métallique non vernie. L'eau de boisson n'est pas une source importante d'étain inorganique et l'apport pourrait se situer au voisinage de 0,012-0,02 mg/jour. De même, la concentration en étain inorganique dans l'air étant faible, la quantité inhalée est très faible, probablement inférieure à 0,01-0,02 mg/jour environ (OMS, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, l'étain peut être libéré dans l'atmosphère à partir de sources naturelles ou anthropiques. On le trouve dans de nombreux sols et il peut se retrouver dans les poussières soulevées par le vent, la circulation routière et les activités agricoles. Il existe d'autres sources naturelles moins importantes, notamment les feux de forêt et les émissions volcaniques. Des gaz, des poussières et des fumées contenant de l'étain peuvent être émis pendant les processus de soudage et de raffinage, les usages industriels de l'étain, l'incinération des déchets et la combustion des combustibles fossiles. La tension de vapeur de l'étain élémentaire est négligeable ; l'étain et les composés inorganiques de l'étain ne sont pas volatils dans les conditions environnementales (ATSDR, 2005 ; OMS, 2005).

Dans l'eau, le chlorure d'étain (II) est soluble, les autres composés stanniques n'étant que peu solubles. En général, l'étain est présent à l'état de traces dans les eaux naturelles. Les concentrations élevées en étain inorganique sont liées à la présence de décharges industrielles et à l'utilisation du tributylétain. Au cours d'une campagne de prélèvements dans des lacs et des rivières, près de 80 % des échantillons contenaient des concentrations d'étain inorganique inférieures à 1 µg/litre. Des concentrations atteignant 37 µg/litre ont été signalées près de sources de pollution. Dans les eaux côtières, on a signalé des concentrations en étain inorganique de 0,001 à 0,01 µg/litre, avec une concentration allant jusqu'à 8 µg/litre près des sources de pollution (OMS, 2005).

Dans les sols, les composés de l'étain sont susceptibles de se répartir dans les sols et les sédiments. L'étain inorganique peut subir une oxydoréduction, un échange de ligand et des réactions de précipitation dans l'environnement (OMS, 2005). La contribution de la méthylation par les mécanismes biotiques et abiotiques n'est pas claire. Cette voie peut conduire à la substitution entièrement de l'étain par des composés volatils. Des formes méthylées d'étain, telles que le tributylméthylétain et le dibutyldiméthylétain, ont été trouvées dans les sédiments portuaires contaminés et dans les eaux de surface. La méthylation de l'étain dans les sédiments a été jugée comme étant corrélée à l'augmentation de teneur en matière organique dans les sédiments. Ces transformations sont

principalement biotiques (Hadjispyrou *et al.*, 1998) (ATSDR, 2005). Dans le sol, la concentration totale en étain se situe entre des valeurs <1 et 200 mg/kg; des chiffres de 1000 mg/kg peuvent cependant être observés dans les gisements à haute teneur en étain. Dans certains gisements de minerai, elle peut s'élever jusqu'à 50 000 mg/kg (OMS, 2005).

Dans les végétaux et dans la chaîne alimentaire, la biométhylation de l'étain inorganique a été mise en évidence dans des cultures bactériennes pures, dans des sédiments et des végétaux en décomposition. Les composés inorganiques de l'étain pourraient être bioconcentrés par les organismes vivants (exemple les algues), mais les données sont limitées (OMS, 2005).

Concentrations environnementales en étain			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	0,1 à 0,8 µg.m ⁻³	Zones urbaines US plus ou moins éloignées d'installations industrielles	OMS, 2005 (d'après IPCS, 1980 ; US EPA, 1982)
	Inférieur à 10 µg.L ⁻¹	Concentration moyenne trouvée dans l'eau potable d'adduction au Royaume Uni	OMS, 2005 (d'après Sherlock & Smart, 1984; JECFA, 2001)
Eau	entre 0,8 et 30 µg.L ⁻¹	Concentrations mesurées dans 42 villes aux USA et dans 32 des 175 stations de traitement d'eau dans l'Arizona	OMS, 2005 (d'après NAS, 1977; IPCS, 1980)
	entre 0,16 et 0,44 µg.L ⁻¹	Concentrations trouvées dans la neige des Alpes françaises en 1998	OMS, 2005 (d'après Veyseyre <i>et al.</i> , 2001)
	jusqu'à 8 mg.kg ⁻¹	Concentrations dans les sédiments marins près des côtes	OMS, 2005 (d'après Maguire <i>et al.</i> , 1986)
Sols	jusqu'à 15,5 mg.kg ⁻¹	Concentrations dans les sédiments des rivières et des lacs en Amérique du nord	OMS, 2005 (d'après Maguire <i>et al.</i> , 1986)
	entre 2 et 3 mg.kg ⁻¹	Résultats moyens obtenus pour la croûte terrestre	OMS, 2005 (d'après Budavari, 2001).
	jusqu'à 50 000 mg.kg ⁻¹	Résultats moyens obtenus dans certains gisements de minerai	
	entre 0,5 et 101 mg.kg ⁻¹ MS	Dans la flore aquatique qui bioaccumule l'étain	OMS, 2005 (d'après Eisler, 1989).
Aliments	entre 0,04 et 0,9 mg.kg ⁻¹ MF	Dans les poissons de mer à proximité des côtes japonaises et dans les poissons d'eau douce dans les grands lacs aux USA	OMS, 2005 (d'après Ichihashi <i>et al.</i> , 2001 et Maguire <i>et al.</i> , 1986)
	entre 30 et 156 mg.kg ⁻¹	Concentrations en étain dans un assortiment de fruits conservés dans des boîtes de conserve non laquées	
	entre 0,3 et 13,4 mg.kg ⁻¹	Dans un assortiment de fruits et de légumes conservés dans des boîtes de conserve laquées	ATSDR, 2005 (d'après Biego <i>et al.</i> 1999)
	entre 0,003 et 0,13 mg.kg ⁻¹	Dans un assortiment de fruits, de légumes frais et de produits animaux	

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 0,2 mg.m⁻³ (Ceies)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Chez l'homme et les mammifères de laboratoire, l'absorption digestive de l'étain inorganique est faible (en général inférieure à 5 %) mais dépend de la dose, de la nature de l'anion lié à l'étain (solubilité du composé) et de la présence d'autres substances. L'essentiel de l'étain ingéré et non absorbé est essentiellement (95- 99 %) excrété dans les fèces dans les 48 heures. La fraction absorbée est répartie entre les os, les poumons, le foie et les reins. D'après un certain nombre d'études, l'étain inorganique ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. L'étain absorbé

est surtout excrété dans l'urine, et en partie dans la bile. Chez la souris, la demi-vie biologique de l'étain inorganique absorbé est d'environ 30 jours (IPCS, 2005).

2.2. Toxicité aiguë

Malgré le peu d'informations publiées concernant l'exposition aiguë par voie respiratoire à de l'étain inorganique ou aux composés organostanniques, il est toujours possible de caractériser certains aspects de la toxicité à partir d'anciennes études animales. D'après ces données, qui portent uniquement sur le tributylétain (utilisé comme biocide), l'exposition aiguë à cette substance chez la souris induit des effets sur le cœur, sur les systèmes hépatique et rénal à des concentrations de l'ordre de 0,42 ppm¹ (4,6 mg.m⁻³). Chez le rat, des effets sur la reproduction ont été observés après des expositions aiguës à 0,39 ppm (4,3 mg.m⁻³) de ce même composé organique de l'étain (ATSDR, 2005).

Par voie orale, les doses d'étain impliquées dans les premiers rapports d'effets gastro-intestinaux suite à la consommation de conserves de fruits ou de jus ont été estimées à 30-200 mg, mais la confiance dans ces chiffres est faible. Deux études récentes sur des volontaires permettent de mieux comprendre les doses efficaces et les concentrations. La première étude comprenait l'ingestion de jus de tomate pour laquelle l'étain (II) chlorure a été ajouté pour obtenir des concentrations d'étain de 161, 264, ou 529 mg / kg (doses d'étain d'environ 40 mg, 66, et 132 mg, respectivement). Des symptômes aigus ont été observés à 264 et 529 mg / kg. Les taux sériques de l'étain n'ont pas augmenté de 0,5 à 4 h après l'administration à n'importe quelle dose, par conséquent, les effets aigus de l'ingestion d'étain sont *a priori* fonction de la concentration (entraînant une irritation gastrique locale) plutôt que liés à l'absorption systémique d'étain. Une deuxième étude met en cause l'ingestion de la soupe de tomate contenant de l'étain qui avait migré à partir de boîtes non laquées. Les concentrations d'étain ont été étudiées (<0,5, 201, et 267 mg / kg). Aucune preuve d'effet aigu n'a été observée dans cette étude. Dans ces deux études, le seuil de dose sans effet, qui a été déterminé à environ 67 mg d'étain, est d'environ 5 à 67 fois plus élevé que les estimations des apports moyens journaliers du JECFA et est similaire à la dose journalière estimée (50-60 mg) de personnes qui ont régulièrement consommé des fruits, des légumes et du jus de fruits contenus dans des boîtes non laquées (OMS, 2005).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

On trouve décrit dans la littérature ancienne un certain nombre de cas d'exposition professionnelle à des poussières et à des fumées contenant de l'oxyde d'étain (IV) insoluble ayant entraîné une pneumoconiose bénigne. L'affection est caractérisée par des opacités micronodulaires des poumons, provoquée apparemment par les dépôts d'oxyde d'étain (IV). La stannose (stannose = intoxication aux oxydes d'étain) n'est associée ni à une fibrose, ni à la diminution de la fonction pulmonaire.

Une irritation oculaire et nasale passagère a été observée chez le cobaye exposé au chlorure d'étain (IV) par inhalation. L'étain métal ne provoque probablement pas d'irritation cutanée, tandis que le chlorure d'étain (II) et le chlorure d'étain (IV) sont des irritants cutanés. Dans certaines études, l'inclusion de chlorure d'étain (II) dans l'alimentation pendant 4-13 semaines a provoqué des lésions des tissus digestifs indiquant une irritation locale. Les publications anciennes contiennent des observations faisant état d'effets gastro-intestinaux (nausées, crampes abdominales, vomissements et diarrhée) chez l'homme après consommation de fruits ou de jus de fruit en boîte de métal non vernie. Les effets semblent résulter d'une irritation gastrique locale due à l'étain en solution. Un petit nombre de personnes ont eu des réactions cutanées indiquant une réponse allergique locale avec un test cutané de provocation à l'étain et au chlorure d'étain (II), mais, bien que très répandu, l'étain ne semble pas être un allergène cutané important (ATSDR, 2005 ; OMS, 2005).

2.3.2. Effets cancérigènes

Aucune activité cancérogène du chlorure d'étain (II) n'est apparue clairement lorsqu'il est administré dans l'alimentation à des rats et des souris pendant 2 ans. Des essais biologiques plus limités sur l'étain métal, le chlorure d'étain (II) et un petit nombre d'autres composés stanniques n'ont eux non plus pas montré d'activité cancérogène. Dans des essais à court terme sur la génotoxicité, le chlorure d'étain (II) n'a pas induit de mutation sur les bactéries, ni de mutation ou de conversion géniques chez les levures, ni de lésion de l'ADN dans les cultures cellulaires d'hépatocytes de rats. A noter toutefois que le chlorure d'étain (II) était actif chez *Escherichia coli*. En culture, le chlorure d'étain (II) a provoqué des lésions chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster ainsi que des lésions de l'ADN de lymphocytes humains, de cellules ovariennes de hamster et de plasmides. Le chlorure d'étain (IV) testé *in vitro* n'a pas provoqué de lésion de l'ADN dans les cellules ovariennes de hamster mais des aberrations

¹ 1 ppm = 11 mg.m⁻³ (ppm molaire)

chromosomiques. Le fluorure d'étain (II) a provoqué des lésions de l'ADN dans des cultures de lymphocytes humains. Le mécanisme à l'origine des lésions chromosomiques provoquées par l'étain dans les cellules de mammifères en culture n'est pas clair, même si l'on sait que certains composés inorganiques peuvent donner des résultats positifs dans ces essais par suite d'une modification des ions, ou du pH du milieu (OMS, 2005).

Composé	Classement	Organisme
Fentine - acétate	3	Union Européenne (JOCE, 2001) ¹ Union Européenne (JOCE, 2008) ²
Fentine - hydroxyde	3	Union Européenne (JOCE, 2001) ¹ Union Européenne (JOCE, 2008) ²
Oxyde de dibutylétain	D	EPA (1997)

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé l'étain et ses composés comme mutagène (JOCE, 2001 ; JOCE 2008).

Un grand nombre d'études de génotoxicité sur l'oxyde de tributylétain montrent des résultats négatifs (EPA, 1997).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le fentine-acétate et le fentine-hydroxyde comme reprotoxiques de catégorie 3 (JOCE, 2001) et toxiques pour la reproduction de catégorie 2 (JOCE, 2008).

On a pu identifier que des données limitées concernant l'effet toxique potentiel des composés inorganiques de l'étain sur la reproduction et le développement. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat lorsque l'étain (sous une forme non caractérisée, obtenue en mélangeant du chlorure d'étain (II) en solution aqueuse et de la caséine¹ avant l'introduction dans l'alimentation) a été donné dans l'alimentation pendant trois générations ou lorsque du fluorure d'étain (II), du pentachlorostannite de sodium ou du pentafluorostannite de sodium ont été administrés dans l'alimentation tout au long de la gestation. De même, le traitement répété par gavage de femelles gestantes, rats, souris et hamsters, par le chlorure d'étain (II) n'a pas eu d'effet indésirable sur les fœtus (OMS, 2005 ; US-EPA, 1997).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie d'exposition dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

■ OMS - JECFA, 2005 : 2 000 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (étain inorganique) - provisoire

Le JECFA propose une PTWI de 14 mg/kg/semaine, or, cette valeur n'est pas présentée associée à un descripteur de dose. A noter toutefois que cette valeur ne peut pas être assimilée à une VTR aiguë car, selon le comité du JECFA, si l'irritation du tractus gastro-intestinal survient après l'ingestion d'un contenant de l'étain, cette irritation de la concentration et de la nature de l'étain dans l'aliment, plutôt que de la quantité ingérée. Le Comité indique que l'étain inorganique à des concentrations supérieures à 150 mg / kg dans les boissons en conserve ou 250 mg / kg dans les aliments en conserve, peut conduire à des manifestations aiguës d'irritation gastrique chez certains individus. Par conséquent, l'ingestion de portions de taille raisonnable contenant de l'étain inorganique à des concentrations égales aux normes proposées pour les boissons en canettes (200 mg / kg) peut conduire à des effets indésirables. **Ces valeurs ne peuvent pas *a priori* être assimilées à des VTR dans la mesure où elles ne permettent pas d'exclure des effets sanitaires.**

¹ principale protéine du lait

4.2. VTR intermédiaire

■ ATSDR, 2005 : 300 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (étain inorganique)

Cette MRL intermédiaire est basée sur une étude chez les rats exposés pendant 13 semaines à des doses d'exposition de 0, 9,5, 32, 95 et 315 mg / kg / jour (De Groot *et al.*, 1973). Les effets surveillés incluaient la survie, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie (hémoglobine, hémocrite, nombre total d'érythrocytes, les leucocytes totaux et différentiels), la chimie du sérum, (transaminases, phosphatase alcaline, bilirubine), l'analyse d'urine, le poids des organes et les pathologies microscopiques. Le plus haut niveau d'exposition testé a causé une réduction de la consommation alimentaire et de distension abdominale sur la première semaine. A la semaine 8, la perte de poids corporel s'est produite chez les mâles et femelles et un mâle est mort. A la semaine 9, trois autres mâles sont morts et le groupe a été abandonné. Les rats exposés à 95 mg d'étain. $\text{kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ont montré un manque d'appétit et une distension abdominale au bout des 2 premières semaines, ce qui a été associé à la diminution de la consommation alimentaire, toutefois, ces 2 aspects se sont accentués pendant l'exposition. A la fin de l'expérience, aucune différence significative du poids corporel n'a été observée. La consommation alimentaire a été également faible uniquement lors de la première semaine dans le groupe de rats exposé à 32 mg d'étain/kg/jour. La concentration d'hémoglobine a significativement diminué à partir de la semaine 4 dans les groupes de rats exposés à 95 et 315 mg d'étain/kg/jour (environ 12 et 20 %, respectivement), et à partir de la semaine 4 dans le groupe de rats exposé à 32 mg d'étain/kg/jour (réduction de 3 %). Les taux finaux d'hémoglobine et d'hématocrite ont diminué au sein des groupes de rats les plus exposés (6 et 4%, respectivement).

Finalement, un NOAEL de 32 mg d'étain. $\text{kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (sous forme de chlorure d'étain) a été défini à partir des résultats obtenus dans l'étude pour les **effets hématologiques**. A ce NOAEL a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation des animaux à l'homme et 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine). Un MRL intermédiaire de 0,3 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé pour l'étain inorganique. La dose de 95 mg/kg/jour est également considérée comme un LOAEL. Ce niveau d'exposition correspond à une réduction de 12 % la concentration en hémoglobine.

Calcul : $32 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,32 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à $3.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

■ ATSDR, 2005 : 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (dichlorure de dibutylétain)

Cette valeur est basée sur une étude animale (Seinen *et al.*, 1977). Des groupes de rats mâles en sevrage ont reçu des rations contenant 0, 50 ou 150 ppm (mg/kg) de la substance pendant 4 à 6 semaines. Basé sur un poids de 0,2 kg, on peut estimer que les niveaux prévus de doses de dichlorure de dibutylétain sont d'environ 0, 5 et 15 mg/kg/jour. Les effets examinés incluaient le poids corporel et des paramètres des réponses immunitaires (réponse humorale *via* la mesure de formation d'anticorps). La réponse immunitaire cellulaire a été évaluée en examinant le rejet d'allogreffe¹. Finalement, après 4 semaines d'exposition, le poids corporel n'a pas été significativement modifié par rapport aux animaux témoins, mais après 6 semaines d'exposition, il était de 28 % inférieur aux témoins dans le groupe à forte dose. Par ailleurs, le temps le rejet d'allogreffe a été considérablement retardé dans le groupe à dose élevée par rapport aux témoins.

Suite aux différents résultats obtenus, la dose de 5 mg de substance/kg/ jour a été définie comme le LOAEL de l'étude pour des **effets immunologiques**. Afin d'obtenir la MRL intermédiaire, un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'extrapolation à l'homme des résultats animaux, 10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine) a été appliqué à ce NOAEL.

Calcul : $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1000 = 0,005 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

■ ATSDR, 2005 : 0,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (oxyde de tributylétain)

Cette valeur est basée sur l'étude animale de Vos *et al.* (1990). Des groupes de rats mâles ont reçu une alimentation contenant 0, 0,5, 5 ou 50 ppm d'oxyde de tributylétain pendant 18 mois (0 ; 0,5 ; 5 ; 50 mg/kg). Ce régime correspond à une dose d'exposition d'environ 0, 0,025, 0,25 et 2,5 mg/kg/jour en substance. Dans le cadre de cette étude, les paramètres de résistance spécifique des animaux (immunoglobulines M – IgM - et immunoglobuline G - IgG) ont été mesurés après exposition à plusieurs substances ou éléments étrangers à l'organisme de l'animal (ex : ovalbumine et tuberculine après 6 mois de traitement, le parasite *Trichinella spiralis* après 5,5 mois de traitement, *Listeria monocytogenes* après 5 mois de traitement).

Finalement, sur la base de la dépression des niveaux en IgE et d'une augmentation du nombre de *T. spiralis* dans le muscle après 5,5 mois d'exposition à l'oxyde de tributylétain, un LOAEL de 0,25 mg / kg / jour et un NOAEL de 0,025 mg/kg/jour ont été déterminés pour des **effets immunologiques**. Un facteur d'incertitude de 100 (10 pour

¹ Greffe pratiquée entre deux individus appartenant à la même espèce animale, mais génétiquement différente.

l'extrapolation des animaux à l'homme et 10 pour la variabilité intraspécifique) a ensuite été appliqué au NOAEL pour le calcul de la RfD.

Calcul : $0,025 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,00025 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à $3.10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

■ **US-EPA, 1997 : 0,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (oxyde de tributylétain)**

Cette valeur est basée sur l'étude animale de Vos *et al.* (1990). Des groupes de rats mâles ont reçu une alimentation contenant 0, 0,5, 5 ou 50 ppm d'oxyde de tributylétain pendant 18 mois (0 ; 0,5 ; 5 ; 50 mg/kg). Ce régime correspond à une dose d'exposition d'environ 0, 0,025, 0,25 et 2,5 mg/kg/jour en substance. Dans le cadre de cette étude, les paramètres de résistance spécifique des animaux (immunoglobulines M – IgM - et immunoglobuline G - IgG) ont été mesurés après exposition à plusieurs substances ou éléments étrangers à l'organisme de l'animal (ex : ovalbumine et tuberculine après 6 mois de traitement, le parasite *Trichinella spiralis* après 5,5 mois de traitement, *Listeria monocytogenes* après 5 mois de traitement).

Finalement, sur la base de la dépression des niveaux en IgE et d'une augmentation du nombre de *T. spiralis* dans le muscle après 5,5 mois d'exposition à l'oxyde de tributylétain, un LOAEL de 0,25 mg / kg / jour et un NOAEL de 0,025 mg / kg / jour ont été déterminés pour des **effets immunologiques**. L'EPA a dérivé une BDM10 de 0,03 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour estimer la VTR à laquelle on applique un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation des animaux à l'homme et 10 pour la variabilité intraspécifique).

Calcul : $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,0003 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

■ **ATSDR, 2005 : 0,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (oxyde de tributylétain)**

Cette VTR est établie comme la VTR intermédiaire, pour **des effets immunologiques**, sur la base d'un NOAEL de 0,025 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation des animaux à l'homme et 10 pour la variabilité intraspécifique).

Calcul : $0,025 \times 1/100 = 0,00025 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à $3.10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)

■ **RIVM, 2009 : 200 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (étain inorganique)**

Le RIVM se base sur un NOAEL de 20 mg d'étain/kg/jour obtenue dans une étude du JECFA en 1988 ayant porté sur des rats. L'effet critique associé à cette valeur est une petite augmentation de **l'accumulation d'étain dans l'os et une diminution de l'efficacité alimentaire**. En appliquant le facteur d'incertitude standard de 100 (10 pour la variation inter et intraspécifique de 10) à ce NOAEL, une DJA de 0,2 mg/kg/jour est proposée par le RIVM.

■ **Expertise Anses, 2016 : aucune VTR (étain inorganique)**

Dans son étude relative à l'Alimentation Totale Infantile, l'Anses considère en 2016 qu'aucune VTR ne peut être attribuée à l'étain inorganique pour la voie digestive et cette durée d'exposition.

4.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour ce type d'effets dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-air-interieur-vgai>

Étain et ses composés								
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée de l'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur (mg/kg/jour)	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérigènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérigènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestif	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire - Etain inorganique	300 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hématologiques	NOAEL = 32	100	ATSDR, 2005
	Intermédiaire - Dichlorure de dibutyletain	5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets immunologiques	LOAEL = 5	1000	ATSDR, 2005
	Intermédiaire - Oxyde de tributylétain	0,3 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets immunologiques	NOAEL = 0,025	100	ATSDR, 2005
	Chronique – effets non cancérigène Oxyde de tributylétain	0,3 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets immunologiques	BMD10= 0,03 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	EPA, 1997
	Chronique – effets non cancérigène Etain inorganique	Aucune VTR	-	-	-	-	-	Expertise Anses, 2016
	Chronique – effets cancérigènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Il n'existe pas de valeur d'exposition professionnelle française pour l'étain et ses composés.

7. Bibliographie

Anses, Etude de l'Alimentation Totale Infantile - Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation, Tome 1 & 2. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2005, Toxicological Profile for Tin, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=543&tid=98> (consulté en décembre 2014)

EPA (Environmental Protection Agency), 1997, Tributyltin oxide (CASRN 56-35-9), <http://www.epa.gov/iris/subst/0349.htm> (consulté en décembre 2014).

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

OMS, Concise International Chemical Assessment Document 65 (CIDAD 65), 2005, Tin and inorganic tin compounds, 81 p. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad65.htm> (consulté en décembre 2014).

JOCE, 2001, Commission directive 93/72/EC, 28st ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

Ethylbenzène (N° CAS 100-41-4) – REV 06/2023

I. Généralités

I.1. Identification

L'éthylbenzène est un liquide incolore à température et pression ambiante. Son seuil de détection serait de 2 mg.m⁻³ dans l'air et de 138 mg.L⁻¹ dans l'eau à 15°C (IPCS, 1996). L'éthylbenzène est une substance organique volatile (Santé Canada, 2005).

I.2. Utilisation

L'éthylbenzène est principalement utilisé dans la fabrication du styrène (lui-même utilisé dans la production de polystyrène, matières plastiques et caoutchoucs synthétiques). Il est utilisé comme solvant pour les peintures et les laques. Il est utilisé comme intermédiaire chimique. Il entre dans la composition de l'essence automobile (rôle antidétonant) (Ineris, 2005).

I.3. Sources d'exposition

L'éthylbenzène émis dans l'environnement provient essentiellement des émissions du trafic automobile ou d'émissions lors de sa production ou de ses utilisations industrielles (Ineris, 2005). L'éthylbenzène est présent naturellement dans le pétrole brut et les huiles de pétrole (Santé Canada, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, l'éthylbenzène est uniquement sous forme gazeuse. Il est dégradé par réactions avec les radicaux hydroxyls (complètement en 2,9 jours).

Dans l'eau, l'éthylbenzène peut s'adsorber sur les particules. Il se volatilise à partir de l'eau de surface.

Dans les sols, la mobilité de l'éthylbenzène est modérée.

Dans les végétaux : il n'a pas été retrouvé, dans la littérature consultée d'information sur le comportement et les concentrations de l'éthylbenzène dans les végétaux.

Concentrations environnementales en éthylbenzène			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone rurale < 2 µg.m ⁻³	Synthèse de la littérature	IPCS, 1996
	zone urbaine : 0,74-100 µg.m ⁻³		
	médiane : 1,1 µg.m ⁻³	8723 échantillons dans 93 sites américains (Kelly et al., 1994)	ATSDR, 2007
	zone éloignée : 0,7 µg.m ⁻³	médiane de 6 sites	ATSDR, 2007
	zone rurale : 0,06 µg.m ⁻³	médiane de 122 sites	
Eau	zone urbaine et suburbaine : 2,7 µg.m ⁻³	médiane de 886 sites urbains et 1532 sites suburbains américains en 1980	
	eau de surface en zone non industrielle < 0,1 µg.L ⁻¹	synthèse de la littérature	IPCS, 1996
	eau souterraine en zone non industrielle < 0,1 µg.L ⁻¹		
Sol	eau de surface < 5 µg.L ⁻¹	médiane de 1100 échantillons américains de 1980 à 1982	ATSDR, 2007
	sédiments de zone non industrielle < 0,5 µg.kg ⁻¹	synthèse de la littérature	IPCS, 1996
	sédiments : 5 µg.kg ⁻¹		ATSDR, 2007

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 4,35 mg.m⁻³ (OEHHA, 2000)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Les principales voies d'exposition humaine à l'éthylbenzène sont les voies respiratoire et cutanée. Environ la moitié de l'éthylbenzène inspiré est absorbé. Environ 5 % est éliminé par expiration, inchangé, le reste est métabolisé en acides ménéliques (Ineris, 2005).

2.2. Toxicité aiguë

A partir de 442 à 882 mg.m⁻³, il est rapporté que les vapeurs d'éthylbenzène peuvent provoquer une irritation des yeux, du nez et des muqueuses. Des concentrations plus élevées peuvent provoquer une dépression du système nerveux central et des atteintes hépatiques et rénales (Ineris, 2005 ; IPCS, 1996).

Il n'y a pas d'étude sur les effets digestifs et cutanés de l'éthylbenzène en toxicité aiguë (Ineris, 2005).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Aucune étude chez l'homme ne permet actuellement de décrire les effets de l'éthylbenzène, quelle que soit la voie d'exposition (Ineris, 2005).

Chez l'animal, les organes cibles de l'éthylbenzène après une exposition chronique par voie respiratoire sont le foie (augmentation du poids du foie et activation du métabolisme hépatique) et les reins (augmentation du poids des reins) (Ineris, 2005).

2.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été trouvé d'association entre l'exposition par voie respiratoire à l'éthylbenzène et le cancer. L'exposition par voie digestive et cutanée n'a pas été étudiée (Ineris, 2005).

Classements cancérogènes de l'éthylbenzène	
Classement	Organisme
2B	CIRC (2000)
D	EPA (1991)

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé l'éthylbenzène comme génotoxique (JOCE, 1993 ; JOCE, 2008).

En général, les résultats disponibles sur les études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* suggèrent que l'éthylbenzène n'est pas génotoxique. Quelques études montrent des résultats positifs mais la signification de ces résultats positifs n'est pas connue (ATSDR, 2010).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé l'éthylbenzène comme reprotoxique (JOCE, 1993 ; JOCE ; 2008).

Aucune étude sur l'homme n'est disponible dans la littérature consultée, quelle que soit la voie d'exposition. (Ineris, 2005).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2010 : 5 ppm (22 mg.m⁻³) / 1-14 j**

La VTR est établie à partir des résultats de l'étude de Cappaert *et al.* (2000). L'étude porte sur l'exposition de rats Wag/Rij (8 rats par groupe, sans séparation des sexes) à des concentrations de 0, 300, 400 ou 550 ppm d'éthylbenzène (pureté à 99 %), 8 heures par jour pendant 5 jours. Le poids des animaux est mesuré chaque semaine. 3 à 6 semaines après la dernière exposition, il est réalisé différentes mesures acoustiques (mesure du produit de distorsion des émissions oto-acoustiques, mesure du potentiel d'action, comptage de cellules ciliées). Une BMDL de 81,10 µmol.L⁻¹ correspondant à la concentration moyenne d'éthylbenzène mesurée dans le sang a servi à établir la VTR. Le modèle de Hill a permis de convertir la dose interne d'éthylbenzène en concentration équivalente humaine soit 154,26 ppm (671,03 mg.m⁻³). L'effet critique observé correspondant à une **détérioration significative des niveaux d'audition** mesurés par le potentiel d'action. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme avec des ajustements dosimétriques et 10 pour la variabilité humaine).

- **Anses, 2016 : 22 mg.m⁻³ / 5 jours (ATSDR, 2010)**

Dans un rapport d'étude paru en 2016, l'ANSES considère que la VTR de l'ATSDR de 2010 est pertinente pour estimer les risques aigus suite à une exposition à l'éthylbenzène. En l'état des connaissances, l'ANSES considère que le niveau de confiance global pour cette VTR est fort.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2010 : 2 ppm (9 mg.m⁻³) / 15-365j**

La VTR est établie à partir des résultats de l'étude de Gagnaire *et al.* (2007). L'étude porte sur l'exposition de rats Sprague-Dawley (14 rats par niveau d'exposition) à des concentrations de 0, 200, 400, 600 ou 8000 ppm d'éthylbenzène (pureté à 99 %), 6 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 13 semaines. Une BMDL de 19,94 µmol.L⁻¹ correspondant à la concentration moyenne d'éthylbenzène mesurée dans le sang a servi à établir la VTR. Le modèle PBPK a permis de convertir la dose interne d'éthylbenzène en concentration équivalente humaine soit 63,64 ppm (276,83 mg.m⁻³). L'effet critique observé correspondant à une **détérioration significative des niveaux d'audition**. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme avec des ajustements dosimétriques et 10 pour la variabilité humaine).

- **Anses, 2016 : 4,3 mg.m⁻³**

L'étude de Gagnaire *et al.* (2007), pour laquelle des effets ototoxiques par inhalation ont été observés chez les rats après une exposition subchronique (13 semaines), a été jugée de bonne qualité par l'ANSES. Il s'agit de la même étude source choisie par l'ATSDR pour la construction de sa VTR subchronique.

Les données expérimentales établies dans cette étude sur la perte de cellules ciliées externes ont pu être modélisées par l'Anses à l'aide des modèles mathématiques utilisés par le logiciel Proast (Proast software version 38.9) élaboré par le RIVM afin d'établir une BMC. L'objectif de la démarche est d'estimer la concentration correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR (Benchmark Response). Suivant les recommandations de l'US EPA, le BMR correspond à une augmentation d'une fois l'écart-type par rapport à la moyenne du contrôle. Une augmentation d'un écart type correspond ici à un niveau de réponse de 50%. Lors de la détermination de la BMCL (limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC), plusieurs modèles mathématiques ont été testés. Dans le cas de l'éthylbenzène, le modèle s'ajustant le mieux aux données expérimentales relatives à la perte de cellules ciliées est le modèle de Hill pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% d'une concentration correspondant à une augmentation de 50% de la réponse par rapport au groupe non exposé :

$$-BMC_{0,5} = 136,9 \text{ ppm}$$

$$-BMC_{0,5L90} = 119,7 \text{ ppm}$$

Sur la base de ces résultats, il a été proposé de retenir comme concentration critique, la $BMC_{0,5L90}$ construite pour l'effet critique « perte de cellules ciliées externes ». Une série d'ajustement a été considérée pour proposer une VTR applicable à la population générale :

L'ajustement dosimétrique (inter-espèce) conduit à retenir une $BMC_{0,5L90HEC}$ équivalente pour les hommes que celle déduites pour les rats, à savoir 119,7 ppm.

Les animaux ont été exposés 6 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 13 semaines. Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué. Il conduit à l'obtention d'une $BMC_{0,5L90HECADJ}$ de 25,6 ppm.

Un facteur d'incertitude de 25 est appliqué à cette BMC (2,5 pour la variabilité inter-espèces et 10 pour la variabilité interindividuel) pour obtenir finalement une VTR de 4,3 $mg.m^{-3}$ associée à un effet ototoxique (système auditif).

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

▪ EPA, 1991 : 1 $mg.m^{-3}$

Cette VTR est établie à partir des études d'Andrew *et al.* (1981) et Hardin *et al.* (1981). Les expérimentations ont porté sur des rats Wistar (n=78-107 par concentration) et des lapins blancs de Nouvelle-Zélande (n= 29-30 par concentration) exposés 6 à 7 heures par jour, 7 jours par semaine durant 1 à 19 jours et 1 à 24 jours de gestation respectivement, à des concentrations de 0, 100 ou 1000 ppm (434 ou 4342 $mg.m^{-3}$) (Andrew *et al.*, 1981). Les animaux sont sacrifiés 1 jour avant le terme (21 jours pour les rats et 30 jours pour les lapins). Il est effectué un examen histopathologique des organes maternels et du fœtus. Un NOAEL de 434 $mg.m^{-3}$ est déterminé chez les lapins. Cette valeur est considérée également comme le NOAEL équivalent pour l'homme étant donné que les valeurs expiratoires ne sont pas connues pour le lapin (facteur 1 par défaut). Un LOAEL de 1000 ppm (434 $mg.m^{-3}$) a été déterminé chez les rats pour **des retards du développement chez le fœtus**. Il est appliqué au NOAEL de 434 $mg.m^{-3}$ un facteur d'incertitude 300 (3 pour la conversion interespèces, 10 pour la protection des individus particulièrement sensibles et 10 pour l'absence de reproduction multigénérationnelle et pour l'absence d'étude chronique).

▪ IPCS, 1996 : 22 $mg.m^{-3}$

L'IPCS propose une valeur guide établie à partir d'un NOEL de 2150 $mg.m^{-3}$ et d'un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité interespèces, 5 pour la variabilité intraespèces et 2 pour le manque de données sur la toxicité chronique). L'IPCS précise que le NOAEL (dose n'entraînant pas d'effet délétère) est plus élevé que la dose la plus forte testée (1000 ppm). En effet, **l'augmentation du poids du foie** associée au NOEL n'a pas d'effet histopathologique. La description de ces éléments nous amène à penser que l'IPCS doit s'appuyer sur les résultats de l'étude d'Andrew *et al.* (1981).

▪ RIVM, 2001 : 770 $\mu g.m^{-3}$

Cette VTR s'appuie sur les résultats de l'étude de cancérogénicité NTP (1999) sur les rats et les souris. Les effets critiques sont des **effets hépatiques et rénaux**. Le NOAEL déterminé pour établir la VTR est issue d'une étude subchronique du NTP de 1992 car le NOAEL déterminé lors de l'étude du NTP de 1999 est plus élevé (430 $mg.m^{-3}$ versus 1075 $mg.m^{-3}$). L'extrapolation à une exposition continue (24 heures par jour, 7 jours par semaine) aboutit à une concentration de 77 $mg.m^{-3}$. A cette concentration il est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation interespèces et 10 pour l'extrapolation intraespèces).

▪ OEHHA, 2000 : 2 $mg.m^{-3}$

Cette VTR est établie à partir de l'étude NTP (1999) présentée plus haut et sur l'étude de Chan *et al.* (1998). La VTR est établie à partir du NOAEL expérimental de 75 ppm pour des effets critiques de **néphrotoxicité, de réduction du poids du corps chez les rats, d'hyperplasie de la glande pituitaire, d'altération et de nécrose des cellules hépatiques** chez la souris. Il est ensuite calculé un NOAEL moyen expérimental de 13 ppm (56,6 $mg.m^{-3}$) et un NOAEL équivalent chez l'homme de 13 ppm également (rapport par défaut de 1 pour les effets systémiques du gaz chez les 2 espèces, animale et humaine). A ce NOAEL il est appliqué un facteur d'incertitude de 30 (10 pour la variabilité intraespèce et 3 pour la variabilité interespèce).

▪ ATSDR, 2010 : 0,06 ppm (0,3 $mg.m^{-3}$)

Cette VTR est établie à partir d'une étude du NTP (1999). Elle porte sur des rats F344/N et des souris B6C3F1 (50 animaux par sexe et par dose) exposés à des concentrations de 0, 75, 250 ou 750 ppm d'éthylbenzène par voie respiratoire, 5 jours par semaine, 6 heures par jour pendant 104 semaines pour les rats et pendant 103 semaines pour les souris. Les animaux sont examinés mensuellement. Les animaux survivants sont tués et leurs organes examinés. Il n'est pas établi de NOAEL. Il est établi un LOAEL de 75 ppm (326 $mg.m^{-3}$) et un LOAEL ajusté de 17,45 ppm (75 $mg.m^{-3}$) pour une **augmentation significative de néphropathies sévères** chez les rats femelles après 2 ans d'exposition. Il est appliqué au LOAEL ajusté un facteur d'incertitude de 300 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme avec des ajustements dosimétriques et 10 pour la variabilité humaine).

- **Anses, 2016 : 1,5 mg.m⁻³**

L'étude de Gagnaire et al. (2007), pour laquelle des **effets ototoxiques** par inhalation ont été observés chez les rats après une exposition subchronique (13 semaines), a été jugée de bonne qualité par l'ANSES. Il s'agit de la même étude source choisie par l'ATSDR pour la construction de sa VTR subchronique. La même démarche est appliquée que celle appliquée pour l'estimation d'une VTR sub-chronique.

Un facteur d'incertitude de 75 est appliqué à la $BMC_{0,5L_{90HECADJ}}$ (2,5 pour la variabilité inter-espèces, 10 pour la variabilité interindividuel et 3 pour la transposition subchronique à chronique) pour obtenir finalement une VTR de 1,5 mg.m⁻³ associée à un effet ototoxique (système auditif).

3.4.2. Effets cancérogènes

- **OEHA, 2009 : 2,5.10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹**

Cette VTR a été établie à partir des données de **tumeurs rénales** chez le rat mâle (NTP, 1999). L'étude a été décrite précédemment pour les effets à seuil. Il est utilisé un modèle linéaire multi-étapes et des méthodes de benchmark doses.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2010 : 0,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹ / I5-365j**

La VTR est établie à partir des résultats de l'étude de Mellert et al. (2007). L'étude porte sur l'exposition de rats Wistar (10 rats mâle et 10 rats femelle par niveau d'exposition) à des concentrations de 0, 75, 250, 750 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'éthylbenzène pendant 13 semaines. Un NOAEL de 75 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un LOAEL de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ont été établis pour des **effets hépatiques**. Une BMDL de 6,61 µmol.L⁻¹ correspondant à la concentration moyenne d'éthylbenzène mesurée dans le sang a servi à établir la VTR. Le modèle log-logistique a permis de convertir la dose interne d'éthylbenzène en concentration équivalente humaine soit 10,68 mg.kg⁻¹.j⁻¹. L'effet critique observé correspondant à des effets hépatiques. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme avec des ajustements dosimétriques et 10 pour la variabilité humaine).

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

- **EPA, 1991 : 100 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

Cette valeur a été établie à partir des résultats de l'étude de Wolf et al. (1956). Cette étude porte sur des rats femelles albinos (n=10 / dose et 20 contrôles) exposés par gavage pendant 182 jours à des doses de 13,6, 136, 408 ou 680 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'éthylbenzène dans de l'huile d'olive pendant 5 jours par semaine. Les effets recherchés portent sur la croissance, la mortalité, l'apparence et le comportement, des paramètres hématologiques, la concentration de l'urée dans le sang, le poids moyen des organes et du corps, des paramètres histopathologiques et des comptages dans la moelle osseuse. Il a été déterminé un NOEL de 136 mg.kg⁻¹.j⁻¹ associé à des **modifications histologiques du foie et des reins**. Il a été appliqué au NOEL ajusté de 97,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour la variabilité intraespèce, 10 pour la variabilité interespèce et 10 pour l'extrapolation de données subchroniques à des effets chroniques).

- **RIVM, 2001 : 100 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

Cette VTR s'appuie sur la VTR précédemment établie par le RIVM (1991) et l'intégralité de l'explication de l'obtention de la VTR n'est donc pas reprise dans la monographie de 2001. La VTR a été établie à partir d'un NOAEL ajusté de 97 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (l'ajustement porte sur l'extension des résultats de 5 jours par semaine à 7 jours par semaine) auquel il est appliqué un facteur d'incertitude de 1000. L'étude clef n'est pas précisée dans cette mise à jour.

4.3.2. Effets cancérogènes

- **OEHHA, 2009 : $1,1 \cdot 10^{-2} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

Cette VTR a été établie à partir des données de tumeurs rénales chez le rat mâle (NTP, 1999). L'étude a été décrite précédemment pour les effets à seuil. Le potentiel cancérogène est basé sur des modèles PPBK (estimation de doses internes). La dose interne par voie respiratoire est équivalente pour la voie orale selon les hypothèses que 100% de la dose orale est absorbée et métabolisée, pour des faibles concentrations. Pour dériver la VTR sans seuil orale, la VTR sans seuil respiratoire est multipliée par le poids moyen (70 kg) et divisée par le taux respiratoire (20 m³/j).

L'OEHHA a dérivé la VTR digestive sans seuil à partir de l'étude clé ayant servi à dériver la VTR respiratoire sans seuil. Pour cette étude, l'effet associé à la VTR respiratoire sans seuil est un effet qui n'est pas local (comme un cancer nasal). La VTR digestive sans seuil **peut donc être retenue pour des calculs de risques**.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Ethylbenzène Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	22 mg.m ⁻³	1-14j	A	Détérioration des niveaux auditifs	BMDL = 671 mg.m ⁻³	30	Expertise ANSES, 2016 (ATSDR, 2010)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	4,3 mg.m ⁻³	15-365j	A	Détérioration des niveaux auditifs	BMC _{0,5L90 HEC ADJ} = 25,6 ppm	25	Anses, 2016
	Chronique – effets non cancérogènes	1,5 mg.m ⁻³	-	A	augmentation significative de néphropathies sévères	BMC _{0,5L90 HEC ADJ} = 25,6 ppm	75	Anses, 2016
	Chronique – effets cancérogènes	2,5 10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Tumeurs rénales	-	-	OEHHA, 2009
Digestive	Aiguë							
	Intermédiaire	0,4 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	BMDL = 10,68 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	30	ATSDR, 2010
	Chronique – effets non cancérogènes	100 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques et rénaux	NOEL = 136 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	EPA, 1991
	Chronique – effets cancérogènes	0.011 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	A	Tumeurs rénales	-	-	OEHHA, 2009

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 88,4 mg.m-3 pour (INRS, 2008)

VLCT = 442 mg.m-3 pour (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Anses, Elaboration de VTR aiguë et chronique par voie respiratoire pour l'éthylbenzène, Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective, 2016. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2016SA0004Ra.pdf> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2010, Toxicological Profile for Ethylbenzene, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp110.pdf> (consulté en juin 2011).

CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), 2007, Evaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme, liste de tous les agents évalués à ce jour, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf> (dernière consultation le 14/05/2010).

EPA (Environmental Protection Agency), 1991, ethylbenzene (CASRN 100-41-4), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0051.htm> (consulté en juin 2011).

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2005, Ethylbenzène, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, 54 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2007, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED984 Aide-Mémoire Technique, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem, 1996, Environmental Health Criteria 186 Ethylbenzene, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc186.htm#PartNumber:1> (consulté en juin 2011).

JOCE, 1993, Commission directive 93/72/EC, 19^{se} ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n° 1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=208 (consulté en juin 2011).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en juin 2011).

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf> (consulté en juin 2011).

Santé Canada, 2005, Ethylbenzène. N°CAS : 100-41-4, Rapport sur l'état des connaissances scientifiques sous-jacentes à une évaluation préalable des effets sur la santé, 17 p, http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/ethylbenzene/ethylbenzene-fra.pdf (consulté en juin 2011).

Fluorure d'hydrogène (N° CAS 7664-39-3) – REV 07/2017

I. Généralités

I.1. Identification

Le fluorure d'hydrogène (HF) est un gaz incolore, corrosif, irritant et suffoquant (Ineris, 2009 ; ATSDR, 2003). HF appartient à la famille des fluorures (Ineris, 2009). HF est un composé ininflammable, toutefois, son action corrosive sur les métaux peut entraîner un dégagement d'hydrogène, source d'incendies ou d'explosions (Inrs, 2011). En solution aqueuse, on parle d'acide fluorhydrique.

I.2. Utilisation

Le fluorure d'hydrogène sert principalement en chimie minérale et organique dans les domaines de la fabrication des substances fluorocarbonées, pour la préparation des solutions aqueuses d'acide fluorhydrique, dans l'industrie de l'aluminium, dans l'industrie nucléaire, pour les opérations d'alkylation sur des produits dérivés du pétrole et pour la fabrication de produits chimiques.

Concernant plus particulièrement l'industrie de l'aluminium, HF est un gaz issu des procédés de réduction électrolytique de l'alumine. Il est utilisé pour la production du fluorure d'aluminium et de la cryolite synthétique (Ineris, 2009).

I.3. Sources d'exposition

La présence de HF dans l'environnement est naturelle et anthropique. La principale source naturelle d'émission provient de l'activité volcanique. La principale source anthropique d'émission provient des industries qui fonctionnent au charbon mais d'autres sources industrielles émettent également du HF (industrie de la chimie, de l'acier, du magnésium, produits argileux). HF peut également être émis par les incinérateurs dû à la présence de matériaux contenant du fluor dans les déchets (ATSDR, 2003)

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, HF est essentiellement présent sous forme gazeuse. Il est lessivé de l'atmosphère vers les sols et les eaux de surface par dépôts secs et humides. HF peut être absorbé par la pluie et former un aérosol d'acide fluorhydrique (Ineris, 2009).

Dans l'eau, HF est très soluble et se dissocie en ions hydronium (H_3O^+) et ion fluorure (F^-). Les ions fluorures forment alors des complexes avec d'autres composés (Al^{3+} , Mg^{2+} et Ca^{2+}) (Ineris, 2009).

Dans les sols, le devenir des ions F^- est influencé par le pH et par la formation de complexes d'aluminium ou de calcium (Ineris, 2009).

Concentrations environnementales en fluorure d'hydrogène			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	1-7,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Teneur dans l'air aux États-Unis	ATSDR, 2003
	0,13-0,22 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Mesures sur 9 sites californiens pendant 8 mois	ATSDR, 2003
Eau	-	-	-
Sols	-	-	-

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 0,83 mg.m^{-3} (OEHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Chez les espèces animales comme chez l'homme, 99 % de HF inhalé est rapidement absorbé par l'épithélium du tractus respiratoire. HF sous forme liquide est également absorbé par la peau. L'absorption de HF par le tractus gastro-intestinal est rapide et est diminuée par la présence de cations fixant le fluor. HF est distribué dans l'organisme sous forme d'ions F⁻ qui se stockent dans les os et les dents. L'élimination se fait principalement par voie urinaire. Après arrêt de l'exposition à HF, les fluorures peuvent être relargués des os et éliminés avec une demi-vie de 8 à 20 ans (Inrs, 2011).

2.2. Toxicité aiguë

Par inhalation, l'exposition à HF gazeux ou à des aérosols de solutions aqueuses, produit une irritation des muqueuses oculaires, cutanées et respiratoires avec lésions caustiques. Ces lésions peuvent évoluer, malgré l'arrêt de l'exposition, vers un œdème pulmonaire aigu retardé. Plusieurs études rapportent des décès lors d'expositions aiguës à de fortes concentrations de HF (Ineris, 2009). Une étude sur 2 volontaires exposés lors de temps très courts (1 à 3 min) à des concentrations de 32, 61 et 122 ppm de HF a montré, dès la 1^{ère} minute d'exposition, des irritations oculaires et respiratoires et des irritations cutanées pour une exposition à 122 ppm (Ineris, 2009).

Un cas d'ingestion accidentelle de HF liquide a entraîné des difficultés respiratoires dès la première heure et la mort est survenue au bout de 2 heures (Ineris, 2009).

Plusieurs cas de décès sont rapportés dans la littérature à la suite d'une exposition cutanée à HF qui entraîne des arythmies cardiaques dans les heures suivant l'exposition (Ineris, 2009).

2.3.2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Une étude en milieu professionnel rapporte que les ouvriers exposés de façon chronique présentaient des signes d'irritation des yeux, de dyspnée, de nausée, des douleurs épigastriques et des troubles mentaux (Ineris, 2009). Les études chez l'animal ont montré qu'une exposition prolongée à HF provoquait une irritation respiratoire, des lésions hépatiques, rénales osseuses et dentaires (Inrs, 2011).

Aucune étude chez l'homme et chez l'animal n'a été retrouvée pour observer l'effet d'une exposition par voie orale ou cutanée (Ineris, 2009).

2.3.2. Effets cancérogènes

Très peu d'études chez l'homme ont étudié le caractère cancérogène du fluorure d'hydrogène. Les quelques études professionnelles portaient sur une exposition à HF sous forme de vapeur ou de poussière issues de cryolite ou de fluorspar. Une augmentation des cancers pulmonaires des ouvriers de l'industrie de l'aluminium a été observée mais des facteurs de confusion tels que les habitudes tabagiques ou la co-exposition à d'autres substances (goudrons, HAP) n'ont pas été pris en compte. Une cohorte de 21 829 travailleurs de l'industrie de l'aluminium ne montrait pas d'augmentation des cancers pulmonaires mais une augmentation des cancers du pancréas, des cancers hématopoïétiques et des cancers génito-urinaire. Une autre étude rapporte une augmentation de l'incidence des cancers hématopoïétiques mais les biais inhérents à ces études rendent difficile les conclusions sur le caractère cancérogène de HF.

Aucune étude sur l'animal n'a porté sur une exposition à HF.

Le Circ n'a pas étudié le fluorure d'hydrogène.

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé comme mutagène l'acide fluorhydrique (JOCE, 2000 ; JOCE, 2008).

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'étude portant sur le caractère génotoxique de l'acide fluorhydrique.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé comme reprotoxique l'acide fluorhydrique (JOCE, 2000 ; JOCE ; 2008).

Une seule étude portant sur des chiens exposés 6h/jour, 6j/semaine pendant 5 semaines à 18 ppm de HF a montré une dégénérescence testiculaire et une ulcération du scrotum. Cependant cet effet n'a pas été retrouvé pour une concentration de 8,2 ppm et pour des études chez les rats et les lapins (Ineris, 2009 ; Inrs, 2011).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2003 : 0,02 ppm (16 $\mu\text{g.m}^{-3}$) / 1-14j**

La VTR est établie à partir de l'étude de Lund *et al.*, (1997) qui a exposé en chambre d'exposition, des groupes de 7 à 9 volontaires sains, âgés de 21 à 44 ans, à des fourchettes de concentrations de 0,2-0,6 mgHF.m⁻³ (médiane 0,4), 0,7-2,4 mgHF.m⁻³ (médiane 1,7) et 2,5-5,2 mgHF.m⁻³ (médiane 3,9), pendant 1 heure. Un LOAEL de 0,4 mgHF.m⁻³ a été estimé pour une irritation des voies respiratoires supérieures auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (10 pour la variabilité humaine et 3 pour l'utilisation d'un LOAEL).

On peut remarquer que l'étude princeps porte sur 1 heure et qu'il n'y a pas de facteur d'ajustement pour étendre le domaine d'application de cette VTR à 1-14 jours sans qu'il soit précisé si l'effet ne s'aggrave pas avec l'augmentation de la durée d'exposition.

- **OEHHA, 2008 : 240 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1h**

La VTR est établie à partir de l'étude de Lund *et al.*, (1997) qui a exposé en chambre d'exposition, 20 volontaires sains à des concentrations allant de 0,2 à 5,2 mgHF.m⁻³, pendant 1 heure. La fourchette de concentration de 0,7 à 2,4 mgHF.m⁻³ a été estimée comme un NOAEL et la fourchette de concentrations de 2,5 à 5,2 mgHF.m⁻³ a été estimée comme un LOAEL pour des effets respiratoires. La valeur haute de la fourchette définissant le NOAEL, soit 2,4 mgHF.m⁻³ a été considérée comme la valeur du NOAEL auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité intra espèce.

L'intervalle de concentrations le plus bas (0,2-0,6 mgHF.m⁻³), utilisé par l'ATSDR pour déterminer la valeur du LOAEL, n'a pas été considéré, par l'OEHHA comme présentant des effets statistiquement significatifs entre ceux indiqués avant et après exposition.

- **Expertise Ineris, 2017 : 16 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1-14j (ATSDR, 2003)**

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8h, correspondent selon l'Ineris à des seuils accidentels et ne sont retenus par l'Ineris dans ces choix de VTR. La valeur retenue est donc basée sur la seule VTR disponible.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

- **OEHHA, 2003 : 14 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

La VTR est établie à partir de l'étude de Derryberry *et al.*, (1963) qui a étudié l'exposition au fluor de 74 ouvriers d'une usine de fertilisant (exposés 8 h/jour et 5 j/semaine) et 67 sujets non exposés. Les niveaux d'exposition des individus exposés ont été regroupés en quintile. Une dose d'exposition de 1,07 mgF.m⁻³ (soit 1,13 mgHF.m⁻³) n'entraînait aucune modification de la densité osseuse alors qu'une dose d'exposition de 1,89 mgF.m⁻³ (soit 1,98 mgHF.m⁻³) entraînait une **modification de la densité osseuse**. La valeur de 1,07 mgF.m⁻³ (soit 1,13 mgHF.m⁻³) a été considérée comme un NOAEL et la valeur de 1,89 mgF.m⁻³ (soit 1,98 mgHF.m⁻³) comme un LOAEL. L'OEHHA a dérivé une BMC₀₅ de 0,39 mgHF.m⁻³ à partir d'un modèle probit de l'EPA et d'une log-transformation des doses d'exposition. La BMC₀₅ a été ajustée pour une exposition continue (0,14 = 0,39 x 10/20 x 5/7) à laquelle il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour la variation intra espèce.

- **Expertise Ineris, 2017 : 14 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (OEHHA, 2013)**

Cette valeur est basée sur la valeur de l'OEHHA qui est la seule VTR disponible.

3.4.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie d'exposition.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Fluorure d'hydrogène Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014							
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	16 µg.m ⁻³	1-14j	H	Irritation des voies respiratoires supérieures	30	Expertise Ineris, 2017 (ATSDR, 2003)
	8h	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	14 µg.m ⁻³	-	H	Modification de la densité osseuse	10	Expertise Ineris, 2017 (OEHHA, 2003)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 1,5 mg.m⁻³ (INRS, 2012)

VLCT = 2,5 mg.m⁻³ (INRS, 2012)

7. Bibliographie

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2003, Toxicological Profile for Fluorides, hydrogen fluoride and fluorine, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp11.pdf> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals, Volume 4, 2004, 105p. <http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/tsd53.pdf> (consulté en juillet 2011).

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2009, Acide fluorhydrique, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris-DRC 08-83451-03119A, version N°2.1 juin 2009, 100 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2012, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 325 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2011, Fiche toxicologique FT6, Fluorure d'hydrogène et solutions aqueuses, 9 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

JOCE, 2000, Commission directive 2000/32/EC, 26st ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=131 (consulté en juillet 2011).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999), http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=270 (consulté en juillet 2011).

Formaldéhyde (N° CAS 50-00-0) – REV 06/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le formaldéhyde est un gaz incolore, d'odeur piquante et suffocante dans les conditions ambiantes habituelles (Ineris, 2010 ; INRS, 2008).

I.2. Utilisation

Le formaldéhyde est principalement utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines pour l'industrie du bois, du papier, du textile, des matériaux plastiques, des matériaux isolants, des peintures et des colles. Il est également utilisé comme intermédiaire de synthèse pour de nombreux produits chimiques et pour les engrais. Le formaldéhyde est utilisé comme agent biocide dans les produits ménagers, alimentaires, cosmétiques, médicaux (Ineris, 2010 ; INRS, 2008).

I.3. Sources d'exposition

Le formaldéhyde a une origine à la fois anthropique (majoritaire) et naturelle. Naturellement le formaldéhyde est formé dans la troposphère par oxydation des hydrocarbures émis par les végétaux. La principale source anthropique est l'émission des échappements non catalysés des automobiles (Ineris, 2010).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le formaldéhyde est très volatil, sauf quand il est en solution aqueuse (à cause de sa solubilité dans l'eau). Dans l'eau, le formaldéhyde est extrêmement soluble. Il n'a pas été recueilli de concentrations de bruit de fond dans ce milieu dans la littérature consultée.

Dans les sols, le formaldéhyde est très mobile. Il n'a pas été recueilli de concentrations de bruit de fond dans ce milieu dans la littérature consultée.

Dans les végétaux et les aliments, la concentration du formaldéhyde n'est pas documentée.

Concentrations environnementales en formaldéhyde			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	1-20 µg.m ⁻³	-	OMS, 2000
	air lavé après la pluie : 0,05 µg.m ⁻³	Allemagne, 1982	IPCS, 1989
	zone éloignée : 0,6 µg.m ⁻³ (0,05-2,3 µg.m ⁻³)	Autriche, 1982	
	zone rurale : 1,5 µg.m ⁻³ (0,1-4,5 µg.m ⁻³)	Allemagne, 1982	
	zone éloignée : 0,246 µg.m ⁻³	États-Unis, 1998	ATSDR, 1999
	zone rurale : < 0,05- 9,88 µg.m ⁻³	Canada, 1989 à 1998	Santé Canada, 2001
	zone suburbaine : < 0,05- 12,03 µg.m ⁻³		
	zone urbaine : < 0,05-27,5 µg.m ⁻³		

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 1,24 mg.m⁻³ (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La principale voie d'absorption est la respiratoire. Par inhalation, 98 % du formaldéhyde se dépose au niveau de la muqueuse nasale (Ineris, 2010). Il est rapidement métabolisé en formiate et dioxyde de carbone et peut être incorporé dans le métabolisme normal (INRS, 2008). Par ingestion, le formaldéhyde est rapidement absorbé au

niveau du tractus gastro-intestinal. Il subit ensuite les mêmes transformations que par voie respiratoire. Le taux d'absorption cutanée serait faible.

2.2. Toxicité aiguë

Le formaldéhyde inhalé est un irritant pour les yeux, le nez et la gorge à de faibles concentrations (0,25 à 2 mg.m⁻³). Par voie orale, il peut être à l'origine de troubles respiratoires importants et de lésions viscérales. Le formaldéhyde est faiblement irritant pour la peau pour des concentrations faibles mais est fortement corrosif à des concentrations élevées (Ineris, 2010).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Le formaldéhyde est, par voie respiratoire, un irritant des voies aériennes supérieures. Il provoque des lésions de l'épithélium nasal. Il est observé une destruction des cellules ciliées et la prolifération de cellules hyperplasiques. Les enfants ont une sensibilité exacerbée au formaldéhyde (diminution de la fonction respiratoire, augmentation de la fréquence d'apparition de l'asthme et de bronchites (Ineris, 2010).

Le formaldéhyde est un irritant de contact (Ineris, 2010).

2.3.2. Effets cancérigènes

Le formaldéhyde est à l'origine du cancer du nasopharynx chez l'homme. Il existe également une forte suspicion de causalité entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde et l'apparition de la leucémie. Le formaldéhyde pourrait également avoir un rôle dans l'apparition du cancer pulmonaire.

Classements cancérigène du formaldéhyde	
Classement	Organisme
3	Union européenne (JOCE, 1996) ¹
2	Union européenne (JOCE, 2008) ²
I	CIRC (2004)
BI	EPA (1991)

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le formaldéhyde comme mutagène (JOCE, 1996 ; JOCE, 2008).

Les études in vivo et in vitro montrent que le formaldéhyde semble être un génotoxique direct au niveau du site de contact et pour des concentrations élevées (Ineris, 2010). Mais le mécanisme de génotoxicité n'est pas encore complètement élucidé. Et les données dose-réponse pour les effets cancérigènes sont peu nombreuses. Finalement la communauté scientifique est donc encore partagée entre les approches à seuil et sans seuil pour le risque de cancer lié à l'exposition au formaldéhyde. En France, l'Anses (Afsset, 2008) suit la position de la BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) pour une approche à seuil, Santé Canada reste sur une approche sans seuil.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le formaldéhyde comme reprotoxique (JOCE, 1996 ; JOCE, 2008)).

Il existe quelques données humaines sur l'association entre l'exposition au formaldéhyde et des effets sur la reproduction et le développement. Les données disponibles ne permettent pas de conclure, quelque soit la voie d'exposition, à un effet du formaldéhyde sur la reproduction ou le développement (OEHHA, 2008).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- ATSDR, 1999 : 0,04 ppm (49,2 µg.m⁻³) / 1-14 jours

Cette VTR est basée sur un LOAEL de $0,492 \text{ mg.m}^{-3}$ pour une **irritation nasale et oculaire** chez des personnes exposées (1 groupe de 10 personnes ayant une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde et un groupe de 11 personnes non hypersensibles) pendant 2 heures à 0 et $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$ de formaldéhyde (Pazdrak et al., 1993). Un facteur d'incertitude de 10 est appliqué (3 pour l'utilisation d'un LOAEL car les symptômes observés sont bénins et réversibles et 3 pour la variabilité humaine car l'étude inclut un groupe hypersensible). L'Afsset précise que cette VTR est valable dès 2 heures d'exposition.

▪ **Expertise Anses, 2007 : $50 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ / 2 heures (ATSDR, 1999)**

Cette **valeur guide de la qualité de l'air intérieur** proposée par l'Anses en 2007 est l'adoption de la VTR de l'ATSDR. Ce choix est dû notamment au fait que l'étude source ayant conduit à l'élaboration de la VTR ATSDR prend en compte une population présentant une sensibilité particulière au formaldéhyde. La VGAI proposée est valable dès 2 heures d'exposition et elle protège des effets de type irritatif au niveau des yeux et du nez. Cette valeur présente par ailleurs l'avantage de protéger également des autres effets suspectés comme par exemple les altérations de la fonction respiratoire.

▪ **OEHHA, 2008 : $55 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure**

Cette VTR est basée sur un LOAEL de $1,24 \text{ mg.m}^{-3}$ de formaldéhyde, un NOAEL de $620 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ et une benchmark concentration de $546 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$, correspondant à une **irritation oculaire modérée** de 19 personnes non asthmatiques et non-fumeur exposées entièrement une seule fois pendant 3 heures à des concentrations de $625 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ et $3,72 \text{ mg.m}^{-3}$ (Kulle et al., 1987). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 à la benchmark concentration correspondant à l'exacerbation de l'asthme chez l'enfant.

▪ **Expertise Ineris, 2009 : $50 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ / 1-14j (ATSDR, 1999)**

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8h, correspondent selon l'Ineris à des seuils accidentels et ne sont retenus par l'Ineris dans ces choix de VTR. D'après l'Ineris, une seule VTR est proposée pour une exposition aiguë.

▪ **Anses, 2018 : $123 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ / 4 heures**

L'irritation oculaire, qu'elle soit sensorielle ou tissulaire, est un effet précoce par rapport à l'irritation nasale et respiratoire. Cet effet a donc été retenu par l'Anses comme l'effet critique. L'étude de Lang (Lang et al., 2008) a été retenue comme étude source. Dans cette étude, les sujets ont été exposés à 10 niveaux de concentrations de formaldéhyde différents, de façon continue pendant 4 heures avec ou sans pics d'exposition de 15 minutes. Les concentrations varient de 185 à $615 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$, correspondant aux concentrations les plus faiblement testées parmi les études d'exposition contrôlée disponibles. Les effets irritants oculaires objectifs (augmentation de la fréquence de clignement oculaire et rougeur oculaire, donc sensoriels et tissulaires), sont observés à partir de $615 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ avec 4 pics de $1230 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$. Cette concentration est donc considérée comme une LOAEC. Aucun effet n'a été observé à la concentration inférieure. La NOAEC est donc définie comme la concentration d'essai inférieure, soit $369 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$. L'étude clé ayant été conduite chez l'Homme, seul un facteur d'incertitude prenant en compte la variabilité interindividuelle (UFH) est appliqué. La valeur de l'UFH peut être réduite par rapport aux préconisations par défaut de l'Anses (2015) (valeur de 10). En effet, la variabilité toxicocinétique interindividuelle est considérée comme négligeable car l'irritation oculaire est un effet local uniquement. Le facteur de variabilité interindividuelle UFH pour la construction d'une VTR aiguë est donc de 3.

3.2. VTR sur 8 heures

▪ **OEHHA, 2008 : $9 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ / 8 heures**

Cette VTR est basée sur un LOAEL moyen de $0,26 \text{ mg.m}^{-3}$ de formaldéhyde (de $0,05$ à $0,6 \text{ mg.m}^{-3}$ dans le groupe exposé), un NOAEL moyen de $90 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ (dans le groupe témoin de travailleurs), correspondant à une **obstruction nasale et un inconfort, une diminution du passage de l'air et une irritation oculaire** de 66 travailleurs d'une installation chimique exposés 8 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 10 ans en moyenne (de 1 à 36 ans) (Wilhelmsson and Holmstrom, 1992). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 au NOAEL correspondant à l'exacerbation de l'asthme chez l'enfant.

▪ **Expertise Ineris, 2010 : pas de VTR sur 8h**

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8h, correspondent selon l'Ineris à des seuils accidentels et ne sont retenus par l'Ineris dans ces choix de VTR.

3.3. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 1999 : 0,03 ppm (37,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$) / 15 – 365 jours**

La VTR est basée sur l'étude de Rusch *et al.*, (1983) qui ont exposé 4 groupes de singes *Cynomolgus* (6 mâles par groupe) à 0, 0,19, 0,98 et 2,95 ppm de formaldéhyde 22 heures/j, 7 jours/semaine pendant 26 semaines. **Des irritations nasopharyngées et des lésions de l'épithélium nasal** ont été retrouvées dans le groupe exposé à 2,95 ppm. Aucun symptôme n'a été observé dans le groupe exposé à 0,98 ppm. Cette valeur a donc été retenue comme NOAEL auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Anses, 2008 : 40 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 15-365j (ATSDR, 1999)**
- **Expertise Ineris, 2010 : 40 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 15-365j (ATSDR, 1999)**

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

- **ATSDR, 1999 : 0,008 ppm (9,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$)**

Cette référence est basée sur la valeur du niveau du plus petit effet délétère observé (LOAEL) de 0,3 mg.m^{-3} , auquel est appliqué un facteur de sécurité de 30 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL à la place d'un NOAEL et 10 pour la variabilité de sensibilité au sein de l'espèce humaine). Ce LOAEL correspond à des **changements histologiques des tissus du nez** observés en milieu professionnel (Holmstrom *et al.*, 1989). Il s'agit de 70 travailleurs de l'industrie chimique exposés à 300 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pendant 9 ans et 100 travailleurs d'une usine de fournitures, en contact avec des panneaux de particules et composants de colles exposés à 250 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (fournitures) et à 1-2 mg.m^{-3} pendant 9 ans. Ils ont été comparés à une population témoin de 36 employés de bureau (exposés à 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$).

- **Santé Canada, 2001 : 120 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Santé Canada n'a pas établi de « tolérable concentrations » (TC) pour le formaldéhyde. Cependant, les données issues des études animales et des études épidémiologiques étaient suffisantes pour montrer que le formaldéhyde était un irritant pour les yeux, le nez et la gorge à des concentrations faibles. Seule une très faible proportion de la population éprouve des **symptômes d'irritation** après une exposition à une concentration inférieure ou égale à 0,1 ppm (120 $\mu\text{g.m}^{-3}$). Il s'agit d'une concentration inférieure à celles qui réduisent la clairance mucociliaire dans la portion antérieure de la cavité nasale dans les études cliniques disponibles réalisées chez des volontaires humains et induisant des effets histopathologiques dans l'épithélium nasal dans études transversales de travailleurs exposés.

- **Expertise Anses, 2007 : 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 1999)**

Cette **valeur guide de la qualité de l'air intérieur** proposée par l'Anses en 2007 est l'adoption de la VTR de l'ATSDR. Ce choix est dû notamment au fait que le groupe d'experts considère que l'ajustement en fonction du temps réalisé par l'OEHHA n'est pas pertinent (*Note NUMTECH : VTR de l'OEHHA de 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ qui est caduque ce jour*).

- **Expertise Anses, 2008 : 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (OEHHA, 1999) et 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 1999)**

Les VTR à seuil proposées sont toutes pertinentes et du même ordre de grandeur pour chacune des durées d'exposition. Aussi, il est décidé de conserver les deux VTR aiguës et les deux VTR chroniques de l'ATSDR et de l'OEHHA pour conduire l'évaluation des risques.

A noter qu'à ce jour la VTR de l'OEHHA de 1999 n'existe plus. Elle n'est donc pas retenue.

- **OEHHA, 2008 : 9 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette VTR est établie à partir d'un LOAEL moyen de 0,26 mg.m^{-3} (de 0,05 à 0,6 mg.m^{-3}) décrit dans le groupe exposé et d'un NOAEL moyen de 0,09 mg.m^{-3} décrit dans le groupe contrôle, **pour une obstruction nasale et un inconfort, un inconfort lié à une diminution du passage de l'air et une irritation oculaire** chez 66 travailleurs d'une usine chimique (production de formaldéhyde) exposés 8 heures par jours, 5 jours par semaine pendant en moyenne 10 ans (1 à 36 ans), à des concentrations de 260 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (Wilhelmsson and Holmstrom, 1992). Ils ont été comparés à une population témoin de 36 employés de bureau (exposés à 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$). Le NOAEL n'a pas été ajusté pour la durée d'exposition. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour l'exacerbation possible de l'asthme chez les enfants.

- **Expertise Ineris, 2009 : $9 \mu\text{g.m}^{-3}$ (OEHHA, 2008)**

2 VTR sont proposées, celle de l'ATSDR n'est pas retenue car la dose de référence proposée est un LOAEC alors que l'OEHHA propose un NOAEC.

- **Anses, 2018 : $123 \mu\text{g.m}^{-3}$**

L'effet critique retenu suite à une exposition chronique au formaldéhyde est le cancer du nasopharynx. Les données sur le mécanisme d'action permettent de déterminer une relation dose-réponse à seuil, inscrivant une succession d'événements clés conduisant à la formation de tumeurs au niveau du nasopharynx dont le premier est l'irritation oculaire et nasale. Afin de protéger de la survenue des cancers du nasopharynx, l'effet retenu est donc l'irritation oculaire. L'étude de Lang et al. (2008) est donc retenue comme étude clé pour la proposition des valeurs de références chroniques pour la population professionnelle et générale.

La NOAEC à $369 \mu\text{g.m}^{-3}$, déterminée pour la construction de la VTR aiguë sur la base des effets irritants oculaires aigus objectivés, est retenue pour la construction d'une VTR chronique. Les effets irritants chroniques du formaldéhyde suivent une relation concentration-dépendante. Ainsi, l'application d'un ajustement temporel à la NOAEC déterminée préalablement n'est pas justifiée. Comme pour la construction de la VTR aiguë, seul un facteur d'incertitude de variabilité interindividuelle (UFH) a été appliqué. Le facteur de variabilité interindividuelle UFH pour la construction d'une VTR chronique est donc de 3.

3.4.2. Effets cancérogènes

- **EPA, 1991 : $1,3.10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

Cette valeur s'appuie sur l'étude princeps de Kerns et al. (1983), portant sur l'incidence de **tumeurs nasales** malignes chez des rats Fisher 344 mâles, exposés par inhalation à différentes concentrations de 0, 2, 5, 6, 14,3 ppm de formaldéhyde 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant deux ans.

- **Santé Canada, 2001 : $2,3.10^{-10}$ ($1,2 \mu\text{g.m}^{-3}$) à $2,7.10^{-8}$ ($120 \mu\text{g.m}^{-3}$) / $9,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (soit $5,3.10^{-6} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$).**

Santé Canada a publié en 2000 une évaluation de la carcinogénicité du formaldéhyde à partir d'un modèle biologique dans l'optique de tenir compte d'autant de données biologiques que possible. Les résultats de la modélisation indiquent que les expositions sont de l'ordre des niveaux environnementaux ($1,2$ à $120 \mu\text{g.m}^{-3}$) et le risque additionnel de **cancer des voies respiratoires supérieures** chez les non fumeurs associé à cette exposition pendant 80 ans est de $2,3.10^{-10}$ à $2,7.10^{-8}$. Cette valeur est fondée sur l'incidence des épithéliomes nasaux chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello et al., 1996) avec un modèle de croissance clonale à deux niveaux (CIIT, 1999).

Pour comparer à la méthode classique utilisée pour l'établissement des substances prioritaires au Canada, Santé Canada a également établi une concentration tumorigène 5% (TC05) pour une augmentation de 5% de l'incidence des **tumeurs nasales** chez le rat (Monticello et al., 1996). La TC05 est de $9,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (soit $5,3.10^{-6} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$).

- **OEHHA, 2005 : $6,0.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

Cette valeur est basée sur des études de l'incidence de **carcinomes squameux nasal** chez le rat (Kerns et al., 1983 ; US-EPA, 1987).

- **Expertise Anses, 2008 : -**

Pour le choix des VTR par voie aérienne, il semble plus pertinent de retenir les effets locaux comme effets critiques précurseurs d'effets plus sévères en particulier des cancers. Cela revient à sélectionner les VTR à seuil pour une durée d'exposition aiguë et chronique. Ainsi, les excès de risque unitaire élaborés par l'OEHHA, Santé Canada et l'US EPA ne sont pas retenus par l'Anses.

- **Expertise Ineris, 2010 : $5,3.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (Santé Canada, 2000)**

3 valeurs sont recensées. Celles de l'US-EPA et de l'OEHHA sont basées sur la même étude clé. Celle de Santé Canada est issue d'une étude plus récente, elle est donc retenue. D'autre part, l'incidence des tumeurs observées dans cette étude est la plus marquée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 1999 : 300 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur s'appuie sur l'étude de Til *et al.*, (1988b) qui a exposé des rats mâles et femelles à 0, 5, 25 et 125 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de formaldéhyde dans de l'eau de boisson pendant 4 semaines. La dose de 25 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été considérée comme un NOAEL pour des effets gastro-intestinaux auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Anses, 2008 : 300 $\mu\text{g/kg/j}$ / 15-365j (ATSDR, 1999)**

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 1990 : 200 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

L'US-EPA (1990) s'est appuyé sur l'étude « Two-year drinking water study of formaldehyde in rats » de Til *et al.* (1989) pour déterminer une VTR de 200 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Dans l'étude princeps (Til *et al.*, 1989), le formaldéhyde a été administré quotidiennement via l'eau de boisson à des rats Wistar (70/sexe/dose) jusqu'à 24 mois aux doses moyennes de 0, 1,2, 15, ou 82 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les mâles et 0, 1,8, 21, ou 109 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les femelles. Jusqu'à 10 rats/sexe/dose ont été sacrifiés et examinés après 12 mois et 18 mois de traitement. Un NOAEL de 15 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé pour une **diminution du gain de poids et des effets histopathologiques dans le tractus gastro-intestinal**. A cette valeur, un facteur d'incertitude de 100 (pour tenir compte des variabilités inter- et intra-espèces) a été appliqué pour obtenir la VTR proposée.

- **ATSDR, 1999 : 200 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

L'ATSDR (1999) propose la même VTR par voie orale que l'US-EPA : 200 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. La démarche utilisée pour l'établissement de cette valeur est similaire à celle suivie par l'US-EPA et elle fait référence à la même étude de Til *et al.* (1989) avec l'utilisation du NOAEL de 15 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et d'un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme, 10 pour la variabilité au sein de la population).

- **Santé Canada, 2001 : 2,6 mg.L^{-1}**

Santé Canada a établi une « tolérable concentration » à partir de l'étude d'exposition par ingestion *via* de l'eau de boisson de rat (Til *et al.*, 1989). Un NOEL de 260 mg.L^{-1} a été observé pour des **changements histologiques dans le tractus gastro-intestinal** des rats auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité inter espèce et 10 pour la variabilité intra espèce).

- **OMS, 2005 : 150 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

L'OMS a dérivé sa VTR de l'étude de Til *et al.* (1989). Un NOAEL de 15 mg/kg/j a été observé pour des irritations de l'estomac, auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100.

- **Expertise Ineris, 2010 : 150 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (OMS, 2005)**

4 VTR sont proposées, toutes basées sur l'étude de Til *et al.* (1989) et sont toutes équivalentes. La valeur de l'OMS a été retenue car il s'agit de la valeur la plus récente et la plus pénalisante (car non arrondie).

4.3.2. Effets cancérigènes

- **OEHA, 2005 : 2,1.10⁻² ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)⁻¹**

Les modalités d'obtention de cette VTR ne sont pas développées.

L'OEHA a dérivé la VTR digestive sans seuil à partir de l'étude clé ayant servi à dériver la VTR respiratoire sans seuil. Pour cette étude, l'effet associé à la VTR respiratoire sans seuil est un effet local respiratoire (cancer nasal). La VTR digestive sans seuil **ne peut donc pas être retenue pour des calculs de risques**.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Formaldéhyde Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	123 µg.m ⁻³	4h	H	Irritations oculaires	NOAEC = 369 µg.m ⁻³	3	Anses, 2018
	8h	-	-	-	-	-	-	Expertise Ineris, 2010
	Intermédiaire	40 µg.m ⁻³	15 à 365 j	A	Irritations nasopharyngées et lésions de l'épithélium nasal	NOAEL = 1,21 mg.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2009 (ATSDR, 1999)
	Chronique – effets non cancérogènes	123 µg.m ⁻³	-	H	Irritations oculaires	NOAEC = 369 µg.m ⁻³	3	Anses
	Chronique – effets cancérogènes	5,3 10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	-	-	Tumeurs nasales	-	-	Expertise Ineris, 2009 (Santé Canada, 2000)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	300 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15 à 365 j	A	Effets gastro-intestinaux	NOAEL = 25 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Ineris, 2009 (ATSDR, 1999)
	Chronique – effets non cancérogènes	150 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets gastro-intestinaux	NOAEL = 15 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Ineris, 2009 (OMS, 2005)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 0,5 ppm (INRS, 2008)

VLCT = 1 ppm (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail), 2007, Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde, 78 p.

Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail), 2008, Risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs Toxicité du formaldéhyde. État des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence, 88 p.

Anses, Élaboration de VTR par inhalation pour le formaldéhyde Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective, 2018, Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0040Ra.pdf> (consulté en juin 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1999, Toxicological Profile for Formaldehyde, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.html> (consulté en décembre 2014).

EPA (Environmental Protection Agency), 1991, Formaldéhyde (CASRN 50-00-0), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0419.htm> (consulté en décembre 2014).

Santé Canada, 2001, Formaldéhyde, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 123 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2010, Formaldéhyde, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris-DRC-10-109974-00925A, version N°4 février 2010, 79 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2008, Fiche toxicologique FT7, Aldéhyde formique et solutions aqueuses, 12 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2012, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 32 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1989, Environmental Health Criteria 89 Formaldéhyde, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc89.htm> (consulté le 27/01/09).

JOCE, 1996, Commission directive 1996/54/EC, 22ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels (chRELS) as on December 18, 2008, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD1_final.pdf#page=128 (consulté en décembre 2014).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en décembre 2014).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, 288p.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (N°CAS -) – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Les HAP sont des substances organiques constituées d'atomes de carbone et d'hydrogène formant au moins 2 anneaux aromatiques condensés. Les HAP purs sont des solides cristallins colorés (Santé Canada, 1994).

I.2. Utilisation

Les HAP sont utilisés comme intermédiaire dans la préparation d'acide phtalique et du chlorure de polyvinyle et de divers plastifiants (naphtalène), de pigments (acénaphthène, pyrène), de colorants (anthracène, fluoranthène) et de pesticides (phénanthrène) (IPCS, 1998).

I.3. Sources d'exposition

Les HAP naturels ou anthropiques sont essentiellement produits au cours de la combustion ou la pyrolyse de matières organiques :

- lors d'opérations sur la houille, le pétrole brut et le gaz naturel, y compris la conversion de la houille, le raffinage du pétrole et la production de noirs de carbone, de créosote, de goudron de houille et de bitume,
- lors de la production d'aluminium, de fer et d'acier dans les ateliers d'aciéries et de fonderies,
- lors de la génération calorifique des centrales thermiques, des chauffages domestiques et de la cuisine,
- dans le brûlage des déchets,
- dans la circulation automobile,
- dans la fumée de cigarette (IPCS, 1998).

Les sources anthropiques constituent la principale source d'émission de HAP. Les sources d'émission naturelles sont les incendies, les éruptions volcaniques...

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Les HAP sont présents dans l'environnement sous forme de mélanges complexes.

Dans l'air, les HAP s'adsorbent sur les particules de matière (d'autant plus que leur poids moléculaire est élevé). Ils ne sont pas volatils. Ils sont transformés par oxydation (demi-vie de 0,4 à 68 heures) et hydroxylation avec l'ozone. Dans l'eau, les HAP pénètrent par dépôt à partir de l'atmosphère. Ils sont peu solubles dans l'eau. Ils sédimment avec les particules sur lesquelles ils sont adsorbés et persistent dans les sédiments (demi-vie de moins d'un jour à plusieurs années) ou ils se volatilisent (surtout les plus légers).

Dans les sols, les HAP pénètrent par dépôt à partir de l'atmosphère. Ils sont dégradés par l'activité microbienne ou transportés par écoulement superficiel avec les particules sur lesquelles ils sont adsorbés.

Dans les végétaux l'absorption de HAP à partir de l'atmosphère est supérieure à l'absorption racinaire. Les plantes à larges feuilles sont donc plus contaminées que les plantes à feuilles étroites. En général les parties externes de la plantes sont plus contaminées que les tissus internes car les HAP migrent peu dans la plante (Santé Canada, 1994).

Concentrations environnementales en HAP totaux			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone urbaine : 18,3 ng.m ⁻³	moyennes mensuelles de 5 stations de 4 réseaux de surveillance de la qualité de l'air (AIRMARAIX, AIRPARIF, ARME LM, ATMO Poitou-Charentes) octobre 2001 à septembre 2003	Ineris, 2003
	zone rurale : 10,0 ng.m ⁻³	écart des moyennes de 62 échantillons d'une ville canadienne (1988-1989)	Santé Canada, 1994
	zone urbaine : 20,41-89,3 ng.m ⁻³	Moyenne de 180 échantillons dans 6 villes canadiennes (1981-1990)	
	zone éloignée : 0,004-0,03 ng.m ⁻³	synthèse de la littérature	IPCS, 1998
Eau	eau de rivière : < 0,8-1 ng.L ⁻¹ – 3,6 ng.L ⁻¹	écart des moyennes de plus de 51 échantillons de 5 rivières canadiennes (1987-1993)	Santé Canada, 1994
	eau de rivière < 50 ng.L ⁻¹	synthèse de la littérature	IPCS, 1998
	eau souterraine : 0,02-1,8 ng.L ⁻¹		
Sol	zone non polluée : 5-100 µg.kg ⁻¹	synthèse de la littérature	IPCS, 1998

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 5,24 mg.m⁻³ pour le naphthalène (ATSDR, 2005)

1 ppm = 10,3 mg.m⁻³ pour le benzo[a]pyrène (OEHHA, 2005)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Les HAP sont absorbés au niveau pulmonaire, digestif et cutané. Les principales voies d'exposition en population générale sont digestive (alimentaire) et respiratoire, en particulier lors de la consommation de tabac.

Quelle que soit la voie d'administration, les HAP se répartissent dans tous les organes avec une préférence pour les tissus riches en lipides. En général, les HAP sont époxydés et leur métabolisation amène à une détoxification, excepté certains époxy-diols qui ont la capacité de se lier à l'ADN et d'enclencher un processus de cancérogenèse. La métabolisation et la détoxification sont plus lentes suite à l'exposition par voie pulmonaire que suite à l'exposition par voie digestive.

Les métabolites sont excrétés dans les urines et les matières fécales. Les conjugués excrétés dans la bile peuvent être réabsorbés au niveau intestinal.

2.2. Toxicité aiguë

L'application cutanée d'anthracène, de fluoranthène et de phénanthrène provoque des réactions cutanées spécifiques et le benzo[a]pyrène provoque de verrues de nature néoplasique.

Les effets du naphthalène par ingestion sont connus en exposition aiguë accidentelle. La dose létale est de 5 à 15 g pour un adulte et de 2 g sur 2 jours pour un enfant. Après contact cutané ou ingestion, l'intoxication se caractérise par une anémie hémolytique (pouvant traverser la barrière fœtale) (IPCS, 1998).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Dans des études portant sur des travailleurs de l'industrie de l'aluminium, il a été observé des symptômes asthmatiformes, des anomalies de la fonction pulmonaire et des bronchites chroniques. Chez des ouvriers de fours à coke, il a été observé une diminution des taux d'immunoglobulines sériques et une dépression des fonctions immunitaires. Par ailleurs il a été rapporté des cas de cataractes pour l'exposition pendant 5 ans au naphthalène (IPCS, 1998).

2.3.2. Effets cancérogènes

Les études chez l'Homme ne portent que sur des populations de travailleurs exposés à un mélange de HAP et à d'autres composés. Il n'est donc pas possible à partir de ces études de connaître la toxicité individuelle des HAP pour des concentrations environnementales.

Chez les animaux, l'exposition dermique est à l'origine de tumeurs. Les études à partir d'expositions respiratoire et digestive sont trop limitées pour en tirer des conclusions.

Actuellement le poumon est la principale localisation de l'exposition aux HAP. Les cancers cutanés sont devenus plus rares suite aux progrès de l'hygiène individuelle.

IPCS (1992) estime que 1/10 000 à 1/100 000 personne va faire au cours de sa vie un cancer dû à l'exposition ambiante au benzo[a]pyrène.

Classements cancérogènes des HAP*		
Composé	Classement	Organisme
Acénaphène (n°CAS 83-32-9)	3	CIRC (2010)
Acénaphthylène (n°CAS 208-96-8)	D	EPA (1986)
Anthracène (n°CAS 120-12-7)	3	CIRC (2010)
	D	EPA (1986)
Benzo[a]anthracène (n°CAS 56-55-3)	2	Union européenne (JOCE, 1998) ¹
	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	2B	CIRC (2010)
	B2	EPA (1986)
	2	Union européenne (JOCE, 2004) ¹
Benzo[a]pyrène (n°50-32-8)	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	I	CIRC (en préparation)
	B2	EPA (1986)
	II	Santé Canada (1994)
	2B	CIRC (2010)
Benzo[b]fluoranthène (n°CAS 205-99-2)	B2	EPA (1986)
	II	Santé Canada (1994)
	2	Union européenne (JOCE, 2000) ¹
	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	2	Union européenne (JOCE, 1998) ¹
Benzo[k]fluoranthène (n°CAS 207-08-9)	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	2B	CIRC (2010)
	B2	EPA (1986)
	II	Santé Canada (1994)
	3	CIRC (2010)
Benzo[g,h,i]pérylène (n°CAS 191-24-2)	D	EPA (1986)
	B2	EPA (1986)
	2	Union Européenne (JOCE, 2004) ¹
Chrysène (n°CAS 218-01-9)	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²

Classements cancérogènes des HAP*		
Composé	Classement	Organisme
Coronène (n°CAS 191-07-1)	3	CIRC (1987)
Cyclopenta[c,d]pyrène (n°CAS 27208-37-3)	2A	CIRC (2010)
Dibenzo[a,h]anthracène (n°CAS 53-70-3)	2	Union européenne (JOCE, 2004) ¹
	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	2A	CIRC (2010)
	B2	EPA (1986)
Fluoranthène (n°CAS 206-44-0)	3	CIRC (2010)
	D	EPA (1986)
Fluorène (n°CAS)	3	CIRC (2010)
	D	EPA (1986)
Indeno[1,2,3-cd]pyrène (n°CAS 193-39-5)	2B	CIRC (2010)
	B2	EPA (1986)
	II	Santé Canada (1994)
Naphtalène (n°CAS 91-20-3)	3	Union européenne (JOCE, 2004) ¹
	2	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	2B	CIRC (2002)
	C	EPA (1986)
	3	CIRC (2010)
Phénanthrène (n°CAS 85-01-8)	D	EPA (1986)
	3	CIRC (2010)
Pyrène (n°CAS 129-00-0)	D	EPA (1986)

* HAP pour lesquels l'Ineris a défini des FET à partir de ceux proposés par Nisbet et LaGoy (1992).

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère génotoxique de/du : l'acénaphène, l'acénaphylène, l'anthracène, benzo[g,h,i]pérylène, coronène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenzo[a,c]anthracène, fluoranthène, fluorène, l'indeno[1,2,3-c,d]pyrène, phénanthrène et pyrène.

L'Union Européenne n'a pas classé comme mutagène le benzo[a]anthracène (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008), le benzo[k]fluoranthène (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008), le benzo[b]fluoranthène (JOCE, 2000 ; JOCE, 2008), le dibenzo[a,h]anthracène (JOCE, 2004), le naphtalène (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008).

L'Union Européenne a classé le benzo[a]pyrène comme mutagène de classe 2 (JOCE, 2004) ou mutagène pour les cellules germinales de classe 1B (JOCE, 2008) et le chrysène comme mutagène de classe 3 (JOCE, 2004) et mutagène pour les cellules germinales de classe 2 (JOCE, 2008).

En 1983, le Circ indiquait que le benzo[a]pyrène, le benzo[b]fluoranthène, le benzo[k]fluoranthène et l'indeno[1,2,3-c,d]pyrène ont un potentiel génotoxique tant dans les systèmes *in vitro* qu'*in vivo* (Santé Canada, 1993). L'ensemble des résultats de génotoxicité semble montrer que le naphtalène n'est pas mutagène aussi bien sur les cellules procaryotes qu'eucaryotes (Ineris, 2011).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique de/du : l'acénaphène, l'acénaphylène, l'anthracène, benzo[g,h,i]pérylène, coronène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenzo[a,c]anthracène, fluoranthène, fluorène, l'indeno[1,2,3-c,d]pyrène, phénanthrène et pyrène.

L'Union Européenne n'a pas classé comme reprotoxique le benzo[a]anthracène (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008), le benzo[k]fluoranthène (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008), le benzo[b]fluoranthène (JOCE, 2000 ; JOCE, 2008), le dibenzo[a,h]anthracène (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008), le naphtalène (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008), le chrysène (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008).

L'Union Européenne a classé le benzo[a]pyrène comme reprotoxique de classe 2 (JOCE, 2004) et comme toxique pour la reproduction de classe 1B (JOCE, 2008).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Il n'a pas été trouvé de VTR aiguë pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été trouvé de VTR intermédiaire pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été trouvé de VTR intermédiaire pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

Le naphtalène est le seul HAP pour lequel il a été recueilli une VTR chronique à seuil pour la voie respiratoire dans la littérature consultée.

- **EPA, 1998 : 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (naphtalène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude du National Toxicology Program (1992) portant sur 75 souris des 2 sexes exposées à des concentrations de naphtalène de 0, 52 et 157 mg.m^{-3} , 6 heures par jours, 5 jours par semaine pendant 103 semaines. Pour une concentration de 52 mg.m^{-3} (LOAEL), il a été observé des effets nasaux (hyperplasie de l'épithélium respiratoire et métaplasie de l'épithélium olfactif). La concentration humaine équivalente est ajustée comme suit : $\text{LOAEL ajusté} = \text{LOAEL} \times (6\text{h}/24\text{ h}) \times (5\text{j}/7\text{j}) = 9,3\text{ mg.m}^{-3}$. Il est appliqué au LOAEL ajusté un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour l'extrapolation d'un LOAEL à un NOAEL, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour l'insuffisance de données en particulier sur la toxicité sur la reproduction de la seconde génération et le manque de données sur l'inhalation chronique chez d'autres espèces).

- **ATSDR, 2005 : 3,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (naphtalène)**

L'ATSDR propose, depuis 2005, une VTR de 0,0007 ppm (soit environ 3,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$) en s'appuyant sur les résultats de 3 études menées sur des souris et/ou des rats (Abdo *et al.* 2001 ; NTP. 1992 ; NTP, 2000). Chez ces animaux, l'inhalation de naphtalène a entraîné l'augmentation de l'incidence de lésions néoplasiques et non néoplasiques, au niveau des poumons et au niveau nasal. Un LOAEL de 10 ppm a été proposé pour les deux espèces et les deux sexes pour les lésions non néoplasiques de l'épithélium nasal olfactif et de l'épithélium respiratoire. Des ajustements pour une exposition continue ont abouti à un LOAEL de 1,8 ppm, converti en une concentration équivalente humaine de 0,2 ppm. Puis un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué (10 pour l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL, 3 pour l'extrapolation de animal à l'Homme et 10 pour la variabilité intra-espèces).

- **OEHHA, 2000 : 9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (naphtalène)**

Cette valeur a été établie à partir de l'étude princeps du NTP de 1992, menée chez des souris exposées à des vapeurs de naphtalène durant 6 heures/jour, 5 jour/semaine pendant 104 semaines. Un LOAEL de 10 ppm a été déterminé pour des lésions nasales (inflammation chronique, métaplasie de l'épithélium olfactif) et pulmonaire (hyperplasie de l'épithélium respiratoire). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 1 000 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour la variabilité inter-espèces et 10 pour la variabilité intra-espèces).

- **Expertise Anses, 2009 : 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (naphtalène) - VGAI**

Après analyse des VGAI disponibles, l'Anses a retenu la VTR élaborée par le groupe Index.

▪ **Expertise Ineris, 2010 : 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (EPA, 1998) (naphtalène)**

3 organismes proposent des VTR, l'US-EPA, l'ATSDR et l'OEHHA. Les valeurs reposent sur la même étude clé, le même effet critique et le même LOAEL. Les trois organismes proposent un ajustement pour tenir compte de la durée d'exposition de l'étude. En revanche, seuls l'US-EPA et l'ATSDR calculent un équivalent de concentration pour l'homme. La valeur de l'ATSDR étant plus récente, la démarche est détaillée. Mais le facteur d'extrapolation de 3 semble un peu faible et celui de 10 retenu par l'US-EPA semble plus adapté. L'INERIS propose donc de retenir la valeur de l'US-EPA.

▪ **Anses, 2013 : 37 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (naphtalène)**

Cette VTR est élaborée à partir de l'étude du NTP (2000) qui a exposé des rats et des souris à des concentrations de 0, 52, 157 et 314 mg.m^{-3} de naphtalène, 6 h/j, 5j/semaine pendant 2 ans. Un LOAEC de 52 mg.m^{-3} a été retenu pour des **lésions de l'épithélium respiratoire et olfactif** chez les rats F344. Un LOAEC ajusté de 9,3 mg.m^{-3} a été calculé pour la prise en compte d'un ajustement temporel ($52 \times 6/24 \times 5/7$) auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 250 (2,5 pour la variabilité inter-espèce, 10 pour la variabilité inter-individuelle et 10 pour l'utilisation d'un LOAEC. La VTR calculé est donc de **37 $\mu\text{g.m}^{-3}$** .

▪ **Expertise Ineris, 2016 : 37 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (Anses, 2013) - naphtalène**

L'ineris retient la VTR proposée par l'Anses après comparaison avec les autres VTR disponibles car il s'agit de la plus récente.

▪ **EPA, 2017 : 0.002 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (benzo(a)pyrène)**

La **toxicité pour le développement**, représentée par une diminution de la survie embryonnaire / fœtale, a été choisie comme effet critique par l'EPA car les données disponibles indiquent que les effets sur le développement représentent un risque sensible d'exposition au benzo[a]pyrène. L'étude source utilisée est celle d'Archibong et al. (2002). Cette étude a observé la survie embryonnaire / fœtale (c.-à-d., Résorptions accrues) à la suite d'une exposition au benzo[a]pyrène aux 11^{ème} et 20^{ème} jours de gestation. La dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) de 25 $\mu\text{g.m}^{-3}$ a été retenue. Le LOAEL a été ajusté pour tenir compte de l'exposition quotidienne discontinue. Une concentration équivalente humaine (HEC) a été calculée à partir de cette valeur ajustée en la multipliant par le ratio de déposition de BaP pour les effets extraréspiratoires (effet systémiques). Ces ajustements ont abouti à une valeur de 4,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

La VTR a été calculée en divisant le LOAEL ajusté obtenu par un facteur d'incertitude composite de 3000 pour tenir compte des phénomènes suivants :

- différences toxicodynamiques entre les animaux et les humains (3),
- différences interindividuelles de sensibilité humaine (10),
- extrapolation d'un NOAEL à partir du LOAEL (10),
- lacunes dans la base de données sur la toxicité (10).

3.4.2. Effets cancérogènes

Pour les effets sans seuil, deux approches permettent d'établir des VTR pour les HAP :

- I- L'approche par utilisation des facteurs d'équivalence toxique (FET) : La VTR (ERU) de chaque composé est établie en référence à la VTR d'un HAP de référence, le BaP selon l'hypothèse que l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour tous les HAP. Pratiquement, la VTR sans seuil d'un HAP est calculée en affectant à la VTR du benzo[a]pyrène (BaP) un facteur d'équivalence toxique (FET), propre à chaque HAP. Cette approche permet de tenir compte de l'ensemble des HAP présents dans un mélange. Les FET sont ceux proposés par l'Ineris à partir des FET de Nisbert et LaGoy (1992). Sur la base de cette méthode des FET, l'OEHHA propose des VTR pour des effets sans seuil pour certains HAP. Ces VTR établies à partir des FET ne seront pas présentées dans ce document qui ne porte que sur les VTR issues d'études spécifiques à un HAP.

Substances	FET	Voie respiratoire VTR(BaP) = $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$	Substances	FET	Voie respiratoire VTR(BaP) = $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$
		ERU respiratoire			ERU respiratoire
Acénaphthène	0,001	$1,10 \cdot 10^{-6}$	Cyclopenta[c,d]pyrène	0,1	$1,10 \cdot 10^{-4}$
Acénaphthylène	0,001	$1,10 \cdot 10^{-6}$	Dibenzo[a,c]anthracène	0,1	$1,10 \cdot 10^{-4}$
Anthracène	0,01	$1,10 \cdot 10^{-5}$	Dibenzo[a,h]anthracène	1	$1,10 \cdot 10^{-3}$
Benzo[a]anthracène	0,1	$1,10 \cdot 10^{-4}$	Fluoranthène	0,001	$1,10 \cdot 10^{-6}$
Benzo[a]pyrène	1	$1,10 \cdot 10^{-3}$	Fluorène	0,001	$1,10 \cdot 10^{-6}$
Benzo[b]fluoranthène	0,1	$1,10 \cdot 10^{-4}$	Indeno[1,2,3-cd]pyrène	0,1	$1,10 \cdot 10^{-4}$
Benzo[g,h,i]pérylène	0,01	$1,10 \cdot 10^{-5}$	Naphtalène	0,001	$1,10 \cdot 10^{-6}$
Benzo[k]fluoranthène	0,1	$1,10 \cdot 10^{-4}$	Phénanthrène	0,001	$1,10 \cdot 10^{-6}$
Chrysène	0,01	$1,10 \cdot 10^{-5}$	Pyrène	0,001	$1,10 \cdot 10^{-6}$
Coronène	0,001	$1,10 \cdot 10^{-6}$			

L'ERU du (BaP) retenu pour le calcul de l'ERU respiratoire des autres HAP est celui de l'OEHHA (2009). Cet ERU est le même que se soit pour le choix de la VTR selon la circulaire ou selon un choix raisonné (la VTR de Santé Canada n'est pas exploitable sous la forme proposée et la VTR de l'OMS représente un mélange de HAP de coquerie).

2- L'approche consistant à rechercher dans la littérature les VTR sans seuil pour chacun des HAP, comme c'est réalisé pour l'ensemble des substances étudiées. Cette approche permet de recueillir des VTR spécifiques à la substance étudiée (la VTR est établie pour la substance testée). Mais les HAP pour lesquels il n'a pas été établi de VTR sans seuil ne peuvent pas être étudiés. Les VTR retrouvées dans la littérature et spécifiques à un HAP sont présentées ci-dessous.

▪ **Santé Canada, 1993 : $1\ 600 \mu\text{g.m}^{-3}$ (benzo[a]pyrène)**

Santé Canada a établi une $CT_{0,05}$ (Concentration Tolerable susceptible d'induire une augmentation de l'incidence des tumeurs de 5 %) de $1,6 \text{ mg.m}^{-3}$ à partir d'un modèle multistade des **tumeurs des voies respiratoires** chez des hamsters dorés syriens (Thyssen et al.; 1981).

▪ **Santé Canada, 1993 : $26\ 700 \text{ mg.m}^{-3}$ (benzo[b]fluoranthène)**

Santé Canada a établi une $CT_{0,05}$ (Concentration Tolerable susceptible d'induire une augmentation de l'incidence des tumeurs de 5 %) de $26,7 \text{ mg.m}^{-3}$ à partir de l'étude de Deutsch-Wenzel *et al.* (1983) qui a montré une relation exposition-réponse dans le cas des carcinomes épidermoïdes et des sarcomes pléomorphes chez des rats Osborne-Mendel femelles auxquels il a été administré une HAP par implantation pulmonaire (soit du B(a)P, soit du benzo[b]fluoranthène (BbF), soit du benzo[k]fluoranthène (BkF), soit du benzo[j]fluoranthène (BjF), soit de l'indeno[1,2,3-c,d]pyrène et soit de l'anthracène). Deutsch-Wenzel *et al.* (1983) ont évalué le pouvoir cancérogène des HAP choisis en utilisant un modèle multistade de la formation des tumeurs (**les carcinomes épidermoïdes**) chez des rats Osborne-Mendel exposés à chacun des HAP et des rats témoins exposés au solvant servant de véhicule des HAP. Les valeurs étaient basées sur la dose qui provoquait une augmentation de 5 % du taux des tumeurs concernées dans chaque cas.

▪ **Santé Canada, 1993 : $40\ 000 \mu\text{g.m}^{-3}$ (benzo[k]fluoranthène)**

Santé Canada a également établi une $CT_{0,05}$ de $40,0 \text{ mg.m}^{-3}$ à partir de l'étude de Deutsch-Wenzel *et al.* (1983) pour des **carcinomes épidermoïdes**.

▪ **Santé Canada, 1993 : $13\ 300 \mu\text{g.m}^{-3}$ (indeno[1,2,3-c,d]pyrène)**

Santé Canada a également établi une $CT_{0,05}$ de $13,3 \text{ mg.m}^{-3}$ à partir de l'étude de Deutsch-Wenzel *et al.* (1983) pour des **carcinomes épidermoïdes**.

▪ **OEHHA, 2009 : $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (benzo[a]pyrène)**

Cette valeur a été établie à partir de l'étude de Thyssen *et al.* (1981) portant sur des hamsters mâles exposés à des concentrations de 2,2 ; 9,5 ; 46,5 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ de benzo[a]pyrène pendant 96 semaines. Il a été observé une augmentation dose-dépendante des **tumeurs du tractus respiratoire** pour les 2 concentrations les plus élevées. Mais seule la concentration de 9,5 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ a été retenue étant donné la mortalité précoce liée à la concentration la plus élevée. Il a été utilisé un modèle multiétape linéarisé. Les données utilisées pour estimer les doses d'exposition sont les suivantes :

Taux d'inhalation : 0,063

Poids : 0,12 kg

Il est ensuite appliqué un facteur de correction de surface entre les 2 espèces (homme et hamster) de $(70/0,1)^{1/3}$.

▪ **OEHHA, 2009 : $1,2 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (dibenzo[a,h]anthracène)**

Cette valeur a été déterminée pour l'incidence de **carcinomes alvéolaires** chez la souris exposée par voie orale au dibenzo[a,h]anthracène (Snell et Stewart, 1962). Un ERU pour l'exposition par voie respiratoire a été dérivé d'un ERU oral avec l'hypothèse que l'absorption du dibenzo[a,h]anthracène et son pouvoir cancérogène sont similaires pour les voies orale et respiratoire, (poids moyen considéré de 70 kg et volume respiratoire journalier de 20 m^3).

▪ **OEHHA, 2009 : $3,4 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (naphthalène)**

Cette valeur a été déterminée à partir d'une étude chez des rats mâles et femelles exposés 6,2 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 105 semaines (NTP, 2000). Il a été mesuré une augmentation de l'incidence des **adénomes de l'épithélium respiratoire nasal et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif**.

▪ **OMS, 2000 : $8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (benzo[a]pyrène)**

Cette valeur a été déterminée à partir de données humaines (travailleurs d'une cokerie) (US-EPA, 1994) et correspond à une augmentation de l'incidence des **cancers du poumon** dans la population exposée. L'OMS a d'abord calculé, en utilisant un modèle linéaire multi-étapes, un excès de risque individuel pour la vie entière associé à une exposition continue à 1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de la fraction soluble dans le benzène des particules présentes dans les émissions de fours à coke (ancienne méthode de mesure globale des 'goudrons' dans les particules de cokeries). Cette valeur a été estimée à $6,2 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$. En utilisant le benzo[a]pyrène comme indicateur du mélange de HAP présent dans les émissions de fours à coke et en tenant compte qu'il y a 0,71 % de benzo[a]pyrène dans la fraction soluble dans le benzène, un ERU pour le benzo[a]pyrène, considéré comme un indicateur des HAP présents dans l'air, a été estimé par l'OMS à $8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$. Il faut noter que cet ERU a été établi à partir d'une étude dans laquelle les travailleurs ont été exposés à un mélange de HAP et non à du benzo[a]pyrène pur. De plus, lors de l'établissement de cet ERU, seules les particules solubles dans le benzène ont été prises en considération et l'hypothèse selon laquelle 0,71 % de benzo[a]pyrène sont présents dans la fraction soluble dans le benzène conduit à une surestimation du potentiel cancérogène du benzo[a]pyrène.

Bien que cet ERU ait été calculé pour le B(a)P à partir d'un mélange d'HAP et que théoriquement le niveau de risque donné soit le reflet du risque de l'ensemble du mélange, l'OMS utilise ce niveau de risque pour recalculer un risque pour les autres hydrocarbures aromatiques polycycliques, après application d'un facteur d'équivalent toxique. L'OMS signale de plus qu'une évaluation du B(a)P seul sous-estime probablement le potentiel cancérogène d'un mélange d'HAP en raison de l'apparition concomitante de substances aussi cancérogènes.

▪ **Expertise Ineris, 2010 : $3,4 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (naphthalène) (OEHHA, 2005)**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'OEHHA. Toutefois, cette dernière étant obtenue par dérivation de la VTR inhalation [*note Numtech, par ingestion*], elle est retenue par défaut.

▪ **Expertise Anses, 2010 : $3,4 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (BaP) (OEHHA, 2008)**

Dans son rapport relatif aux activités professionnelles et qualité de l'air des parcs de stationnement couverts paru en 2010, l'Anses retient la VTR de l'OEHHA pour l'estimation des risques chroniques par voie respiratoire pour les effets sans seuil de dose.

▪ **Anses, 2013 : $5,6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (naphthalène)**

Cette VTR est élaborée à partir de l'étude du NTP (2000). La limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC a été retenue comme point de départ pour l'élaboration de l'ERU ($\text{BMC}_{10\%L90\%} = 99,6 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$). Un

ajustement temporel a abouti à une $BMC_{10\%L_{90\%}}$ ajustée de $17,8 \text{ mg.m}^{-3}$ pour une **augmentation des neuroblastomes de l'épithélium olfactif** chez le rat femelle. Après extrapolation linéaire à l'origine, un ERU de $5,6 \cdot 10^{-3} (\text{mg.m}^{-3})^{-1}$ a été calculé.

- **Expertise Ineris, 2016 : $5.6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (naphtalène) (Anses, 2013)**

- **US-EPA, 2017 : $6.0 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (BaP)**

Cette VTR a été déduite à partir de l'étude de Thyssen (Thyssen et al., 1981) menée sur des hamsters mâles exposés pendant 130 semaine. L'exposition par inhalation à cette substance a été associée à une néoplasie épidermoïde du larynx, du pharynx, de la trachée, de la cavité nasale, de l'œsophage et du préestomac.

Les niveaux d'exposition ont été ajustés pour l'adapter à l'incidence globale des **tumeurs dans les voies respiratoires supérieures ou le pharynx** chez l'Homme. Le risque unitaire d'inhalation de 6×10^{-4} par $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a été calculé par extrapolation linéaire (facteur de pente = 0,1 / $BMCL_{10}$) à partir d'une $BMCL_{10}$ de $0,16 \text{ mg} / \text{m}^3$ pour l'apparition de tumeurs des voies respiratoires supérieures et du tube digestif supérieur les hamsters mâles exposés de façon chronique par inhalation au benzo [a] pyrène.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2005 : $600 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 1-14 j (naphtalène)**

La VTR est établie à partir de l'étude du NTP (1991) qui a exposé des groupes de 25 à 26 rats femelles Sprague-Dawley en gestation à des doses de 0, 50, 150 et $450 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ par gavage pendant 6 à 16 jours. Un LOAEL de $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été estimé pour des **effets cliniques transitoires de toxicité** chez la mère auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 90 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour la variabilité humaine et 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme).

- **Expertise Ineris (2016) : $600 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 1-14 j (naphtalène) (ATSDR, 2005)**

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 1995 : $600 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 15-365 j (acénaphthène)**

La VTR a été établie à partir de l'étude de l'EPA (1989) portant sur 4 groupes de souris (20 par sexe et par groupe) exposées à 0, 175, 350 et $700 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'anthracène par gavage pendant 13 semaines. Un LOAEL de $175 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été estimé pour des effets sur le foie auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **ATSDR, 1995 : $400 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 15-365 j (fluoranthène)**

La VTR a été établie à partir de l'étude de l'EPA (1988) portant sur 4 groupes de souris (20 par sexe et par groupe) exposées à 0, 125, 250 et $500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de fluoranthène par gavage pendant 13 semaines. Un LOAEL de $125 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été estimé pour des effets sur le foie auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **ATSDR, 1995 : $400 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 15-365 j (fluorène)**

La VTR a été établie à partir de l'étude de l'EPA (1989) portant sur 4 groupes de souris (20 par sexe et par groupe) exposées à 0, 125, 250 et $500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de fluorène par gavage pendant 13 semaines. Un LOAEL de $125 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été estimé pour des effets sur le foie auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **ATSDR, 1995 : $10\,000 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 15-365 j (anthracène)**

La VTR a été établie à partir de l'étude de l'EPA (1989) portant sur 4 groupes de souris (20 par sexe et par groupe) exposées à 0, 250, 500 et $1000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'anthracène par gavage pendant 13 semaines. Un NOAEL de 1000

mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été estimé pour une absence d'effets sur le foie auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **ATSDR, 2005 : 600 µg.kg⁻¹.j⁻¹ / 15-365 j (naphtalène)**

Cette valeur a été déterminée à partir d'une étude ayant porté sur le gavage de rats à des doses de 50, 150 ou 450 mg / kg / jour de naphtalène entre le 6^{ème} et le 15^{ème} jour de gestation. Cette étude a été choisie pour la détermination de la MRL aiguë par voie orale (NTP, 1991), laquelle a ensuite été adoptée par l'ATSDR comme représentative d'une MRL intermédiaire pour l'ingestion de naphtalène. Les effets observés à la dose la plus faible ont été **une respiration lente et une léthargie**. En raison de la nature transitoire de ces observations et l'absence de tout autre effet, l'exposition à 50 mg / kg / jour a été assimilée à une LOAEL. À 150 et 450 mg / kg / jour, les signes cliniques de toxicité ont été plus persistants et ont été accompagnés d'une diminution sévère du gain de poids au cours de la période d'exposition (31 et 53%, respectivement, comparativement aux témoins). Aucun effet lié à l'exposition du fœtus n'a été trouvé dans l'un des groupes de rats exposés par rapport aux témoins.

La MRL a été calculée à partir du LOAEL minimal de 50 mg / kg / jour en utilisant un facteur d'incertitude de 90 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation inter-espèce, et 3 pour la variabilité humaine). L'application de ce coefficient d'incertitude conduit à la détermination d'un MRL de 600 µg.kg⁻¹.j⁻¹.

▪ **Expertise Ineris (2016) : 600 µg.kg⁻¹.j⁻¹ / 14-365 j (naphtalène) (ATSDR, 2005)**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR. Il faut cependant noter que cette valeur est basée sur une étude aiguë et sur une population sensible et que le facteur d'incertitude appliqué ne prend pas en compte la courte durée d'exposition.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

▪ **EPA, 1994 : 60 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (acénaphthène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de l'EPA (1989) portant sur 40 souris des 2 sexes exposées à des doses d'acénaphthène de 0, 175, 350, 700 mg.kg⁻¹, pendant 13 semaines. Pour une concentration de 350 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (LOAEL), il a été observé une **hépatotoxicité** (changement du poids du foie et hypertrophie cellulaire). Le NOAEL est de 175 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Il est appliqué au NOAEL un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour le manque de données sur une autre espèce et le manque de données sur les effets sur le développement et la reproduction).

Il est à noter qu'à partir de la même étude l'ATSDR (1995) a dérivé une VTR de 600 µg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition intermédiaire.

▪ **EPA, 1993 : 300 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (anthracène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de l'EPA (1989) portant sur 20 souris des 2 sexes exposées à des doses d'anthracène de 0, 250, 500, 1000 mg.kg⁻¹, pendant 13 semaines. Il n'a pas été établi de LOAEL (**pas d'effet observé**), le NOAEL est la dose la plus élevée testée, soit 1000 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Il est appliqué au NOAEL un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité humaine et 30 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique et pour le manque de données sur une autre espèce et le manque de données sur les effets sur le développement et la reproduction).

▪ **RIVM, 2001 : 40 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (anthracène)**

Le RIVM se base sur des informations recueillies auprès de l'organisation CONCAWE (CONservation of Clean Air and Water in Europe), la TPHCWG (US Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group) et l'ATSDR (US Agency for toxic substances and disease Registry). La synthèse de la littérature du RIVM conclut que des TDI peuvent être proposées à partir du nombre d'atomes de carbone contenus dans la molécule de HAP : pour une molécule contenant entre 9 et 16 atomes de carbone, la TDI proposée est de 40 µg.kg⁻¹.j⁻¹ et 30 µg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les molécules contenant entre 16 et 35 atomes de carbone. L'effet associé à la TDI n'est pas précisé dans le document du RIVM.

▪ **RIVM, 2001 : 30 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (benzo(ghi)pérylène)**

Le RIVM se base sur des informations recueillies auprès de l'organisation CONCAWE (CONservation of Clean Air and Water in Europe), la TPHCWG (US Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group) et l'ATSDR (US Agency for toxic substances and disease Registry). La synthèse de la littérature du RIVM conclut que des TDI peuvent être proposées à partir du nombre d'atomes de carbone contenus dans la molécule de HAP : pour une molécule contenant entre 9 et 16 atomes de carbone, la TDI proposée est de $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et $30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les molécules contenant entre 16 et 35 atomes de carbone. L'effet associé à la TDI n'est pas précisé dans le document du RIVM.

- **Expertise Ineris, 2011 (RIVM, 2001) : $30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (benzo(ghi)pérylène)**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible.

- **EPA, 1993 : $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (fluoranthène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de l'EPA (1988) portant sur 40 souris des 2 sexes exposées à des doses de fluoranthène de 0, 125, 250, 500 mg.kg^{-1} , pendant 13 semaines. Pour une concentration de $250 \text{ mg.k}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (LOAEL), il a été observé une **néphropathie**, une augmentation du **poids du foie**, une altération **hématologique** et des effets cliniques. Le NOAEL est de $125 \text{ mg.k}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Il est appliqué au NOAEL un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité humaine et 30 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique et pour le manque de données sur une autre espèce et le manque de données sur les effets sur le développement et la reproduction).

- **EPA, 1990 : $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (fluorène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de l'EPA (1989) portant sur 50 souris des 2 sexes exposées à des doses de fluorène de 0, 125, 250, 500 mg.kg^{-1} , pendant 13 semaines. Pour une concentration de $250 \text{ mg.k}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (LOAEL), il a été observé des **effets hématologiques** (diminution du nombre de globules rouges, du volume de cellules et de la concentration en hémoglobine). Le NOAEL est de $125 \text{ mg.k}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Il est appliqué au NOAEL un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour le manque de données sur une autre espèce et le manque de données sur les effets sur le développement et la reproduction).

- **RIVM, 2001 : $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (fluorène)**

Le RIVM se base sur des informations recueillies auprès de l'organisation CONCAWE (CONservation of Clean Air and Water in Europe), la TPHCWG (US Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group) et l'ATSDR (US Agency for toxic substances and disease Registry). La synthèse de la littérature du RIVM conclut que des TDI peuvent être proposées à partir du nombre d'atomes de carbone contenus dans la molécule de HAP : pour une molécule contenant entre 9 et 16 atomes de carbone, la TDI proposée est de $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et $30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les molécules contenant entre 16 et 35 atomes de carbone. L'effet associé à la TDI n'est pas précisé dans le document du RIVM.

- **RIVM, 2001 : $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (phénanthrène)**

Le RIVM se base sur des informations recueillies auprès de l'organisation CONCAWE (CONservation of Clean Air and Water in Europe), la TPHCWG (US Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group) et l'ATSDR (US Agency for toxic substances and disease Registry). La synthèse de la littérature du RIVM conclut que des TDI peuvent être proposées à partir du nombre d'atomes de carbone contenus dans la molécule de HAP : pour une molécule contenant entre 9 et 16 atomes de carbone, la TDI proposée est de $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et $30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les molécules contenant entre 16 et 35 atomes de carbone. L'effet associé à la TDI n'est pas précisé dans le document du RIVM.

- **EPA, 1993 : $30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (pyrène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de l'EPA (1989) portant sur 40 souris des 2 sexes exposées à des doses de pyrène de 0, 75, 125, 250 mg.kg^{-1} , pendant 13 semaines. Pour une concentration de $125 \text{ mg.k}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (LOAEL), il a été observé des **effets rénaux** (pathologies tubulaires, baisse du poids des reins). Le NOAEL est de $75 \text{ mg.k}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Il est appliqué au NOAEL un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour le

manque de données sur une autre espèce et le manque de données sur les effets sur le développement et la reproduction).

▪ **EPA, 1998 : 20 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (naphtalène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude du Battelle's Columbus Laboratories (1980) portant sur 20 rats des 2 sexes exposés à des doses de naphtalène de 0, 25, 50, 100, 200, 400 mg.kg⁻¹, 5 jours par semaine pendant 13 semaines. Pour une concentration de 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (LOAEL), il a été observé une **baisse du poids** des rats mâles de plus de 10 % par rapport au groupe témoin. Le NOAEL est de 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

La dose humaine équivalente est ajustée comme suit :

$$\text{NOAEL ajusté} = \text{NOAEL} \times (5/7) = 71 \text{ mg.m}^{-3}$$

Il est appliqué au NOAEL ajusté un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour l'insuffisance de données sur l'exposition chronique et sur la toxicité sur la reproduction de la seconde génération).

▪ **RIVM, 2001 : 40 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (naphtalène)**

Le RIVM se base sur des informations recueillies auprès de l'organisation CONCAWE (CONservation of Clean Air and Water in Europe), la TPHCWG (US Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group) et l'ATSDR (US Agency for toxic substances and disease Registry). La synthèse de la littérature du RIVM conclut que des TDI peuvent être proposées à partir du nombre d'atomes de carbone contenus dans la molécule de HAP : pour une molécule contenant entre 9 et 16 atomes de carbone, la TDI proposée est de 40 µg.kg⁻¹.j⁻¹ et 30 µg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les molécules contenant entre 16 et 35 atomes de carbone. L'effet associé à la TDI n'est pas précisé dans le document du RIVM.

▪ **Expertise Ineris, 2016 : 20 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (naphtalène) (EPA, 1998)**

Deux organismes proposent des valeurs, l'US-EPA et le RIVM. Celle de l'US-EPA est basée sur une étude de bonne qualité mais pour une durée d'exposition subchronique. De plus, un manque de données a contraint l'US-EPA à prendre un facteur d'incertitude total de 3000. Celle développée par le RIVM repose sur une démarche générique pour les hydrocarbures aromatiques comportant de 10 à 16 carbones et qui sont considérés comme cancérogènes ; cette démarche n'est donc pas spécifique au naphtalène. Les valeurs déterminées par les deux organismes s'avèrent très proches. En l'absence de données complémentaires, l'Ineris propose de retenir la valeur de l'US-EPA qui est plus spécifique. Ce choix est conforté par la valeur du RIVM. Enfin, cette valeur est la plus pénalisante.

▪ **EPA, 2003 : 4 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (2-méthylnaphtalène)**

Cette RfD est basée sur une étude de Murata (Murata et al. 1997) portant sur des souris B6C3F1 qui ont été exposées à des doses comprises entre 0 et 113,8 mg/kg/jour pour les mâles et de 0 à 107,6 mg/kg/jour pour les femelles. La survie et la consommation de nourriture n'ont pas été affectées par l'exposition. Les poids corporels moyens finaux ont diminué de 7,5 et 4,5 % chez les mâles et les femelles à dose élevée. Ces modifications ne sont pas considérées comme biologiquement significatives. Les tissus examinés étaient cerveau, le cœur, le rein, le foie, le poumon, le pancréas, les glandes salivaires, la rate, les testicules, les glandes surrénales, les os, les yeux, les glandes de Harder, les glandes mammaires, de l'ovaire, la vésicule séminale, le muscle squelettique (principaux muscles constituant l'ensemble des muscles striés), la peau, le petit et grand intestin, la moelle épinière, l'estomac, la trachée, l'utérus et le vagin. Finalement, seule l'incidence des adénomes du poumon chez les groupes de souris mâles exposées à 54.3 mg/kg/jour était significativement différente de l'incidence chez le groupe témoin.

Les résultats obtenus pour l'isomère du méthylnaphtalène, le 1-méthylnaphtalène, permet par analogie d'attribuer comme effet critique une protéinose alvéolaire pulmonaire au RfD du 2-méthylnaphtalène. Une BMD₀₅ de 4,5 mg/kg/jour a été choisie comme point de départ pour dériver le MRL, et plus précisément sa limite inférieure à 95% estimée à 3,5 mg/kg/jour (BMDL₀₅). Le point de départ a été divisé par un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité humaine et 10 pour les lacunes observées dans les données disponibles associées à cette étude) pour estimer le RfD à 0,004 mg/kg/jour.

▪ **ATSDR, 2005 : 70 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (1-méthylnaphtalène)**

La MRL pour le 1-méthylnaphtalène a été dérivée d'une étude de 81 semaines sur des souris (50 mâles et 50 souris femelles) et des doses d'exposition comprises entre 0, 71,6 (mâles), 75,1 (femelles), 140.2 (mâles) ou 143.7 (femelles) mg/kg/jour (Murata et al., 1993). Les quantités d'aliments consommées, les signes cliniques et le poids corporel ont été déterminées tout au long de l'étude. A la fin des 81 semaines, des échantillons de sang ont été prélevés et les animaux ont été sacrifiés. Le poids des organes a été déterminé et un examen histologique (exploration de la structure des organismes, des rapports constitutifs et fonctionnels entre leurs éléments fonctionnels, ainsi que du renouvellement des tissus) a été effectué sur les tissus, les tumeurs ont été identifiées

et caractérisées. Les paramètres hématologiques et biochimiques ont été évalués à partir des échantillons de sang.

Dans les 2 groupes de souris exposées, une incidence accrue de protéinose alvéolaire pulmonaire (accumulation d'une substance lipoprotéinée dans les espaces aériens distaux) a été observée. Chez les mâles, une augmentation significative des adénomes pulmonaires a été observée. Un LOAEL de 71,6 mg/kg/jour pour une protéinose alvéolaire pulmonaire chez la souris femelle a été utilisé pour le calcul de la MRL. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué au LOAEL pour l'estimation du MRL (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation des animaux aux humains et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **ATSDR, 2005 : 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (2-methylnaphtalène)**

Cette MRL est basée sur la même étude que celle utilisée pour l'établissement de la RfD par l'EPA, à savoir l'étude de Murata (Murata et al. 1997). La seule différence réside dans l'attribution d'un facteur d'incertitude de 100 par l'ATSDR contre 1000 par l'EPA. L'ATSDR considère uniquement l'incertitude associée à l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité pour l'espèce humaine. Ce facteur d'incertitude conduit à l'obtention d'un MRL à 0,04 mg/kg/jour.

▪ **EPA, 2017 : 0.3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (benzo(a)pyrène)**

La **toxicité développementale**, caractérisée par des changements neurocomportementaux persistant à l'âge adulte, a été choisie comme effet critique par l'EPA pour une exposition par voie orale car les données disponibles indiquent que la neurotoxicité développementale représente le risque le plus sensible d'exposition au benzo[a]pyrène. L'étude neurodéveloppementale de Chen et al. (2012) a été utilisée comme étude-source. Les réponses altérées dans trois tests comportementaux (labyrinthe aquatique de Morris, labyrinthe plus élevé et les tests en plein champ) ont été sélectionnées pour représenter l'effet critique du comportement anormal.

La modélisation de la dose de référence (BMD) pour chacun des trois critères a conduit à obtenir des BMDL_{1SD} dans une plage comprise entre 0,092 et 0,16 mg / kg-jour. L'extrémité inférieure de cette plage de BMDL, 0,092 mg / kg-jour, a été sélectionnée pour la dérivation de la RfD.

La dose de référence globale a été calculée en divisant la BMDL pour un comportement altéré dans trois tests de la fonction du système nerveux par un facteur d'incertitude composite (UF) de 300 pour tenir compte de l'extrapolation des animaux aux humains (10), de la variabilité intraespèce (10), et pour les déficiences de la base de données sur la toxicité (3).

4.3.2. Effets cancérigènes

I- L'approche par utilisation des facteurs d'équivalence toxique (FET) : La VTR (ERU) de chaque composé est établie en référence à la VTR d'un HAP de référence, le BaP selon l'hypothèse que l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour tous les HAP. Pratiquement, la VTR sans seuil d'un HAP est calculée en affectant à la VTR du benzo[a]pyrène (BaP) un facteur d'équivalence toxique (FET), propre à chaque HAP. Cette approche permet de tenir compte de l'ensemble des HAP présents dans un mélange. Les FET sont ceux proposés par l'Ineris à partir des FET de Nisbert et LaGoy (1992). Sur la base de cette méthode des FET, le RIVM et l'OEHHa propose des VTR pour des effets sans seuil pour certains HAP. Ces VTR établies à partir des FET ne seront pas présentées dans ce document qui ne porte que sur les VTR issues d'études spécifiques à un HAP.

Substances	FET	Voie orale ERU(BaP) = 0,2 ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ⁻¹
		ERU orale Choix DGS
Acénaphthène	0,001	0,0002
Acénaphthylène	0,001	0,0002
Anthracène	0,01	0,002
Benzo[a]anthracène	0,1	0,02
Benzo[a]pyrène	1	0,2
Benzo[b]fluoranthène	0,1	0,02
Benzo[g,h,i]pérylène	0,01	0,002

Benzo[k]fluoranthène	0,1	0,02
Chrysène	0,01	0,002
Coronène	0,001	0,0002
Cyclopenta[c,d]pyrène	0,1	0,02
Dibenzo[a,c]anthracène	0,1	0,02
Dibenzo[a,h]anthracène	1	0,2
Fluoranthène	0,001	0,0002
Fluorène	0,001	0,0002
Indeno[1,2,3-cd]pyrène	0,1	0,02
Naphtalène	0,001	0,0002
Phénanthrène	0,001	0,0002
Pyrène	0,001	0,0002

2- Les VTR retrouvées dans la littérature et spécifiques à un HAP sont présentées ci-dessous.

▪ **OEHHA, 1993 : $1,2 \cdot 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (benzo[a]pyrène)**

Cette valeur est issue des données d'une étude de cancérogenèse réalisée chez la souris, exposée au benzo[a]pyrène via l'alimentation durant 4 à 6 mois, à des doses de 50 à 250 mg/kg de nourriture (Neal and Rigdon, 1967). Les animaux ont développé des tumeurs gastriques (papillomes et carcinomes).

▪ **RIVM, 2001 : $0,2 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (benzo[a]pyrène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de Kroese *et al.* (1999) portant sur des rats exposés à des doses de benzo[a]pyrène de 3, 10, 30 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, 5 jours par semaine, pendant 2 ans. Il a été observé un développement de cancers dose-dépendant essentiellement dans le foie et l'estomac, mais également des sarcomes des tissus mous dans l'œsophage, sur la peau et les glandes mammaires et des tumeurs du canal auditif, de la peau, de la cavité orale, du petit intestin et des reins. Les auteurs ont utilisé une approche linéaire sans seuil pour établir un excès de risque de cancer de 1/1 000 000 pour une exposition à 5 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Cette VTR est recommandée par l'Ineris (2003).

▪ **Expertise Ineris, 2004 : $2 \cdot 10^{-4} \text{ (}\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (RIVM, 2001) (benzo[a]pyrène)**

La valeur de l'US EPA n'a pas été retenue car elle correspond à une moyenne géométrique de 4 ERUo obtenus à partir de 3 études différentes avec l'utilisation de 4 modèles mathématiques différents. La VTR proposée par l'OEHHA n'a pas été retenue car elle a été élaborée à partir d'une étude relativement ancienne (Neal et Rigdon, 1967) et de qualité moindre que celle prise en compte pour l'élaboration la VTR proposée par le RIVM. De plus, cette étude n'a pas été réalisée sur 2 ans comme l'indique les lignes directrices de l'OCDE pour étudier les effets cancérogènes. Le RIVM se base sur une étude de cancérogenèse sur 2 ans (Kroese et al., 2001). Cette VTR a également été retenue par l'Afssa dans un avis du 29 juillet 2003 (Doornaert et Pichard, 2003).

▪ **OEHHA, 2009 : $1,2 \cdot 10^{-1} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (naphtalène)**

Les modalités d'obtention de cette VTR ne sont pas développées.

L'OEHHA a dérivé la VTR digestive sans seuil à partir de l'étude clé ayant servi à dériver la VTR respiratoire sans seuil. Pour cette étude, l'effet associé à la VTR respiratoire sans seuil est un effet local respiratoire (cancer nasal). La VTR digestive sans seuil ne peut donc pas être retenue pour des calculs de risques.

▪ **RIVM, 2009 : 5 ng TEQ/kg/j – 11 HAP**

Dans son rapport de 2003, l'Afssa recommandait l'utilisation de facteurs d'équivalence toxiques (TEF) basés sur le pouvoir cancérigène relatif des 11 HAP les plus toxiques et les plus représentatifs de la contamination alimentaire (Afssa 2003). Un excès de risque de cancer de 10^{-6} pouvait être calculé sur la base d'une dose virtuellement sûre (DVS) de 5 $\text{ng TEQ.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (RIVM 2001). Cette DVS a été établie sur la base d'apparition de tumeurs dans de nombreux organes (dont principalement le foie et le pré-estomac) observée au cours d'une étude réalisée chez le rat exposé par gavage pendant 2 ans au benzo[a]pyrène.

Les 11 HAP dont il est question sont les suivants : benzo(a)anthracène, Benzo[a]Pyrène, Benzo[b]Fluoranthène, chrysène, Benzo[g,h,i]perylène, Benzo[k]fluoranthène, DiBenzo[a,h]anthracène, Indeno[1,2,3-cd]pyrène, Anthracène, Benzo[j]fluoranthène et Fluoranthène.

- **Expertise Ineris, 2016 : $1,2 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ (RIVM, 2001) (naphtalène)**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'OEHHA.

- **Expertise Anses, 2016 :**
 - **$0.034 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{j}$ (EFSA, 2009) – 4 HAP**

L'EFSA ne recommande pas l'utilisation des TEF en raison du manque de données issues d'études de la cancérogénicité par voie orale des HAP et de la faible prédictivité de cette approche. Elle considère que l'évaluation des risques doit se baser sur la somme massique des HAP pour lesquels des données de cancérogénicité par voie orale existent et propose une sélection de 4 (HAP4) comme marqueur d'exposition et d'effet des HAP dans l'alimentation. Sur la base d'une étude de cancérogénicité de 2 ans réalisée chez la souris, la caractérisation du risque est estimée par le calcul de marges d'exposition sur la base d'une BMDL₁₀ de 0,34 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹. Au-delà d'une marge d'exposition de 10000, le risque est considéré comme négligeable. Ces 4 HAP sont les suivants : benzo(a)anthracène, Benzo[a]Pyrène, Benzo[b]Fluoranthène et chrysène.

- **5 ng TEQ/kg/j (RIVM, 2001) – 11 HAP**

Dans son rapport relatif à l'Alimentation Totale Infantile (EATi), l'Anses retient en 2016 la VTR proposée par le RIVM en 2003 associée à 11 HAP différents exprimés en TEQ. Cette VTR correspond à un **excès de risque de cancer de 10^{-6}** . Cette DVS (dose virtuellement sûre) a été établie sur la base d'apparition de tumeurs dans de nombreux organes (dont principalement le foie et le pré-estomac) observée au cours d'une étude réalisée chez le rat exposé par gavage pendant 2 ans au benzo[a]pyrène. Ces 11 HAP sont les suivants : HAP4 + Benzo[g,h,i]perylène, Benzo[k]fluoranthène, DiBenzo[a,h]anthracène, Indeno[1,2,3-cd]pyrène, Anthracène, Benzo[j]fluoranthène et Fluoranthène.

- **US-EPA, 2017 : $1,0 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ (BaP)**

Cette VTR a été déduite des études de Le Kroese (Le Kroese et al. 2001) et Beland (Beland et Culp, 1998) ayant porté sur des animaux (rongeurs). Elles comprenaient des examens histologiques de tumeurs dans de nombreux tissus différents, contenaient trois niveaux d'exposition et de contrôle, contenaient un nombre suffisant d'animaux par groupe de dose (~ 50 / sexe / groupe), traitaient les animaux pendant 2 ans et incluaient résultats (y compris les données individuelles sur les animaux).

Les doses journalières moyennes pondérées dans le temps (TWA) ont été converties en doses équivalentes humaines (HED) sur la base de l'échelle (poids corporel)^{3/4}. L'EPA a ensuite utilisé le modèle de Weibull pour la dérivation du facteur de pente. Ce modèle a été utilisé parce qu'il incorpore le moment auquel la mort avec tumeur s'est produite et peut expliquer les différences de mortalité observées entre les groupes d'exposition. En utilisant une extrapolation linéaire à partir du BMDL₁₀, des facteurs de pente orale équivalents humains ont été dérivés pour chaque combinaison sexe / site tumoral (facteur de pente = 0,1 / BMDL10) rapporté par Kroese et al. (2001) et Beland et Culp (1998). Le facteur de la pente orale de 1 par mg / kg-jour basé sur la **réponse tumorale dans le tube digestif** (estomac pré-estomac, langue et larynx) de souris B6C3F1 femelles (Beland et Culp, 1998) a été choisi comme étant le facteur ayant la valeur la plus élevée (la plus sensible) parmi une gamme de facteurs de pente dérivés.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

HAP Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérigènes naphthalène	37 µg.m ⁻³	-	A	lésions de l'épithélium respiratoire et olfactif	LOAEC = 52 mg.m ⁻³	250	Anses, 2013
	Chronique – Effets non cancérigènes Benzo[a]pyrène	0.002 µg.m ⁻³	-	A	Effets développementaux	LOAEL = 25 µg.m ⁻³	3 000	EPA, 2017
	Chronique – Effets cancérigènes - Benzo[a]pyrène	6.0 10 ⁻⁴ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Tumeurs du tractus respiratoire	-	-	EPA, 2017
	Chronique – Effets cancérigènes - Dibenzo[a,h]anthracène	1,2 10 ⁻³ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Carcinomes alvéolaires	-	-	OEHHA, 2009
	Chronique – Effets cancérigènes - Naphtalène	5.6 10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	neuroblastomes de l'épithélium olfactif	-	-	Anses, 2013
Digestive	Aiguë - Naphtalène	600 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14j	A	Toxicité chez la mère en gestation	LOAEL = 50	90	Expertise Ineris, 2016 (ATSDR, 2005)
	Intermédiaire - Naphtalène	600 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Respiration lente et léthargie	LOAEL = 50	90	Expertise Ineris, 2016 ATSDR, 2005 (NTP, 1991)
	Intermédiaire - Acénaphène	600 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 175	300	ATSDR, 1995 (EPA, 1989)
	Intermédiaire - Fluoranthène	400 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 125	300	ATSDR, 1995 (EPA, 1988)
	Intermédiaire - Fluorène	400 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 125	300	ATSDR, 1995 (EPA, 1989)
	Intermédiaire - Anthracène	10 00 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 1000	100	ATSDR, 1995 (EPA, 1989)
	Chronique – Effets non cancérigènes - Acénaphène	60 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques	NOAEL = 175	3000	EPA, 1994 (EPA, 1989)
	Chronique – Effets non cancérigènes - Anthracène	300 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques	NOAEL = 1000	3000	EPA, 1993 (EPA, 1989)

Digestive	Chronique – Effets non cancérigènes – Benzo(a)pyrène	0.3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	A	Effets développementaux	BMDL = 0.092 mg/kg-day	300	EPA, 2017
	Chronique – Effets non cancérigènes - Benzo(ghi)pérylène	30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	nd	nd	nd	nd	RIVM, 2001
	Chronique – Effets non cancérigènes - Fluoranthène	40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	A	Effets hépatiques Effets rénaux Effets hématologiques	NOAEL = 125	3000	EPA, 1993
	Chronique – Effets non cancérigènes - Fluorène	40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	A	Effets hématologiques	NOAEL = 125	3000	EPA, 1990
	Chronique – Effets non cancérigènes - Pyrène	30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	A	Effets rénaux	NOAEL = 75	3000	EPA, 1993
	Chronique – Effets non cancérigènes - Phénanthrène	40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	nd	nd	nd	nd	RIVM, 2001
	Chronique – Effets non cancérigènes - Naphtalène	20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	A	Baisse du poids	NOAEL = 100	3000	Expertise Ineris, 2016 (EPA, 1998)
	Chronique – Effets non cancérigènes - 1-méthylnaphtalène	70 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	A	Protéinose alvéolaire pulmonaire	LOAEL = 71,6	100	ATSDR, 2005
	Chronique – Effets non cancérigènes - 2-méthylnaphtalène	40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	A	Protéinose alvéolaire pulmonaire	BMDL05 = 3,5	100	ATSDR, 2005
	Chronique – Effets cancérigènes – 11 HAP	5 ngTEQ/kg/j	-	A	Tumeurs dans de nombreux organes dont principalement le foie et le pré-estomac)	-	-	Expertise Anses 2016 (RIVM, 2003)
	Chronique – Effets cancérigènes - Benzo[a]pyrène	1.0.10 ⁻³ ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ⁻¹	-	A	tumeurs dans le tube digestif	-	-	US-EPA, 2017
	Chronique – Effets cancérigènes - Naphtalène	1,2 10 ⁻⁴ ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ⁻¹	-	A	Adénomes et neuroblastomes de l'épithélium nasal			Expertise Ineris, 2016 (OEHA, 2005)

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Naphtalène : 50 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Ensemble des hydrocarbures en C6-C12 (vapeurs) : 1000 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Hydrocarbures benzéniques en C9-C12 (vapeurs) : 150 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ANSES, 2013, Valeur toxicologique de référence par inhalation pour le naphthalène - Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective, 86 p.

ANSES, 2008, Valeur guide de l'air intérieur. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise. Le naphtalène.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1995, Toxicological Profile for polycyclic aromatic hydrocarbons, 487 p, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp69.pdf> (consulté en juillet 2011)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2005, Toxicological Profile for naphtalene, 347 p, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp67.pdf> (consulté en juillet 2011)

EPA (Environmental Protection Agency), Benzo [a]pyrene (BaP) <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0136.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Naphtalène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0436.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Acénaphthène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0442.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), 1998, Anthracène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0434.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Benzo[a]pyrène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0136.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Fluoranthène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0444.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Fluorène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0435.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Pyrène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0445.htm> (consulté en juillet 2011).

Santé Canada, 1994, Hydrocarbures aromatiques polycycliques, Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 76 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2007, Point sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR) – juin 2007, N°DRC-07-86177-08805B, 43 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2003 mis à jour 2006, Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), Evaluation de la relation dose-réponse pour les effets cancérogènes : Approche substance par substance et approche par mélanges, 64 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2003, Programme pilote national de surveillance des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air, Ineris –DRC/AIRE-03-45568 (I)-Ele-n°876v2, 36 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2016, fiche toxicologique du naphtalène, 93 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Programm on chemical Safety), Polycyclic aromatic hydrocarbons, selected non heterocyclic, Environmental Health Criteria 202, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm> (consulté le 07/01/09).

JOCE, 1998, Commission directive 98/73/EC, 24st ATP, Council Directive 67/548/EEC

JOCE, 2000, Commission directive 2000/32/EC, 26st ATP, Council Directive 67/548/EEC

JOCE, 2004, Commission directive 2004/73/EC, 29st ATP, Council Directive 67/548/EEC

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en juillet 2011)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=413 (consulté en juillet 2011)

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

EPA, Toxicological Review of Benzo[a]pyrene, Executive Summary, https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0136_summary.pdf#nameddest=rfd (consulté en mars 2017)

Manganèse (N° CAS 7439-96-5) – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le manganèse se présente sous forme solide dans les conditions ambiantes habituelles (Ineris, 2007).

I.2. Utilisation

Le manganèse entre dans la composition de nombreux alliages avec le fer, le cuivre, le titane, le nickel etc.... Il est utilisé pour ses propriétés de résistance à l'eau de mer, de résistance à la corrosion, de résistance à la rupture, de malléabilité (Ineris, 2007).

I.3. Sources d'exposition

Le manganèse est présent dans la croûte terrestre. Dans l'air, ses émissions sont principalement d'origines industrielles (production de ferro-alliage, fonderie de fer et d'acier). La combustion de combustibles fossiles (centrales électriques, fours à coke) et l'entraînement de particules de sol contribuent également à la contamination de l'atmosphère par le manganèse. Dans l'eau, les rejets industriels et le lessivage par les eaux de pluie des décharges et des sols constituent les principales sources de contamination. Dans les sols, les décharges contenant du manganèse sont la principale source de contamination (Ineris, 2007).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le manganèse élémentaire et ses différents dérivés ne sont pas ou peu volatils. Leur présence est essentiellement particulaire. Par déposition sèche ou humide, cette phase particulaire peut rejoindre la surface terrestre (HSDB, 2003 ; ATSDR, 2000). Le manganèse présent dans l'atmosphère sous forme particulaire est principalement (de l'ordre de 80 %) associé à des particules ayant un diamètre équivalent inférieur à 5 µm (50 % de ces particules ayant même un diamètre équivalent inférieur à 2 µm), ce qui favorise le transport aérien de ces particules (ATSDR, 2000).

Dans l'eau, la mobilisation du manganèse est favorisée par un potentiel redox faible et/ou un pH acide. Le principal anion associé avec le manganèse est le carbonate. La concentration en manganèse est donc limitée par la relativement faible solubilité de MnCO_3 (Ineris, 2007).

Dans les sols, le manganèse et ses dérivés sont fortement retenus, soit par des réactions d'échanges de cations (les ions manganèse réagissent avec les composés chimiques présents à la surface du sol) soit par des réactions d'échanges de ligands (le manganèse est alors adsorbé sur d'autres oxydes, hydroxydes ou oxyhydroxydes) (Ineris, 2007).

Concentrations environnementales en manganèse			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	$\approx 10 \text{ ng.m}^{-3}$	Estimées à partir des données ATSDR (200), OMS IPCS (1981)	Ineris, 2007
Eau	eau de mer : $< 1 \text{ µg.L}^{-1}$	Estimées à partir des données ATSDR (2000), OMS IPCS (1981)	Ineris, 2007
Sols	$< 1 \text{ g.kg}^{-1}$	Estimées sur la base de données française ADEME (1995)	Ineris, 2007

I.5. Facteurs de conversion

Aucun facteur de conversion n'a été trouvé dans la littérature.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Les voies d'exposition au manganèse sont les voies respiratoire et orale. L'absorption du manganèse varie selon la présence d'autres substances dans l'alimentation (fer, calcium, phosphore) (OEHHA, 2008). D'une façon générale, l'absorption du manganèse par inhalation est fonction de la taille des particules inhalées. L'absorption alvéolaire est lente ; elle dépendant de la charge corporelle en manganèse. Le manganèse diffuse passivement dans le système vasculaire capillaire pulmonaire. Une proportion des particules inhalées est transférée au niveau du tractus digestif ; l'absorption digestive en cas d'inhalation de particules est significative (Ineris, 2007).

2.2. Toxicité aiguë

L'exposition aiguë au manganèse est responsable de divers syndromes pulmonaires : fièvre des métaux, pneumonie au manganèse. La fièvre des métaux est causée par l'inhalation de petites particules métalliques ($0,05\ \mu\text{m}$ à $0,1\ \mu\text{m}$) qui pénètrent profondément dans l'arbre respiratoire. Les particules activent les macrophages, entraînent une inflammation locale et des réactions vasoactives. Ces particules de manganèse ne causent pas d'atteinte structurelle ; les signes sont réversibles sans séquelles. Les manifestations cliniques débutent par une sensation de sécheresse et goût métallique dans la bouche. Puis survient une fièvre, des sueurs, des nausées, une irritation oropharyngée, une toux, des myalgies, des arthralgies, des céphalées. Ces signes se manifestent plusieurs heures après l'exposition. Ces symptômes régressent aux environs de 36 h après l'arrêt de l'exposition

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Lors d'exposition chronique au manganèse, ce sont des atteintes du système nerveux central qui prédominent (manganisme). Les symptômes sont à la fois des troubles psychiatriques et des atteintes purement neurologiques. Trois stades ont été décrits dans l'intoxication chronique au manganèse : prodromal, intermédiaire et le manganisme. Le plus souvent les premiers troubles concernent la sphère cognitive et des troubles émotionnels. On observe une asthénie, une anorexie, des troubles musculaires, une nervosité, une irritabilité, des accès de violence, une insomnie, une baisse de la libido, une labilité des effets. La phase intermédiaire est marquée par des rires avec des cris inappropriés, des troubles de la parole, des mouvements désordonnés, des réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs vifs, un facies figé, des hallucinations visuelles, une sialorrhée et une confusion. Les patients ont conscience de leurs troubles. A la phase d'état, les troubles sont proches de ceux de la maladie de Parkinson. Les plaintes les plus fréquentes sont des douleurs musculaires généralisées suivies par des difficultés à marcher et à parler (Ineris, 2007).

Concernant l'intoxication par voie orale, il existe peu de données concernant la toxicité chronique, en particulier neurologique, chez l'homme après ingestion, probablement parce que l'organisme exerce un fort contrôle homéostatique sur la quantité de manganèse absorbée suite à une exposition par voie orale, ce qui protège ainsi l'organisme des effets toxiques du manganèse. Des auteurs ont observé une corrélation positive entre l'incidence de la sclérose latérale amyotrophique et l'augmentation de la teneur en manganèse dans le riz et une diminution de la concentration en magnésium dans l'eau de boisson. D'autres ont mis en évidence des difficultés d'apprentissage chez des enfants de 11 à 13 ans après une ingestion excessive de manganèse. Cependant une telle association n'est pas suffisante pour établir une relation de cause à effet puisque de nombreux autres composés, dont le plomb, ont pu être impliqués (Ineris, 2007).

2.3.2. Effets cancérigènes

L'US-EPA classe en catégorie D " substance non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme". Gerber et al. (2002) considèrent que les rares données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure sur le potentiel cancérigène du manganèse chez l'homme compte tenu des facteurs multiples d'expositions ce qui soutient les conclusions, plus anciennes, de l'Union européenne, de l'IARC et de l'US EPA.

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère génotoxique du manganèse.

Une étude épidémiologique a montré qu'une exposition au manganèse pouvait induire des aberrations chromosomiques. Les résultats sur les tests de mutagenicité *in vivo* sont contradictoires. Les résultats des tests *in vitro* montrent que certaines formes chimiques du manganèse peuvent avoir un potentiel mutagène. Cependant, au vu des résultats des tests *in vivo*, aucune conclusion ne peut être produite sur le caractère génotoxique du manganèse (ATSDR, 2008).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique du manganèse.

Des travailleurs exposés de 1 à 19 ans à des poussières de manganèse à des concentrations n'entraînant pas de manganisme ($0,97 \text{ mg/m}^3$) ont présenté une altération de la fertilité, mesurée en termes de diminution du nombre d'enfants par couples mariés. Ces données suggèrent que l'altération des fonctions sexuelles chez l'homme pourrait être l'une des manifestations cliniques précoces du manganisme. Une augmentation du temps de liquéfaction du sperme, une diminution du nombre et de la viabilité des spermatozoïdes ont été observées chez trois groupes de travailleurs exposés au moins un an à des concentrations de manganèse de $0,14$ à $5,5 \text{ mg/m}^3$ sous forme de dioxyde de manganèse (Ineris, 2007).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.2. VTR sur 8 heures

▪ OEHHA, 2008 : $0,17 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ / 8 heures

L'OEHHA se base sur l'étude humaine de Roels *et al.* (1992). 92 travailleurs exposés à du manganèse ont fait l'objet d'un test qui évaluait le temps de réaction visuelle, la coordination œil-main et la fermeté à la main. Les résultats ont ensuite été compilés. Des scores anormaux ont été définis comme les valeurs qui ont dépassé la valeur du 95^{ème} percentile du paramètre estimé à partir des courbes de fréquence cumulée du groupe de contrôle. Un LIRD (Lifetime integrated respirable dust levels) a été estimé pour chaque travailleur. Cette donnée permettait de caractériser les niveaux de manganèse dans l'atmosphère pour chaque emploi multiplié par le nombre d'années que le travailleur avait passé à cette exposition. La version du logiciel US EPA BMDS 1.4 a permis de mettre en regard le LIRD de chaque travailleur avec les scores obtenus lors de sa performance lors des tests.

Finalement, la coordination œil-main / fermeté main sont les deux paramètres les plus critiques par rapport aux groupe-témoins. L'utilisation de « modèles de montage » (probit et logistique) ont permis de déterminer une BMCL05 (partie inférieure de confiance à 95% de la BMCL) de $72 \text{ } \mu\text{g Mn.m}^{-3}$ pour une **diminution des facultés neurocomportementales** (temps de réaction visuelle, coordination œil-main, stabilité main). Une correction a été apportée sur cette BMCL05 pour une exposition continue 7j/7 (ajustement). A cette BMCL05 ajustée finalement obtenue, un coefficient d'incertitude de 300 a été appliqué (3 pour la conversion du temps d'exposition de subchronique à chronique (ce facteur d'incertitude paraît difficile à comprendre), 10 pour la variabilité toxicocinétique intraespèce et 10 pour la variabilité toxicodynamique intraespèce) pour obtenir un REL.

$$\text{REL} = 72 \times 5/7 \times 1/300 = 0,17 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$$

▪ Expertise Ineris, 2012 : aucune VTR

La valeur de l'OEHHA est élaborée pour une durée d'exposition qui n'est pas compatible avec une exposition aiguë, elle n'est donc pas prise en compte dans le choix de VTR

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

■ **US-EPA, 1993: 0,05 µg.m⁻³**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur un groupe de 92 travailleurs d'une usine de batterie, exposés au dioxyde de manganèse et de 101 témoins non exposés. La durée d'exposition était en moyenne de 5,3 ans et la moyenne géométrique d'exposition au manganèse était de 0,793 mg.m⁻³ (Roels et al, 1992). Cette VTR est basée sur un LOAEL de 0,15 mg.m⁻³, pour des **effets neurocomportementaux** (handicap de certaines fonctions neurocomportementales). Un LOAEL équivalent humain a été calculé pour prendre en compte une exposition continue (5 jours/semaine, 10m³ d'air contaminé inhalé sur 20 m³ total inhalé) et un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour protéger les individus sensibles, 10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour le nombre de données limitées).

$$RfC = 0,15 * (10/20) * (5/7) * (1/1000) = 0,05 \mu\text{g.m}^{-3}$$

■ **OMS, 2000: 0,15 µg.m⁻³**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur un groupe de 92 travailleurs d'une usine de batterie, exposés au dioxyde de manganèse et de 101 témoins non exposés. La durée d'exposition était en moyenne de 5,3 ans et l'exposition moyenne aux poussières de manganèse respirable était de 0,215 mg.m⁻³ (Roels et al, 1992). Cette VTR est basée sur la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose BMDL₀₅ (30 µg.m⁻³), pour des **effets neurocomportementaux** (handicap de certaines fonctions neurocomportementales). Une BMDL₀₅ a été calculée pour prendre en compte une exposition continue (5 jours/semaine, 8h/jours) et un facteur d'incertitude de 50 a été appliqué (10 pour la variabilité humaine et 5 pour tenir compte de la susceptibilité particulières des enfants).

$$VG = 30 * (5/7) * (8/24) * (1/50) = 0,15 \mu\text{g.m}^{-3}$$

■ **Santé Canada, 2008: 0,05 µg.m⁻³**

Santé Canada a publié en 2008 un document intitulé « évaluation du risque pour la santé humaine du manganèse inhalé ». Cette VTR est établie à partir de l'étude portant sur des travailleurs italiens du secteur des alliages ferreux (Lucchini et al., 1999). Les effets considérés sont des **effets neurotoxiques**. Une BMCL₀₅ variant de 0,019 à 0,0588 mg.m⁻³ a été estimée. Une BMCL₀₅ ajustée pour une exposition continue a été calculée (5/7 x 8/24) auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité humaine et 10 pour les données limitées).

■ **OEHHA, 2008: 0,09 µg.m⁻³**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur un groupe de 92 travailleurs d'une usine de batterie, exposés au dioxyde de manganèse et de 101 témoins non exposés. La durée d'exposition était en moyenne de 5,3 ans et l'exposition moyenne aux poussières de manganèse respirable était de 0,215 mg.m⁻³ (Roels et al, 1992). Cette VTR est basée sur la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark concentration BMCL₀₅ (72 µg.m⁻³), pour des **effets neurocomportementaux** (handicap de certaines fonctions neurocomportementales). La BMCL₀₅ a été ajustée pour prendre en compte une exposition continue (5 jours/semaine, 10m³ d'air contaminé inhalé sur 20 m³ total inhalé), auquel il est appliqué un facteur d'incertitude de 300 (√10 pour la durée subchronique, 100 pour la variabilité intra-espèce).

$$REL = 72 * (5/7) * (10/20) * (1/300) = 0,09 \mu\text{g.m}^{-3}$$

■ **Expertise Ineris, 2012: 0,04 µg.m⁻³ (ATSDR, 2010)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur un groupe de 92 travailleurs d'une usine de batteries, exposés au dioxyde de manganèse et de 101 témoins non exposés. La durée d'exposition était en moyenne de 5,3 ans et l'exposition moyenne aux poussières de manganèse respirable était de 0,215 mg.m⁻³ (Roels et al, 1992). Cette VTR est basée sur la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark concentration BMDL₁₀ (74 µg.m⁻³), établie à partir d'un modèle logistique, pour des **effets neurocomportementaux** (handicap de la coordination yeux-mains). La BMDL₁₀ a été ajustée pour prendre en compte une exposition continue (5 jours/semaine, 8 heures/jours), auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 500 (10 pour la variabilité humaine, 10 pour les données limitées sur la reproduction et le développement et 5 pour la toxicité différente des différentes formes du manganèse).

$$MRL = 74 * (5/7) * (8/24) * (1/500) = 0,04 \mu\text{g.m}^{-3}$$

- **ATSDR, 2012: 0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur un groupe de 92 travailleurs d'une usine de batteries, exposés au dioxyde de manganèse et de 101 témoins non exposés. La durée d'exposition était en moyenne de 5,3 ans et l'exposition moyenne aux poussières de manganèse respirable était de $0,215 \text{ mg.m}^{-3}$ (Roels et al, 1992). Cette VTR est basée sur la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark concentration BMDL_{10} ($142 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$), établie à partir d'un modèle logistique, pour des **effets neurocomportementaux** (handicap de la coordination yeux-mains). La BMDL_{10} a été ajustée pour prendre en compte une exposition continue (5 jours/semaine, 8 heures/jours), auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité humaine, 10 pour les données limitées sur la reproduction et le développement).

$$\text{MRL} = 142 \times (5/7) \times (8/24) \times (1/100) = 0,3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$$

- **Expertise Anses, 2015 : 0.3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2012)**

Dans son rapport relatif à la Pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs, l'Anses considère la VTR de l'ATSDR comme la plus pertinente.

3.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour ce type d'effets dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **US-EPA 1996: 140 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur a été établie à partir de plusieurs études qui ont estimé l'apport journalier de manganèse par la nourriture, **sans danger pour les personnes**. Ces valeurs varient de 2 à 5 mg.j^{-1} (NRC, 1989), de 2,5 à 7 mg.j^{-1} (Freeland-Graves et al, 1987) et 2 à 3 mg.j^{-1} (sans danger) et de 8 à 9 mg.j^{-1} (parfaitement sans danger) (OMS, 1973). A partir de ces informations, l'US-EPA a défini une dose de référence de 10 mg.j^{-1} soit $0,14 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour un adulte de 70 kg. Un facteur d'incertitude de 1 a été appliqué puisque les informations sont issues d'enquête en grande population et qu'aucun effet n'a été observé. Un facteur modifiant de 1 a été utilisé pour l'évaluation de l'exposition au manganèse par la nourriture mais un facteur de 3 doit être utilisé pour l'évaluation de l'exposition par l'eau de boisson ou le sol.

$$\text{RfD}_{\text{nourriture}} = 10/70 * (1/1) = 0,14 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$$

$$\text{RfD}_{\text{eau}} = 10/70 * (1/3) = 0,04 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$$

- **Expertise Ineris, 2012: 140 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1996)**

En l'absence de la valeur de l'OMS, le choix de VTR pour des expositions chroniques se limite à retenir la seule valeur disponible, celle de l'US EPA qui était jugée de bonne qualité par l'Ineris.

4.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR chronique pour des effets sans seuil dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-air-interieur-vgai>

Manganèse Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	Aucune VTR	-	-	-	-	-	Expertise Ineris, 2012
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	0,3 µg.m ⁻³	-	H	Effets neurocomportementaux	BMDL ₁₀ = 142 µg.m ⁻³	500	Expertise Anses, 2015 (ATSDR., 2012)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	140 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Aucun effet	NOAEL= 0,14 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1	Expertise Ineris, 2012 (EPA, 1996)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Pas de valeurs limites d'exposition professionnelles pour le manganèse.

7. Bibliographie

Anses, Pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs, 2015. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0265Ra.pdf> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2010, Addendum Toxicological Profile for Manganese, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=102&tid=23> (consulté en janvier 2015).

EPA (Environmental Protection Agency), 1993, 1996, Manganese, <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0373.htm> (consulté en juin 2011).

Ineris (Institut national de l'environnement industriel et des risques), 2012, Manganèse et ses dérivés, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, 81 p. (consulté en décembre 2014)

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels (chRELs) as on December 18, 2008, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD1_final.pdf#page=170 (consulté en juin 2011).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air Quality Guidelines for Europe, 2^{ème} édition, 288 p., http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf (consulté en juin 2011).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2008, Guidelines for drinking-water quality, 3^{ème} édition, http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf, (consulté en juin 2011).

Santé Canada, 2008. Évaluation du risque pour la santé humaine du manganèse inhalé. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/air/manganese-fra.php> (consulté en juin 2011).

Mercure (N° CAS 7439-97-6) et composés – 03/2021

I. Généralités

I.1. Identification

Le mercure est un métal gris argenté, liquide à température ambiante, retrouvé sous la dénomination de « métaux lourds ». Il se présente sous 3 degrés d'oxydation : Hg^0 (métallique), Hg^+ (mercureux), Hg^{2+} (mercurique) entrant dans des formes variées de mercure organique ou inorganique. Les principaux composés inorganiques sont l'oxyde de mercure (HgO), le sulfure de mercure (HgS), le sulfate mercurique (HgSO_4), le chlorure mercurique (HgCl_2) et le chlorure mercureux (Hg_2Cl_2), qui sont des solides cristallisés à température ambiante. Les principaux composés organiques sont le méthylmercure (CH_3Hg), qui n'existe pas à l'état libre et le chlorure de méthylmercure (CH_3HgCl) qui est un solide cristallisé (Ineris, 2010 ; INRS, 1997).

I.2. Utilisation

Entre 1988 et 1992, le mercure était essentiellement utilisé dans l'industrie chimique essentiellement comme cathode électrique (28 %), dans les batteries électriques (25 %), les équipements électriques et les équipements de mesures (16 %), les peintures (10 %) et les amalgames dentaires (7 %) (Ineris, 2010 ; INRS, 1997).

I.3. Sources d'exposition

La principale source d'émissions aériennes vient du dégazage de l'écorce terrestre et de l'activité volcanique. Les sources anthropiques sont dues à l'exploitation des minerais et des énergies fossiles, aux rejets industriels et aux incinérateurs de déchets (Ineris, 2010).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Le mercure peut être émis sous forme métallique (vapeurs de mercure).

Dans l'air, le mercure élémentaire et les composés organiques sont très volatils. Les composés inorganiques sont peu volatils. Le mercure est principalement présent sous forme élémentaire (Ineris, 2010).

Dans l'eau, le mercure est insoluble. Il est présent sous forme Hg^{2+} complexé ou chélaté avec des ligands (OMS, 2003). Les composés organiques du mercure sont plus ou moins solubles. La solubilité des composés inorganiques est très variable.

Dans les sols, le mercure est peu mobile. Il reste dans les horizons de surface. Il est présent essentiellement sous forme de sulfure de mercure (forme inorganique) (Ineris, 2010).

Dans les végétaux les composés organiques du mercure sont mieux absorbés et transférés vers les parties aériennes des végétaux que les composés inorganiques (Ineris, 2010).

Dans les animaux : Les poissons et les mammifères marins sont la principale source d'alimentation en mercure (50 à 1400 ng.g^{-1} de poisson frais) (OMS, 2010).

Concentrations environnementales en mercure					
Milieu		Concentration		Caractéristique des mesures	Source
Air	zone rurale : 0,001-6 ng.m ⁻³		Union européenne		OMS, 2003 ; IPCS, 1989
	zone urbaine : 0,1-5 ng.m ⁻³				
	zone industrielle : 0,5-20 ng.m ⁻³				
	zone urbaine : 10-20 ng.m ⁻³		Synthèse de la littérature	ATSDR, 1999 (EPA, 1980)	
	zone non urbaine < 6 ng.m ⁻³				
	1-4 ng.m ⁻³		-		Ineris, 2010
Eau	5-100 (moyenne = 25 ng.L ⁻¹)	ng.L ⁻¹	Eau potable		OMS, 2003 ; IPCS, 1989
	5 ng.L ⁻¹		Eaux de surface, 1991		ATSDR, 1999
	0,01-6 ng.L ⁻¹		Eaux de surface		Ineris, 2010
Sol	0,02-625 mg.kg ⁻¹		Synthèse de la littérature pour des sols vierges et cultivés dans différents pays	ATSDR, 1999 ; IPCS, 1989	1999 ;
	0,01 – 5,4 (médiane = 0,05 mg.kg ⁻¹)	mg.kg ⁻¹	4093 échantillons de sols français (horizons de surface) 1990 - 1999	INRA, 1999	
	0,03-0,15 mg.kg ⁻¹		-		Ineris, 2010

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 8.34 mg.m⁻³ (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Les 2 principales voies d'exposition sont l'inhalation (vapeurs de mercure métallique) et l'ingestion (mercure organique et inorganique).

Mercuré élémentaire : 80 % du mercure élémentaire inhalé est absorbé par les poumons. Il est peu absorbé à partir de la voie digestive (< 0,01 %) et l'absorption cutanée est négligeable. La distribution du mercure est rapide dans le sang, d'abord dans les érythrocytes (moins d'une heure), puis dans le plasma (environ 10 heures).

Mercuré inorganique : L'absorption respiratoire dépend de la taille et de la solubilité des particules. Elle est peu connue chez l'Homme. L'absorption digestive est de 10 à 15 % chez un adulte pour le mercure mercurique, plus chez un enfant et elle dépend des formes de mercure.

Mercuré organique : L'absorption est mal renseignée, mais elle est certainement importante, que ce soit par voie respiratoire, digestive (plus de 95 % d'absorption) ou cutanée (Ineris, 2010 ; INRS, 1997).

Les sources d'exposition au mercure par voie digestive sont les suivantes :

- Alimentation en eau potable (50 ng.j⁻¹), essentiellement sous forme Hg²⁺ (OMS, 2003).
- Alimentation en poissons et produits de la mer (2000 à 4700 ng.j⁻¹), essentiellement sous forme de méthylmercure (OMS, 2003).
- Amalgames dentaires sous forme de vapeurs de mercure (OMS, 2003).

Les organes cibles du mercure et de ses composés sont le rein et le cerveau. Ils passent la barrière placentaire. Les concentrations en mercure dans le sang sont le reflet de l'exposition récente au mercure et les concentrations dans les cheveux d'une exposition ancienne.

L'élimination du mercure est réalisée par l'urine et les fèces.

2.2. Toxicité aiguë

Mercuré élémentaire : L'inhalation de vapeurs mercuriques de 1 à 3 mg.m⁻³ pendant quelques heures entraîne une irritation des voies respiratoires, une encéphalopathie, des troubles digestifs, une stomatite et une atteinte tubulaire rénale.

En cas d'ingestion, peu de cas d'intoxication sont observés du fait de la faible absorption digestive du mercure (INRS, 1997).

Mercure inorganique : Il n'y a pas de données chez l'Homme sur la toxicité aiguë par voie respiratoire.

L'ingestion entraîne une inflammation du tractus gastro-intestinal (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée sanglante...), une insuffisance rénale aiguë et une stomatite (INRS, 1997).

Mercure organique : L'inhalation entraîne des troubles neurotoxiques profonds (Ineris, 2010).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Mercure élémentaire : Les organes cibles sont le système nerveux central et les reins. Les effets observés sont les mêmes que pour une exposition aiguë : tremblements, troubles de la mémoire, irritabilité, baisse des performances intellectuelles et gingivite. Les atteintes rénales sont observées pour des concentrations supérieures à $50 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine. Il s'agit de protéinurie accompagnée de lésions tubulaires rénales, puis glomérulaires pour des concentrations plus élevées.

Chez les enfants, l'exposition respiratoire au mercure peut entraîner l'apparition de la « maladie rose » (pink disease) qui est une tuméfaction froide et humide des extrémités.

Les effets de l'exposition au mercure des amalgames dentaires sont controversés (Ineris, 2010).

L'exposition digestive au mercure élémentaire entraîne des troubles cardiaques, gastro-intestinaux, neurologiques et rénaux.

Certaines personnes développent des stomatites par contact cutané avec les amalgames dentaires.

Mercure inorganique : Il n'y a pas de données sur les effets du mercure inorganique par voie respiratoire, chez l'Homme.

Par ingestion, le mercure inorganique a des effets rénaux et neurotoxiques. Des troubles cardiovasculaires ont été observés chez les enfants, accompagnés de douleurs abdominales, de diarrhée, de crampes et de troubles neurologiques.

L'exposition cutanée conduit à des troubles cardiovasculaires, gastro-intestinaux, rénaux, neurologiques et immunologiques (Ineris, 2010).

Mercure organique : Par voie respiratoire, l'exposition au mercure organique entraîne des troubles respiratoires, gastro-intestinaux, musculaires, hépatiques et neurologiques.

Par voie digestive, le cerveau est le principal organe cible du mercure organique avec une atteinte particulière des organes des sens et de la motricité. A long terme, l'exposition chronique par voie digestive au mercure organique est mortelle.

L'exposition cutanée est mal renseignée (Ineris, 2010).

2.3.2. Effets cancérigènes

Les résultats des études portant sur la cancérogénicité du mercure élémentaire chez l'Homme sont variés. Il n'y a pas d'étude sur la cancérogénicité du mercure inorganique chez l'Homme. La cancérogénicité du mercure organique est encore incertaine (Ineris, 2010).

Classements cancérigènes du mercure		
Composé	Classement	Organisme
mercure et composés inorganiques	3	CIRC (1993)
mercure élémentaire	D	EPA (1995)
	2B	CIRC (1993)
méthylmercure	C	EPA (1995)
	C	EPA (1995)

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne a classé le chlorure de mercure comme mutagène de catégorie 3 (JOCE, 2009a) et comme mutagène pour les cellules germinales de catégorie 2 (JOCE, 2009b). Le mercure élémentaire n'a pas été classé comme mutagène (JOCE, 2009a ; JOCE, 2009b).

Il existe peu d'études sur le potentiel génotoxique du mercure chez l'homme. Les études sur des ouvriers exposés au mercure élémentaire par inhalation ou par ingestion accidentelle sont peu convaincantes (Ineris, 2010). Les

résultats issus des études in vivo et in vitro portant sur la génotoxicité du dichlorure de mercure concluent que le mercure inorganique est potentiellement génotoxique et clastogène (EPA, 2010).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le mercure élémentaire comme reprotoxique de catégorie 2 (JOCE, 2009a) et comme toxique pour la reproduction de catégorie 1B (JOCE, 2009b) et le chlorure de mercure comme reprotoxique de catégorie 3 (JOCE, 2009a) et comme toxique pour la reproduction de catégorie 2 (JOCE, 2009b).

L'effet reprotoxique du mercure est clairement démontré avec l'apparition de malformations fœtales et d'avortements spontanés. L'exposition *in utero* au méthylmercure entraîne des troubles neurocomportementaux chez l'enfant (Ineris, 2010).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

▪ OEHHA, 2008 : 0,6 µg.m⁻³ / 1 heure (mercure métallique)

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 1,8 mg.m⁻³ obtenu pour un **dysfonctionnement du système nerveux central chez les descendants** de 12 rates en gestation exposées 1 heure par jour à du mercure vapeur par voie respiratoire (Danielsson *et al.*, 1993). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 3000 au LOAEL (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme, 3 pour le manque de données et 10 pour la variabilité humaine). Cette VTR protège contre des effets sévères. Cette VTR est 3 fois plus sévère que celle de l'édition précédente (1999) à cause du facteur d'incertitude supplémentaire ajouté pour tenir compte du manque de donnée.

▪ Expertise Ineris, 2014 : pas de VTR aiguë

L'expertise de l'Ineris mentionne la VTR de l'OEHHA mais ne la retient pas dans son choix de VTR.

3.2. VTR sur 8 heures

▪ OEHHA, 2008 : 0,06 µg.m⁻³ / 8 heures (mercure métallique)

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 25 µg.m⁻³ obtenu pour une **neurotoxicité** (tremblements, troubles de la mémoire et du sommeil, baisse des performances aux tests neurocomportementaux (frappe, scan visuel, coordination visuelle, mémoire visuelle)). L'étude a été réalisée chez 236 personnes exposées par voie respiratoire, 8 heures par jour, 5 jours par semaines pendant 13,7 à 15,6 ans (Piikivi and Hanninen, 1989 ; Fawer *et al.*, 1983 ; Piikivi and Tolonen, 1989 ; Piikivi, 1989 ; Ngim *et al.*, 1992). Un LOAEL ajusté sur le temps est calculé ($18 \mu\text{g.m}^{-3} = 25 \times 5/7$) auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour tenir compte de la sévérité des effets et de l'absence de NOAEL, 3 pour la variabilité humaine et 10 pour la plus grande sensibilité des enfants et du développement de leur système nerveux).

▪ Expertise Ineris, 2014 : pas de VTR 8h

L'expertise de l'Ineris ne retient pas de VTR sur 8h dans son choix de VTR.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

▪ EPA, 1995 : 0,3 µg.m⁻³ (mercure élémentaire)

Cette valeur a été établie à partir d'études menées chez des ouvriers exposés, en moyenne, à 0,026 mg.m⁻³ de vapeurs métalliques de mercure élémentaire (Fawer *et al.*, 1983). Les salariés exposés présentaient **des troubles de la mémoire, des troubles du système autonome, ainsi que des tremblements de la main**. La concentration de 0,026 mg.m⁻³ a été retenue comme LOAEL expérimental, ce qui a permis après ajustement, de déterminer un LOAEL ajusté de 9 µg.m⁻³. Les autres ajustements sont les suivants :

$$\text{LOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{LOAEL}_{\text{expérimental}} \times (V_T/V_H) \times 5/7$$

Avec :

- $\text{LOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{LOAEL}_{\text{ajusté pour une exposition 24H/24}}$

- LOAEL = LOAEL chez les travailleurs exposés 8 heures par jour
- V_T = taux de ventilation chez le travailleur pendant 8 heures de travail = $10 \text{ m}^3/\text{j}$
- V_H = taux de ventilation pour une exposition continue de 24 heures = $20 \text{ m}^3/\text{j}$

Deux études plus récentes (Liang *et al.*, 1993 ; Ngiam *et al.*, 1992) ont permis d'établir des LOAEL similaires, respectivement de $12 \mu\text{g.m}^{-3}$ et $6 \mu\text{g.m}^{-3}$. Le LOAEL proposé par Fawer *et al.*, a été retenu car il correspond à une valeur médiane. Un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué à ce LOAEL (10 pour tenir compte des populations sensibles et 3 pour combler le manque de données, notamment les effets sur le développement et la reproduction). Finalement, l'ensemble des études ayant servi à établir la VTR sont les suivantes :

- Etude de Fawer *et al.* (1983) sur 26 travailleurs masculins (moyenne d'âge 44 ans) exposés à des vapeurs de mercure. La durée moyenne d'exposition est de 15,3 ans,
- Etude de Piikivi and Tolonen (1989) sur 41 travailleurs exposés en moyenne pendant 15,6 ans,
- Etude de Piikivi and Hanninen (1989) sur 60 travailleurs exposés pendant 13,7 ans,
- Etude de Piikivi (1989) sur 41 travailleurs (moyenne d'âge 34 ans) exposés pendant 15,6 ans en moyenne,
- Etude de Ngim *et al.* (1992) sur 98 dentistes hommes et femmes (moyenne d'âge 34,2 ans) exposés en moyenne pendant 5,5 ans,
- Etude de Liang *et al.* (1993) sur 98 personnes (hommes et femmes) travaillant dans une usine de lampes fluorescentes et exposées en moyenne pendant 2 ans.

▪ ATSDR, 1999 : $0,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (mercure élémentaire)

Cette valeur a également été déterminée à partir de l'étude de Fawer *et al.* (1983) sur la base **des effets neurotoxiques** chez l'Homme en milieu du travail (26 ouvriers), exposés à de faibles niveaux de vapeurs métalliques pendant 15,3 ans en moyenne (1 à 41 ans). Un LOAEL ajusté de $0,0062 \text{ mg.m}^{-3}$ a été fixé comme suit :

$$\text{LOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{LOAEL} \times 8/24 \times 5/7 = 0,0062 \text{ mg.m}^{-3}$$

Avec :

- $\text{LOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{LOAEL}$ ajusté pour une exposition 24H/24

- LOAEL = LOAEL chez les travailleurs exposés 8 heures par jour

Il y a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (10 pour la variabilité et la sensibilité des populations humaines et 3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL). L'ATSDR juge cette VTR insuffisante pour protéger les effets affectant le développement neurologique du fœtus humain et les enfants qui représentent le sous-groupe le plus sensible à la toxicité du mercure élémentaire.

▪ OMS, 2003 : $0,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (vapeurs de mercure élémentaire)

Plusieurs études portant sur des travailleurs exposés au mercure élémentaire ont montré qu'une exposition moyenne à $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ produisait de **légers effets sur le système nerveux central** mais ces effets n'étaient pas cliniquement observables. Une extrapolation de la concentration pour une exposition continue ($8/24 \times 5/7$) conduit à une concentration de $4,8 \mu\text{g.m}^{-3}$. Cette concentration peut être considérée comme un LOAEL ajusté, auquel il est appliqué un facteur d'incertitude de 30 (10 pour la variabilité inter-espèce et 3 pour l'utilisation d'un LOAEL). Le rapport du Cicad ne donne pas plus de détail sur la construction de la VTR.

▪ RIVM, 2001 : $0,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (mercure élémentaire)

Le RIVM (2001) établit une VTR de $0,2 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au mercure élémentaire. Cette valeur est issue d'une étude épidémiologique chez des individus exposés chroniquement aux vapeurs de mercure (Fawer *et al.*, 1983). Un LOAEC de $0,026 \text{ mg.m}^{-3}$ a été déterminé pour **des effets sur le système nerveux (tremblements modérés), associés à une augmentation des teneurs sanguines en mercure et en créatinine**. Pour une exposition continue, ce LOAEC équivaut à une concentration de $0,006 \text{ mg.m}^{-3}$. Un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué (3 pour l'extrapolation d'un NOAEL à un LOAEL, 10 pour les différences de sensibilité au sein de la population humaine).

▪ OEHHA, 2008 : $0,03 \mu\text{g.m}^{-3}$ (mercure élémentaire et sels de mercure)

L'OEHHA (2008) établit une VTR de $0,03 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au mercure élémentaire et aux sels de mercure, à partir des études de Piikivi and Hanninen (1989), Fawer *et al.* (1983), Piikivi and Tolonen (1989), Piikivi (1989), Ngim *et al.* (1992). Dans ces études, les salariés (236) exposés au mercure élémentaire par voie respiratoire présentaient **des troubles de la mémoire, des troubles du système autonome, ainsi que des**

tremblements de la main. Un LOAEL expérimental d'environ 0,025 mg.m⁻³ a été déterminé pour l'ensemble de ces études, pour une exposition sur le lieu de travail (8h/jour, 5j/semaine, pendant 14 ans), ce qui correspond après ajustement à une exposition continue, à un LOAEL ajusté de 0,009 mg.m⁻³ : LOAEL expérimental × 10 m³.j⁻¹/20 m³.j⁻¹ × 5j/7

Avec :

- 10 m³.j⁻¹ = V_T = taux de ventilation chez les travailleurs pendant 8 heures de travail,
- 20 m³.j⁻¹ = V_H = taux de ventilation pour une exposition continue de 24 heures.

Un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué (10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL et 3 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine et 10 pour la plus grande sensibilité des enfants à ces atteintes du système nerveux).

▪ OMS, 2000 : 1 µg.m⁻³ (mercure inorganique)

L'OMS (2000) recommande la VTR de 1 µg.m⁻³ pour une exposition d'un an par voie pulmonaire à du mercure inorganique sous forme de vapeur **pour des troubles rénaux**. Cette valeur est basée sur un LOAEL compris entre 15 et 30 µg.m⁻³ (moyenne 22,5 µg.m⁻³), déterminé à partir d'études réalisées chez des travailleurs exposés chroniquement à des vapeurs de mercure. Un facteur d'incertitude de 20 a été appliqué (10 pour les variations de sensibilité dans les populations à haut risque qui ont été constatées à l'observation des relations dose-réponse et 2 pour l'extrapolation d'un NOAEL à partir d'un LOAEL). Les connaissances actuelles amènent à penser que des effets sur le système immunitaire ne peuvent pas être exclus.

▪ Expertise Ineris, 2014 : 0.03 µg.m⁻³ (OEHHA, 2008) mercure élémentaire

Les VTR élaborées par les différents organismes, excepté l'OMS, se basent toutes sur les mêmes études, les mêmes effets et les mêmes LOAEC de départ. Les seules différences se situent au niveau des facteurs de sécurité choisis et de la prise en compte ou non du volume d'air inhalé dans la détermination de la LOAEC ajustée à une exposition continue. Les VTR calculées sont donc de 0,2 ou 0,3 µg.m⁻³ selon le mode de calcul et de 0,03 µg.m⁻³.

L'US EPA et l'OEHHA tiennent compte du volume d'air inhalé. L'US EPA a ajouté un facteur 3 pour le manque de données et un facteur 3 pour la variabilité inter-individuelle. L'OEHHA applique un facteur 10 pour l'extrapolation d'une LOAEC à une NOAEC, ce qui est pénalisant, par rapport au facteur 3 utilisé par l'US EPA. Par contre l'OEHHA applique un facteur 10 pour la plus grande sensibilité des enfants et un facteur de 3 pour la variabilité inter-individuelle. Même si l'OEHHA propose une VTR très pénalisante (ceci dû au facteur 10 pour la LOAEC), elle semble plus pertinente que celle de l'US EPA parce qu'elle tient compte de la souspopulation sensible que sont les enfants. De plus, le mercure n'étant pas un élément constitutif normal chez l'homme, et devant être le moins possible présent dans l'environnement, la valeur la plus faible est retenue.

3.4.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour ce type d'effet et cette voie d'exposition.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

▪ ATSDR, 1999: 0,007 (mg.kg⁻¹.j⁻¹) (mercure inorganique) / 1-14 j

La VTR est établie à partir de l'étude clé du NTP (NTP, 1993) qui a porté sur l'exposition de rats Fisher 344 (5 par sexe et par niveaux d'exposition) à 0, 0,93, 1,9, 3,7, 7,4, et 14,8 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de dichlorure de mercure, quotidiennement pendant 14 jours (sauf les week-end), via l'ingestion d'eau. Un NOAEL de 0,93 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été considéré pour **des effets sur le rein**. Un NOAEL ajusté pour une exposition continue a été calculé (0,66 mg.kg⁻¹.j⁻¹ = 0,93x5/7) auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité humaine et 10 l'extrapolation de données animales à l'homme).

4.2. VTR intermédiaire

▪ ATSDR, 1999: 2 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (mercure inorganique) / 14 -365j

La VTR est établie à partir de l'étude clé du NTP (NTP, 1993) qui a porté sur l'exposition de rats Fisher 344 (5 par sexe et par niveaux d'exposition) à 0, 0,93, 1,9, 3,7, 7,4, et 14,8 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de dichlorure de mercure, quotidiennement pendant 14 jours (sauf les week-end), via l'ingestion d'eau. Un NOAEL de 0,23 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été considéré pour **des effets sur le rein**. Un NOAEL ajusté pour une exposition continue a été calculé (0,16 mg.kg⁻¹.j⁻¹ = 0,23x5/7) auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité humaine et 10 l'extrapolation de données animales à l'homme).

▪ **Expertise Ineris, 2014 : 2 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (ATSDR, 1999) mercure inorganique**

Des études récentes, de bonne qualité scientifique, sont disponibles concernant les effets rénaux du mercure inorganique et servent de base à l'élaboration des VTR de l'OMS, de l'ATSDR et du RIVM. Selon l'Ineris, la VTR de l'US EPA ne semble donc moins pertinente, à la vue des nouvelles études disponibles.

Les VTR élaborées par l'OMS, l'ATSDR et le RIVM se basent sur les mêmes effets critiques et les mêmes études. Ces organismes prennent comme point de départ un NOAEL de 0,23 mg Hg.kg⁻¹.j⁻¹, auquel est appliqué un facteur de sécurité de 100. La VTR en résultant est de 2 µg Hg.kg⁻¹.j⁻¹. Aucun facteur n'est appliqué pour l'extrapolation sub-chronique à chronique par l'OMS et le RIVM.

Conformément aux règles de choix en vigueur à l'INERIS, les VTR de l'OMS et de l'ATSDR devraient être retenues comme VTR à seuil d'effet (effets sur les reins), pour une exposition chronique au mercure inorganique par voie orale. Toutefois, étant donné qu'aucune information n'est disponible quant à durée d'exposition applicable à ces VTR proposées, l'Ineris conseille de retenir la VTR de l'ATSDR pour laquelle l'exposition à prendre en compte est indiquée.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

▪ **EPA, 2001: 0,1 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (mercure organique)**

L'US-EPA (2001) établit une VTR de 0,1 µg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au méthylmercure (Grandjean *et al.*, 1997 ; Budtz-Jørgensen *et al.*, 1999 ; Kjellstrom *et al.*, 1989, 1986). Cette valeur est basée sur **des troubles neuropsychologiques au cours du développement mental de l'enfant**. Afin de quantifier les relations dose-effet, l'US-EPA utilise une BMDL₀₅ (benchmark dose lower limit) pour chaque étude, dans 3 localisations différentes (les îles Seychelles, les îles Faroé et La Nouvelle Zélande). Une BMDL₀₅ comprise entre 0,857 et 1,472 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (soit une moyenne de 1,16 µg.kg⁻¹.j⁻¹) a été calculée dans les îles Faroé. Pour les études réalisées en Nouvelle-Zélande, la valeur médiane fournit une dose de référence de 0,05 µg.kg⁻¹.j⁻¹. Ces valeurs ont été intégrées et il y a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 (3 pour la variabilité et l'incertitude des modèles pharmacocinétiques, 3 pour la variabilité et l'incertitude globale apportée par l'utilisation d'un modèle pharmacocinétique).

▪ **EPA, 1996: 0.08 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (acétate de phénylmercure)**

L'US-EPA (1996) établit une VTR de 8.10⁻⁵ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale à l'acétate de phénylmercure (mercure organique). Cette valeur a été établie à partir de l'étude de Fitzhugh *et al.* (1950) chez des rats. Cette étude a permis de calculer un NOAEL de 0,0084 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour des **atteintes rénales** chez le rat et un LOAEL de 0,042 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données animales à l'Homme et 10 pour la variabilité au sein de la population humaine).

L'acétate de phénylmercure est un fongicide.

▪ **ATSDR, 1999: 0,3 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (mercure organique)**

L'ATSDR (1999) établit une VTR de 3.10⁻⁴ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au méthylmercure. Cette valeur a été estimée à partir de l'étude de Davidson *et al.* (1998) portant sur **l'impact neurodéveloppemental** de 237 enfants **exposés in utero**. Un NOAEL de 0,0013 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été calculée, auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 4,5 (3 pour la variabilité induite par des modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et 1,5 pour tenir compte de l'étude menée dans les îles Faroé).

▪ **RIVM, 2001: 0.1 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (mercure organique)**

Le RIVM (2001) établit une VTR de 1.10⁻⁴ mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale au mercure organique. Cette valeur est issue d'une étude de Davidson *et al.* (1998) à partir de laquelle l'ATSDR (1999) a calculé

un NOAEL de $1,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des **effets sur le développement du fœtus**. Un facteur de sécurité de 10 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

▪ **EPA, 1995: 0,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (mercure inorganique)**

L'US-EPA (1995) établit une VTR de $3.10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au chlorure mercurique. Cette valeur a été établie à partir de 3 études expérimentales réalisées chez les rats (Andres, 1984 ; Bernaudin et al., 1981 ; Druet et al., 1978). Des LOAEL peu différents ont été définis dans ces 3 études : Un LOAEL de $0,317 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé pour une **réaction auto-immune mesurée par la présence d'Immunoglobulines G dans les reins** pour l'étude de Druet et un LOAEL de $0,226 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour l'étude de Bernaudin. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour l'extrapolation d'un LOAEL à un NOAEL, 10 pour l'extrapolation de données sub-chroniques à des données chroniques et 10 pour l'extrapolation de données animales à l'Homme en tenant compte des populations sensibles).

▪ **RIVM, 2001: 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (mercure inorganique)**

Le RIVM (2001) établit une VTR de $2.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au mercure inorganique. Cette valeur est issue d'une étude expérimentale chez le rat exposé chroniquement au chlorure mercurique, au cours de laquelle un LOAEL de $1,9 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et un NOAEL de $0,23 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ont été établis pour des **effets sur le rein** (NTP, 1993). Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué (10 pour tenir compte des populations sensibles au sein de l'espèce humaine et 10 pour l'extrapolation des données animales à l'Homme).

▪ **OEHA, 2008: 0,16 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (mercure inorganique)**

Cette VTR a été élaborée en 1999 à partir d'une étude NTP (1993) qui a permis d'établir un NOAEL de $0,16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une **toxicité rénale** chez des rats exposés par ingestion d'eau quotidiennement. Il est appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'utilisation d'une étude subchronique, 10 pour l'extrapolation de données animales à l'Homme et 10 pour la variabilité au sein de la population humaine).

▪ **OMS, 2004: 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (mercure inorganique)**

La VTR est établie à partir d'une étude portant sur l'exposition de rats pendant 26 semaines (étude clé non citée). Un NOAEL de $0,23 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été calculé pour **des effets sur le rein**. Un NOAEL ajusté de $0,16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été calculé pour une exposition continue ($0,23 \times 5/7$) auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce).

▪ **EFSA, 2012 :**

○ **4 $\mu\text{g/kg/sem}$ (OMS, 2011) – mercure inorganique**

Le JECFA a fondé sa dose hebdomadaire tolérable en considérant les **changements du poids relatif des reins** chez les rats mâles. La BMD₁₀ la plus faible était de $0,220 \text{ mg/kg/j}$, exprimée en chlorure mercurique avec une BMDL₁₀ correspondante de $0,112 \text{ mg/kg p.c. par jour}$, exprimée en chlorure mercurique. Après correction de ces valeurs pour la quantité de mercure dans le chlorure mercurique (73,9 %) et un ajustement pour tenir compte d'une posologie de 5 jours par semaine, plutôt que de 7 jours par semaine, ces valeurs donnent une BMD₁₀ de $0,12 \text{ mg/kg p.c. par jour}$, exprimée en mercure et une BMDL₁₀ de $0,06 \text{ mg/kg p.c. par jour}$, exprimée en mercure. Après application d'un facteur d'incertitude de 100 et conversion sur une base hebdomadaire avec arrondissement à un chiffre significatif, le JECFA a établi une DTH pour le mercure inorganique de $4 \mu\text{g kg p.w.}$, exprimée en mercure (FAO/OMS, 2011).

○ **1.3 $\mu\text{g/kg/sem}$ (OMS, 2011) - méthylmercure**

Cette VTR est déduite de 2 études de population portant sur des cohortes d'enfants de 9 et 30 mois (Seychelles nutrition cohort) et sur des enfants de 7 ans (Faroe Cohort I). Un NOAEL de $11,5 \text{ mg/kg}$ de cheveux des mères des enfants est défini à partir de ces 2 études. Ce NOAEL est associé à des effets neurodéveloppementaux. A partir de ce NOAEL, une succession d'étape permet de déduire une concentration équivalente dans le sang des mères, puis une dose hebdomadaire tolérable de $1.3 \mu\text{g/kg}$. Aucun facteur d'incertitude n'est précisé dans le document de l'EFSA.

▪ **Expertise Ineris, 2014 :**

- **0.1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (US-EPA, 2001) méthylmercure**
- **0.08 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (US-EPA, 1996) acétate de phénylmercure**
- **0,66 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Ineris, 2014) mercure inorganique**

▪ **Expertise Anses, 2016 :**

- **0.6 $\mu\text{g/kg/j}$ (EFSA, 2012) –mercure inorganique**
- **0.2 $\mu\text{g/kg/j}$ (EFSA, 2012) –méthylmercure**

Dans son rapport relatif à l'Alimentation Totale Infantile (EATi), l'Anses considère en 2016 que les VTR proposées par l'EFSA en 2012 sont les plus pertinentes parmi les différentes VTR disponibles dans la littérature.

4.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et ce type d'effet.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Mercure et ses composés Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes mercure élémentaire	0,03 µg.m ⁻³	-	H	Troubles de la mémoire, troubles du système autonome tremblements de la main	LOAEL = 0,025 mg.m ⁻³	300	Expertise Ineris, 2014 (OEHHA, 2008)
	Chronique – Effets non cancérogènes mercure inorganique	1 µg.m ⁻³	-	H	Effets rénaux	LOAEL compris entre 15 et 30 µg.m ⁻³	20	OMS, 2000
	Chronique sans seuil	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	7 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14j	A	Absence d'effet sur le rein	NOAEL = 0,93 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	ATSDR, 1999 (NTP, 1993)
	Intermédiaire	2 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365j	A	Absence d'effet sur le rein	NOAEL = 0,23 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Ineris, 2010 (ATSDR, 1999)
	Chronique – Effets non cancérogènes méthylmercure	0,2 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Troubles neuropsychologiques au cours du développement	BMDL ₁₀ = 0,06 mg/kg/j	10	Expertise Anses, 2016 (EFSA, 2012)
	Chronique – Effets non cancérogènes (acétate de phénylmercure)	0,08 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Atteintes rénales	NOAEL = 8,4 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Ineris, 2014 (EPA, 1996)
	Chronique – Effets non cancérogènes mercure inorganique	0,6 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Toxicité rénale	NOAEL = 11,5 mg/kg de cheveux	100	Expertise Anses, 2016 (EFSA, 2012)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 0,05 mg.m⁻³ pour les vapeurs de mercure (INRS, 2008)

VME = 0,01 mg.m⁻³ pour les composés alkylés (INRS, 2008)

VME = 0,1 mg.m⁻³ pour les composés inorganiques du mercure (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Anses, Etude de l'Alimentation Totale Infantile - Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation, Tome 1 & 2. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1999, Toxicological Profile for Mercury, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html> (consulté en août 2013).

EFSA (European Safety Food Agency), Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food, EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), 2012. Disponible sous <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2985> (consulté en mai 2018)

EPA (Environmental Protection Agency), 1995, Mercury elemental (CASRN 7439-97-6), <http://www.epa.gov/iris/subst/0370.htm> (consulté en août 2013).

EPA (Environmental Protection Agency), 1995, Mercury chloride (CASRN 7487-94-7), <http://www.epa.gov/iris/subst/0692.htm> (consulté en août 2013).

EPA (Environmental Protection Agency), 2001, Methylmercury (CASRN 22967-92-6), <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm> (consulté en août 2013).

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2010, Mercure et ses dérivés, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris-DRC 10-109974-00926A, version N°4-2010, 120 p.

INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), 1999, Teneurs en mercure dans sols agricoles du Bassin de Paris, Informations sur les éléments traces dans les sols en France, <http://etm.orleans.inra.fr/webmercure.htm> (consulté le 27/09/2006).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 1997, Fiche toxicologique N°55, Mercure et composés minéraux, 6 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

Classement CLP (Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures), JOCE 2008, tableau 3.1 de l'annexe VI de CLP, 6e ATP (2014)

OMS-IPCS (International Program on Chemical Safety), 2003, Concise international chemical assessment document 50, Elemental mercury and inorganic compounds : human health aspect, <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad50.pdf> (consulté en août 2013).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2008, Guidelines for drinking-water quality. Third edition incorporating the first and second addenda. Vol I Recommendations, 668 p. (consulté en août 2013)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, 288 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf (consulté en août 2013).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels (chRELs) as on December 18, 2008, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD1_final.pdf#page=214 (consulté en août 2013).

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

Monoxyde de carbone (N° CAS 630-08-0) – REV 06/23

I. Généralités

I.1. Identification

Le monoxyde de carbone est, à température et pression ambiante, un gaz incolore et inodore. Il est extrêmement inflammable (INRS, 1996).

I.2. Utilisation

Le monoxyde de carbone est un combustible. Il est utilisé dans la métallurgie comme agent réducteur et pour la régénération de catalyseurs tels que le nickel. Il est utilisé dans l'industrie chimique pour la synthèse du méthanol, de l'acide acétique, de l'acide formique, de l'acide acrylique, d'aldéhydes... (INRS, 1996).

I.3. Sources d'exposition

60 % du monoxyde de carbone atmosphérique est d'origine anthropique et 40 % est d'origine naturelle. Le monoxyde de carbone d'origine anthropique provient de la combustion incomplète de matériaux carbonés (véhicules à moteur, process industriels, usines de production d'énergie à base de charbon, incinérateurs de déchets...) (OMS, 2000).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le monoxyde de carbone est un gaz stable. Les concentrations fluctuent en fonction des saisons (plus élevé en hiver qu'en été). Les réactions atmosphériques impliquant le monoxyde de carbone conduisent à la formation d'ozone dans la troposphère. Il participe à des réactions de dégradation des radicaux hydroxyls (IPCS, 1999).

Dans l'eau, il n'a pas été retrouvé de données sur les concentrations en monoxyde de carbone.

Dans les sols, il n'a pas été retrouvé de données sur les concentrations en monoxyde de carbone.

Dans les végétaux il n'a pas été retrouvé de données sur les concentrations en monoxyde de carbone.

Concentrations environnementales en monoxyde de carbone			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	Bruit de fond : 0,06 – 0,14 mg.m ⁻³		OMS, 2000
	Concentrations moyennes urbaines sur 8 heures : 20 mg.m ⁻³	Villes européennes	IPCS Inchem, 1999

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 1,15 mg.m⁻³ dans l'air (OEHHA, 1999)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La principale voie d'exposition au monoxyde de carbone est respiratoire du fait de la relative stabilité du monoxyde de carbone dans l'atmosphère. Les voies dermiques et digestives sont négligeables (OMS, 2000).

Le monoxyde de carbone est absorbé par les poumons. Ensuite, 80 à 90 % de la dose absorbée se fixe sur l'hémoglobine avec une affinité qui est 200 fois supérieure à celle de l'oxygène. La libération d'oxygène dans les tissus s'en trouve modifiée. Le monoxyde de carbone est essentiellement éliminé par ventilation pulmonaire (INRS, 1996).

2.2. Toxicité aiguë

Un début d'intoxication au monoxyde de carbone (10 % de carboxyhémoglobine) est associé à des signes peu spécifiques tels que nausées, vomissements et céphalées. Par la suite il apparaît une asthénie, des vertiges et des troubles de l'humeur (angoisse, agitation) et comportementaux (syndrome confusionnel). A partir de 40 % de carboxyhémoglobine, il est observé des comas. Au-delà de 50 à 60 % de carboxyhémoglobine, l'effet est fatal. L'importance des séquelles est corrélée avec la gravité et la durée de l'intoxication (INRS, 1996 ; OMS, 2000). Le monoxyde de carbone n'a pas d'effet pulmonaire direct, excepté à très fortes concentrations (IPCS, 1999).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Le monoxyde de carbone aurait, à faible dose (à partir de 5 % chez des adultes en bonne santé), des effets neurologiques, en particulier sur la psychomotricité (baisse de la coordination, de la vigilance et visuelle). Il aurait également des effets sur le système cardiovasculaire.

2.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été recueilli de données indiquant que le monoxyde de carbone aurait des effets cancérigènes.

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le monoxyde de carbone comme mutagène (JOCE, 1996 ; JOCE, 2008). Aucune étude n'a été retrouvée dans la littérature portant sur la génotoxicité du monoxyde de carbone.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le monoxyde de carbone comme reprotoxique de catégorie I ou IA (JOCE, 1996 ; JOCE, 2008).

Le monoxyde de carbone a des effets néfastes sur les femmes enceintes, sur le fœtus et sur le nouveau né (OMS, 2000 ; IPCS, 1999).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **OMS, 2000 :**
 - 100 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 15 minutes
 - 60 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 30 minutes
 - 30 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure

Ces VG sont fondées sur l'équation exponentielle de Coburn-Foster-Kane qui prend en compte toutes les variables physiologiques connues affectant l'absorption du monoxyde de carbone. Ces valeurs respectent une carboxyhémoglobininémie inférieure à 2,5 % même en cas d'exercice physique léger ou modéré. Ces **valeurs protègent les populations de différents âges, du fœtus aux personnes âgées et les populations atteintes de maladies coronariennes**. D'après l'expertise de l'Afsset de 2007 relative aux valeurs guides de l'air intérieur pour le monoxyde de carbone, ces valeurs sont applicables aussi bien pour l'air intérieur que pour l'air extérieur.

- **OEHHA, 1999 : 23 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure**

Cette VTR est basée sur un LOAEL correspondant à 2 % de carboxyhémoglobine dans le sang (Aronow., 1981). A cette concentration, il est observé une **aggravation de l'angine de poitrine et d'autres pathologies cardiovasculaires** lors d'exercices chez des personnes connues pour avoir des pathologies cardiaques. Le NOAEL correspondant est de 1,1 à 1,3 % de carboxyhémoglobine dans le sang qui correspond à une concentration de 20 ppm (23 mg.m^{-3}) de monoxyde de carbone. Il n'a été appliqué aucun facteur d'incertitude à ce NOAEL qui a été adopté comme valeur toxicologique de référence.

- **Afsset, 2007 : VGAI**
 - 100 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 15 minutes

- **30 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure**
- OMS, 200 et 2021 :
 - **OMS, 2000, VG sur 1 heure : 30 000 mg/m^3**
 - **OMS, 2000, VG sur 8 heures : 10 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette VG est fondée sur l'équation exponentielle de Coburn-Foster-Kane qui prend en compte toutes les variables physiologiques connues affectant l'absorption du monoxyde de carbone. Ces valeurs respectent une **carboxyhémoglobémie inférieure à 2,5 %** même en cas d'exercice physique léger ou modéré. Ces valeurs protègent les populations de différents âges, du fœtus aux personnes âgées et les populations atteintes de maladies coronariennes. D'après l'expertise de l'Afsset de 2007 relative aux valeurs guides de l'air intérieur pour le monoxyde de carbone, ces valeurs sont applicables aussi bien pour l'air intérieur que pour l'air extérieur.

- **OMS, 2021, VG sur 24 heures : 4 000 $\mu\text{g/m}^3$**

L'association entre les concentrations de monoxyde de carbone à court terme et les infarctus du myocarde a été jugée probablement causale par l'OMS. Cet avis se base sur des évaluations de Santé Canada et de l'US EPA, qui remontent toutes deux à 2010 et n'ont pas été révisées. Il convient de noter que l'US EPA n'a pas élaboré de norme pour le monoxyde de carbone sur 24 heures. À l'époque, malgré les preuves de la persistance d'associations à des niveaux inférieurs à 1 mg/m^3 ou 2 mg/m^3 (Bell et al., 2009).

La recommandation OMS correspond au 99^e percentile de l'exposition moyenne sur 24 heures. (équivalent à trois ou quatre jours de dépassement par an).

- **Afsset, 2007 : 10 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 8 heures - VGAI**

3.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR chronique

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

Non pertinent

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

Monoxyde de carbone Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	30 000 µg.m ⁻³	1h	H	Angine de poitrine	LOAEL = 23 mg.m ⁻³	I	Expertise Ineris, 2018 (Afsset, 2007)
	8h	10 000 µg.m ⁻³	8h	H	Angine de poitrine	-	I	OMS, 2000
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 55 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail), 2007, Valeurs guide de qualité d'air intérieur. Le monoxyde de carbone, 68 p.

CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), 2007, Evaluation globale de la cancérogénicité pour l'Homme, liste de tous les agents évalués à ce jour, <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/crthall.php>

EPA (Environmental Protection Agency), 2010, Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 8, 464p. http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/carbon_monoxide_final_volume8_2010.pdf

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 1996, Oxyde de carbone, Fiche toxicologique N°47, 6 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), 2002, Valeurs Toxicologiques de Référence : Méthodes d'élaboration, 84 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem, 1999, Environmental Health Criteria 213 Carbon Monoxide, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc213.htm#1.6>

JOCE, 1996, Commission directive 96/54/EC, 22st ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n° 1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air quality Guidelines for Europe, second edition, WHO Regional Publications, European Series, No. 91, 288 p.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=41 (consulté en décembre 2014).

Nickel (N° CAS 7440-02-0) et ses composés – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le nickel est un métal blanc-bleuâtre, malléable, retrouvé sous la dénomination de « métaux lourds ».

Les principaux composés du nickel sont le nickel tetracarbonyle, qui est un liquide, l'acétate de nickel ($\text{Ni}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$), le chlorure de nickel (NiCl_2), nitrate de nickel ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$), oxyde de nickel (NiO), sulfate de nickel (NiSO_4) et sous-sulfure de nickel (Ni_3S_2) qui sont des solides.

I.2. Utilisation

Le nickel est utilisé dans la production d'aciers inoxydables et de métaux spéciaux en améliorant la résistance à la corrosion et à la chaleur. Il est également utilisé dans la production d'alliages non ferreux (avec le cuivre, le chrome, l'aluminium...) pour la fabrication de pièces de monnaies, d'ustensiles de ménages et de cuisine (Ineris, 2006 ; INRS, 1992).

I.3. Sources d'exposition

Le nickel a une origine à la fois anthropique et naturelle (OMS, 2000). Les principales sources anthropiques sont la combustion de charbon ou de fuel, l'incinération des déchets, l'épandage des boues d'épuration, l'extraction et la production de nickel, la fabrication de l'acier, le nickelage et les fonderies de plomb.

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le nickel est présent sous forme d'aérosol particulaire (OMS, 1991). Les particules anthropiques sont en général de diamètre inférieur ($0,1\text{-}2\text{ }\mu\text{m}$) aux particules naturelles ($2\text{-}10\text{ }\mu\text{m}$) (Santé Canada, 1994).

Dans l'eau, le nickel est relativement mobile. Il est transporté sous forme de particule ou sous forme dissoute. Le pH, le potentiel d'oxydoréduction, la force ionique, le type et la concentration des ligands organiques et inorganiques et la présence de surfaces solides pour l'adsorption sont autant de paramètres qui peuvent influencer sur le transport, le devenir et la biodisponibilité du nickel en eau douce et en eau de mer (Santé Canada, 1994).

Dans les sols, selon le type de sol et sa spéciation, le nickel peut présenter une forte mobilité parvenir jusqu'aux eaux souterraines, rivières ou lacs.

Dans les végétaux, ce sont principalement les racines qui fixent le nickel à partir de celui présent dans le sol. La bioamplification dans la chaîne alimentaire serait limitée aux organismes aquatiques. Les animaux régulent la teneur en nickel dans leurs tissus (Santé Canada, 1994).

Dans les aliments, une enquête au Canada a montré que des concentrations de nickel étaient retrouvées dans de nombreux aliments : produits laitiers, viande et volaille, poisson, fruits, céréales... (Santé Canada, 1994).

Concentrations environnementales en nickel			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	10-50 et 9-60 ng.m ⁻³ 13 ng.m ⁻³	villes d'Europe 30 villes américaines entre 1970 et 1974	OMS, 2000
	zone éloignée : 0,1-3 ng.m ⁻³	-	IPCS, 1991
	zone éloignée : 0,01-60 ng.m ⁻³ zone rurale : 0,6-78 ng.m ⁻³ zone urbaine : 1-328 ng.m ⁻³	villes américaines	ATSDR, 2005
	4-8 ng.m ⁻³ (moyenne = 6 ng.m ³)	5 villes françaises (Le Havre, Rouen, Paris, Strasbourg, Colmar)	ADEME, 2000
	< 2 µg.L ⁻¹	-	OMS, 2000 ; IPCS, 1991
Eau	Eau douce : 2-10 µg.L ⁻¹	-	IPCS, 1991
	Lacs et rivières : 0,5-6 µg.L ⁻¹ Eaux souterraines : 0,5-6 µg.L ⁻¹	États-Unis	ATSDR, 2005
	3-1000 mg.kg ⁻¹ 28,4-568 mg.kg ⁻¹	Sols agricoles américains États-Unis	OMS, 2000 ATSDR, 2005
Sol	< 2 -478 mg.kg ⁻¹ (médiane = 31 mg.kg ⁻¹)	815 échantillons de sols français notoirement non contaminés	D. Baize (INRA), 2000

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 1,4 mg.m⁻³ pour le nickel (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

L'absorption respiratoire est plus importante que l'absorption digestive. L'absorption cutanée est également faible mais les effets sont importants (dermite de contact). Les composés solubles sont plus facilement absorbés par le tractus respiratoire. Le sulfate de nickel est plus absorbé dans l'eau de boisson que dans la nourriture.

Le nickel absorbé est éliminé par voie urinaire et le nickel ingéré non absorbé est éliminé par les fèces sous forme inchangée (Ineris, 2006 : INRS, 1991).

Dans les produits alimentaires les concentrations sont en général inférieures à 0,5 mg.kg⁻¹ de matière fraîche. Dans une cigarette les concentrations en nickel sont de 50 à 575 ng/cigarette (IPCS, 1992).

2.2. Toxicité aiguë

La dermite de contact est l'effet le plus fréquent survenant par exposition cutanée au nickel.

L'intoxication aiguë par voie orale provoque des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), des céphalées et une asthénie. Ces signes régressent à l'arrêt de l'exposition.

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Le principal organe cible de l'exposition respiratoire est le système respiratoire (bronchite chronique, emphysème, diminution de la capacité vitale). Des cas d'asthme ont été décrits.

Par voie cutanée, il est observé des allergies de contact dont la fréquence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Les effets du nickel par voie orale n'ont été montrés que chez l'animal (effets respiratoires, hématologiques, rénaux, hépatiques...) (Ineris, 2006).

2.3.2. Effets cancérigènes

Les études chez l'Homme (cohortes de travailleurs) ont montré une augmentation des cancers du poumon et du nez (Ineris, 2006).

Classements cancérigène du nickel		
Composé	Classement	Organisme
Nickel métallique et alliage	3	CIRC (1990)
	VI	Santé Canada
	3	Union européenne (JOCE, 2009a) ¹
	2	Union européenne (JOCE, 2009b) ^{2b}
Composés du nickel	I	CIRC (1990)
	I	Santé Canada
Carbonate et sulfate de nickel	I	Union européenne (JOCE, 2008a) ¹
	IA	Union européenne (JOCE, 2008b) ²
	B2	EPA (1991)
Sulfure de nickel	I	EPA (1991)
	I	Union européenne (JOCE, 2009a) ¹
	IA	Union européenne (JOCE, 2009b) ²
	I	Santé Canada

¹Annexe I modifiée de la directive 67/548/CE

²Annexe VI modifiée du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne a classé le carbonate de nickel et le sulfate de nickel comme mutagène de catégorie 3 (JOCE, 2008a) et comme mutagène pour les cellules germinales de catégorie 2 (JOCE, 2008b) et le sulfure de nickel comme mutagène de catégorie 3 (JOCE, 2009a) et comme mutagène pour les cellules germinales de catégorie 2 (JOCE, 2009b). La 31^{ème} adaptation au progrès technique de la directive 67/548/ECC ou la 1^{ère} adaptation au progrès technique du règlement CLP n°1278/2008 porte sur de nombreux composés du nickel. Il est nécessaire de s'y référer pour connaître le classement des autres substances.

En général, les études portant sur la détermination de la génotoxicité du nickel ont montré qu'une exposition à ce composé n'induisait pas de mutation génétique dans les cellules non mammifères bien que certaines études en aient mises en évidence. Pour les cellules mammifères, il a été observé une augmentation des mutations sur les gènes (OEHHA, 2011).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le carbonate de nickel et le sulfate de nickel comme reprotoxique de catégorie 2 (JOCE, 2008a) et comme toxique pour la reproduction de catégorie 1B (JOCE, 2008b). La 31^{ème} adaptation au progrès technique de la directive 67/548/ECC ou la 1^{ère} adaptation au progrès technique du règlement CLP n°1278/2008 porte sur de nombreux composés du nickel. Il est nécessaire de s'y référer pour connaître le classement des autres substances.

Les études sur des travailleurs exposés à des composés du nickel par inhalation suggèrent une augmentation de l'incidence des avortements spontanés chez les femmes exposées et des effets toxiques sur les spermatozoïdes chez les hommes. Aucune étude animale par inhalation n'a été identifiée mais les études par voie orale ont montré une

toxicité sur les spermatozoïdes chez les souris et les rats et une augmentation significative de la mortalité périnatale (OEHHA, 2011).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **OEHHA, 2012 : 0,2 $\mu\text{gNi}/\text{m}^3$ / 1 h**

Cette VTR est basée sur l'étude de Graham *et al* (1978) (et supportée par l'étude d'Adkins *et al* (1985)) qui a exposé des souris femelles (14 à 29 par groupe) à des concentrations de 0, 100, 250, 375 et 490 $\mu\text{gNi}\cdot\text{m}^{-3}$ sous forme de NiCl_2 . Une BMD de 165 $\mu\text{gNi}\cdot\text{m}^{-3}$ a été observé pour **une baisse de la réponse immunitaire**. Une BMDL ajustée sur la durée d'exposition, de 233 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, a été calculée auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 1000.

- **Expertise Ineris, 2017 : Aucune VTR retenue**

3.2. VTR sur 8 heures

- **OEHHA, 2012 : 0,06 $\mu\text{gNi}/\text{m}^3$**

Cette VTR est basée sur l'étude du NTP (1994) qui a exposé des rats males et femelles à des concentrations de 0, 0,3, 0,06 et 0,11 $\mu\text{gNi}\cdot\text{m}^{-3}$ sous forme de NiSO_4 , 6h/j, 5j/semaine pendant 16j à 24 mois. Un NOAEL de 30 $\mu\text{gNi}\cdot\text{m}^{-3}$ a été observé pour **des lésions pulmonaires non cancéreuses**. Un NOAEL ajusté sur la durée d'exposition, de 5,7 $\mu\text{gNi}\cdot\text{m}^{-3}$, a été calculée auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 ;

- **Expertise Ineris, 2017 : Aucune VTR retenue**

3.3. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2005 : 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 15 – 365 jours**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des rats males et femelles exposés 6 heures/j, 5jours/semaine pendant 13 semaines à des concentrations de 0,12, 0,25, 0,5, 1 et 0,2 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ de sulfate de nickel hexahydraté (NTP, 1996), soit des concentrations en nickel de 0,03, 0,06, 0,11, 0,22 et 0,44 $\text{mgNi}\cdot\text{m}^{-3}$. Il a été établi un NOAEL de 0,06 $\text{mgNi}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une **inflammation chronique active des poumons**. Il a été ajusté pour une exposition chronique ($\text{NOAEL}_{\text{ADJ}}$) et pour un dépôt pulmonaire humain ($\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$) :

$\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} = 0,06 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3} \times 6 \text{ heures}/24 \text{ heures} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,011 \text{ mgNi}\cdot\text{m}^{-3}$

$\text{NOAEL}_{\text{HEC}} = \text{NOAEL}_{\text{ADJ}} \times \text{RDDR} = 0,011 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3} \times 0,474 = 0,0052 \text{ mgNi}\cdot\text{m}^{-3}$

Avec RDDR = ratio de la dose déposée localement calculé avec un logiciel de l'EPA à partir de la taille des particules (2,11 μm), de la déviation standard (2,7), du poids corporel (70 kg), du volume minute (13 L) et de la surface pulmonaire (54 m^2) chez l'Homme et du poids corporel (0,124 kg), du volume minute (101,3 mL) et de la surface pulmonaire (0,34 m^2) chez le rat femelle.

Il a ensuite été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Ineris, 2017 : 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (ATSDR, 2012)**

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

- **Santé Canada, 1993 : 0,018 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (nickel métallique et disulfure de trinickel)**

Santé Canada a établi en 1993 une TC (Tolérable Concentration) de $1,8\cdot 10^{-2} \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation pour le nickel métallique et pour le sous sulfate de nickel respectivement chez des lapins exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 8 mois, et chez des rats/souris (Johansson *et al.*, 1983) et (Benson *et al.*, 1990 ; Dunnick *et al.*, 1989). Un LOEL chez les lapins et les rats et un NOEL chez les souris de 0,1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ a été observé pour des **effets sur les macrophages alvéolaires et des réactions inflammatoires pulmonaires**. En l'extrapolant à l'Homme, on obtient une concentration de 0,018 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ ($\text{LOEL} \cdot 5\text{j}/7 \cdot 6\text{h}/24$). Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué à ce NOEL ajusté (10 pour l'extrapolation de données animales à des données humaines, 10 pour tenir compte des populations sensibles au sein de l'espèce humaine et 10 pour l'utilisation d'un LOEL chez les rats et les lapins au lieu d'un NOEL).

▪ **Santé Canada, 1993 : 0,02 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (oxyde de nickel)**

Santé Canada a établi en 1993 une TC de $2,5\cdot 10^{-5}$ $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation à l'oxyde de nickel chez des rats (Spiegelberg *et al.*, 1984). Un LOEL de 0,02 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ a été appliqué pour **une augmentation des granulocytes et des lymphocytes dans les poumons et une augmentation de la taille et du nombre des macrophages**. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données animales à des données humaines, 10 pour tenir compte des populations sensibles au sein de l'espèce humaine et 10 pour l'utilisation d'un LOEL chez le rat au lieu d'un NOEL).

▪ **Santé Canada, 1993 : $3,5\cdot 10^{-3}$ $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (sulfate de nickel et autres composés solubles du nickel)**

Santé Canada a proposé en 1993 une autre TC de $3,5\cdot 10^{-3}$ $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au sulfate de nickel et autres composés solubles du nickel chez des rats (Dunnick *et al.*, 1989). Un LOEL de 0,02 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ a été appliqué pour des **effets critiques sur les poumons**. Ce LOEL a été ajusté 0,0035 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ ($\text{LOEL}\times 5\text{j}/7\times 6\text{h}/24$). Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données animales à des données humaines, 10 pour tenir compte des populations sensibles au sein de l'espèce humaine et 10 pour l'utilisation d'un LOEL au lieu d'un NOEL).

▪ **RIVM, 2001 : 0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (nickel et ses composés)**

Cette valeur a été établie à partir d'un NOAEL de 30 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour des **effets sur le système respiratoire** chez des rats et d'un NOAEL ajusté sur la durée d'exposition de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Un facteur d'incertitude de 100 est appliqué pour tenir compte de l'extrapolation intra- et inter-espèce.

▪ **ATSDR, 2005 : 0,09 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des rats males et femelles exposés 6 heures/j, 5 jours/semaine pendant 2 ans à des concentrations de 0,12, 0,25 et 0,2 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ de sulfate de nickel hexahydraté (NTP, 1996), soit des concentrations en nickel de 0,03, 0,06 et 0,11 $\text{mgNi}\cdot\text{m}^{-3}$. Il a été établi un NOAEL de 0,03 $\text{mgNi}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une **inflammation chronique active et une fibrose des poumons**. Il a été ajusté pour une exposition chronique ($\text{NOAEL}_{\text{ADJ}}$) et pour un dépôt pulmonaire humain ($\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$) :

$$\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} = 0,03 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3} \times 6 \text{ heures}/24 \text{ heures} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,0054 \text{ mgNi}\cdot\text{m}^{-3}$$

$$\text{NOAEL}_{\text{HEC}} = \text{NOAEL}_{\text{ADJ}} \times \text{RDDR} = 0,0054 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3} \times 0,506 = 0,0027 \text{ mgNi}\cdot\text{m}^{-3}$$

Avec RDDR = ratio de la dose déposée localement calculé avec un logiciel de l'EPA à partir de la taille des particules (2,5 μm), de la déviation standard (2,38), du poids corporel (70 kg), du volume minute (13 L) et de la surface pulmonaire (54 m^2) chez l'Homme et du poids corporel (0,229 kg), du volume minute (167,3 mL) et de la surface pulmonaire (0,34 m^2) chez le rat femelle.

Il a ensuite été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **OEHHA, 2012 : 0,014 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (nickel et ses composés excepté l'oxyde de nickel)**

L'OEHHA a fixé un REL (Reference Exposure Level) de 0,014 $\mu\text{gNi}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au nickel et à ses composés excepté l'oxyde de nickel. Cette valeur est issue d'une étude expérimentale réalisée chez des rats exposés (NTP 1994). Une BMD de 0,030 μg de $\text{Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ a été établi pour des effets sur le **système respiratoire (protéinoase alvéolaire)**. En ajustant à l'Homme, on obtient une concentration de 1,4 $\mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (3 pour la variabilité interspécifique et 30 pour la variabilité intraspécifique).

▪ **OEHHA, 2012 : 0,02 $\mu\text{gNiO}\cdot\text{m}^{-3}$ (oxyde de nickel)**

Cette valeur est issue de la même étude expérimentale que précédemment (NTP, 1994). Une BMD05 de 117 $\mu\text{gNiO}\cdot\text{m}^{-3}$ a été établie pour des **inflammations pulmonaires**. Cette BMD a été ajustée à l'Homme (2 $\mu\text{g NiO}\cdot\text{m}^{-3}$), et il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (3 pour la variabilité inter espèce et 30 pour la variabilité intra espèce).

▪ **Expertise Anses, 2015 : 0.23 µg/m³ (TECQ, 2011) - Formes solubles de composés de nickel**

Dans le cadre de son rapport relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs, l'Anses considère en 2015 la VTR du TCEQ de 2011 comme étant la plus pertinente. L'agence précise par ailleurs que cette VTR est applicable aux formes de nickel suivantes :

- Nickel: 7440-02-0
- Nickel Sulfate: 7786-81-4
- Nickel Subsulfide: 12035-72-2
- Nickel Oxide: 1313-99-1
- Nickel Chloride: 7718-5

▪ **Expertise Ineris, 2017 :**

- **0.02 µg.m⁻³ (OEHHA, 2005) oxyde de nickel**
- **0.018 µg.m⁻³ (Santé Canada, 2010) sous sulfure de nickel**
- **0.09 µg.m⁻³ (ATSDR, 2005) autres composés du nickel**

Le sous-sulfure de nickel apparaît comme quasi exclusivement émis par des raffineries de nickel. Il semble s'agir d'une forme de poussière des minerais de nickel relativement bruts. (HSDB, 2000).

3.4.2. Effets cancérogènes

▪ **EPA, 1991 : 2,4.10⁻⁴ (µg.m⁻³)⁻¹ (poussières de raffinerie de nickel)**

Cette valeur se base sur plusieurs études épidémiologiques dans différents pays associant l'exposition aux poussières de nickel à des **cancers pulmonaire et nasal** (Enterline and Marsh, 1982 ; Chovil *et al.*, 1981 ; Peto *et al.*, 1984 ; Magnus *et al.*, 1982). Les études animales montrent également le développement de cancers par exposition respiratoire au nickel.

▪ **EPA, 1991 : 4,8.10⁻⁴ (µg.m⁻³)⁻¹ (sous-sulfure de nickel)**

L'US-EPA a aussi fixé en 1991 un ERU pour le sous sulfure de nickel à 4,8.10⁻⁴ pour un **cancer pulmonaire**. Cette valeur est calculée à partir de la précédente en admettant que le nickel est présent dans les poussières sous forme de sous sulfure de nickel à hauteur de 50 %.

▪ **Santé Canada, 1993 : 70 µg.m⁻³ (composés solubles du nickel principalement le sulfate de nickel et le chlorure de nickel)**

La concentration tumorigène 5% a été établie à partir de deux cohortes de travailleurs norvégiens et canadiens pour une mortalité par **cancer pulmonaire** (Doll *et al.*, 1990).

▪ **Santé Canada, 1993 : 40 µg.m⁻³ (nickel oxygéné, sulfuré et soluble combiné)**

La concentration tumorigène 5% a été établie à partir de deux cohortes de travailleurs norvégiens et canadiens pour une mortalité par **cancer pulmonaire** (Doll *et al.*, 1990).

▪ **OMS, 2000 : 3,8.10⁻⁴ (µg.m⁻³)⁻¹ (nickel)**

Cette valeur s'appuie sur les résultats de l'étude la plus récente en milieu professionnel (Andersen, 1992 ; Andersen *et al.*, 1996) menée parmi des ouvriers norvégiens exposés durant près de 20 ans aux poussières de nickel (OMS, 2000). L'effet critique est le **cancer pulmonaire**.

▪ **OEHHA, 2005 : 2,6.10⁻⁴ (µg.m⁻³)⁻¹ (nickel et ses composés)**

L'OEHHA a fixé un ERU de 2,6.10⁻⁴ (µg.m⁻³)⁻¹ pour un **cancer pulmonaire** après exposition au nickel et ses composés à partir d'une étude chez des travailleurs exposés au nickel par inhalation dans des raffineries (Chovil *et al.*, 1981 ; Roberts *et al.*, 1983 ; Muir *et al.*, 1984)

▪ **Expertise Anses, 2015 : 1.7.10⁻⁴ (µg.m⁻³)⁻¹ (TECQ, 2011) - Formes solubles de composés de nickel**

Dans le cadre de son rapport relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs, l'Anses considère en 2015 la VTR du TCEQ de 2011 comme étant la plus pertinente. Cette VTR est indiquée comme applicable à un mélange de différentes espèces de nickel mais aussi à toute forme de nickel inorganique.

- **Expertise Ineris, 2017 :**
 - $2.6.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (OEHHA, 2011) – nickel et composés
 - $4.8.10^{-4} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (USEPA, 1991) – sous-sulfure de nickel

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **Santé Canada, 1993 : $1,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chlorure de nickel)**

Santé Canada a proposé en 1993 une TDI (Tolerable Daily Intake) de $1,3.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par ingestion d'eau au chlorure de nickel chez des rats femelles (Smith *et al.*, 1993). Un LOAEL de $1,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été fixé pour des **effets sur la reproduction**. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données animales à l'Homme, 10 pour tenir compte des populations sensibles au sein de l'espèce humaine et 10 pour l'utilisation d'un LOAEL chez le rat au lieu d'un NOAEL).

- **Santé Canada, 1993 : $50 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (sulfate de nickel)**

Santé Canada a établi la même année en 1993 une autre TDI de $5.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par ingestion d'eau au sulfate de nickel (Ambrose *et al.*, 1976). Cette valeur a été fixée à partir d'une étude réalisée chez des rats pour une **augmentation du poids du cœur mais une baisse du poids du foie**. Un NOEL de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été calculé. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données animales à des données humaines, 10 pour tenir compte des populations sensibles).

- **EPA, 1996 : $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (sels solubles de nickel)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des rats exposés pendant 2 ans à une alimentation en sels solubles de nickel à des concentrations de 0 à $125 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ PC.j}^{-1}$ (Ambrose *et al.*, 1976). Il a été établi un NOAEL de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, pour **une baisse du poids corporel et des organes (cœur, foie)**, auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour inadéquation des études sur la reproduction).

- **RIVM, 2001 : $50 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (sels solubles de nickel)**

Le RIVM propose une VTR de $50 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les **effets non cancérigènes** liés à l'ingestion de sulfate de nickel à partir d'expérimentations animales chez les rats. L'étude clé n'est pas citée. La VTR est établie sur la base d'un NOAEL de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ auquel est appliqué un facteur d'incertitude 100 (10 pour la variabilité intra espèce et 10 pour la variabilité inter espèce).

- **OMS, 2004 : $12 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chlorure de nickel)**

L'OMS (2004) propose une VTR de $12 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ à partir des résultats de l'étude (Nielsen *et al.*, 1999) dans laquelle un LOAEL de $12 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé à partir d'un test de provocation par voie orale pratiqué chez des patients (poids = 60 kg ; consommation d'eau = 2 L.j^{-1}) mis pendant 48 heures à la diète avant ingestion d'eau chargée en nickel et ayant développé une **réaction eczémateuse**. Le test de provocation par voie orale est l'examen de référence pour authentifier une allergie alimentaire. Il a été considéré que l'alimentation en eau apportait 20 % de la dose journalière en nickel. Aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué.

- **OEHHA, 2012 : $11 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (nickel et composés du nickel)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des rats (NiPERA, 2000, supportée par l'étude de Smith *et al.*, 1993) exposés par gavage d'eau pendant 70 semaines à des concentrations en nickel de 0, 10, 20, 30, 50 et $75 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Il a été établi un NOAEL de $1,12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, pour **une mortalité périnatale sur 2 générations**, auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité interespèces, 10 pour la variabilité humaine).

- **EFSA, 2015 : 2.8 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (nickel et composés du nickel)**

La toxicité pour la reproduction et le développement chez les animaux de laboratoire a été choisie comme effet critique pour l'évaluation des effets chroniques du nickel (SLI, 2000b). Les animaux ont été exposés à différents niveaux de doses de nickel (study using 0, 0.2, 0.6, 1.1, 2.2, 4.4, 6.6, 11, 17 mg Ni/kg/j) Une dose journalière tolérable de 2,8 $\mu\text{g Ni/kg}$ de poids corporel par jour a été calculée à partir d'une limite de confiance inférieure de 95 % pour une dose de référence à 10 % de risque supplémentaire (BMDL₁₀) de 0,28 mg/kg PC/j. pour une perte fœtale post-implantation chez le rat. A partir de cette BMDL₁₀, le panel CONTAM de l'EFSA a obtenu une DJT de 2,8 $\mu\text{g Ni/kg/j}$ en appliquant un facteur d'incertitude par défaut de 100 pour tenir compte de l'extrapolation des animaux de laboratoire aux humains et pour la variabilité inter-individuelle.

- **Expertise Anses, 2016 : 2.8 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EFSA, 2015)**

Dans son rapport relatif à l'alimentation infantile (EATi), l'Anses considère la VTR de l'EFSA comme étant la plus pertinente à retenir.

- **Expertise Ineris, 2017 : 2.8 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EFSA, 2015) – Nickel et composés**

4.3.2. Effets cancérogènes

- **OEHHA, 2009 : 9,1.10⁻¹ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ (nickel et composés du nickel)**

Les modalités d'obtention de cette VTR ne sont pas développées.

L'OEHHA a dérivé la VTR digestive sans seuil à partir de l'étude clé ayant servi à dériver la VTR respiratoire sans seuil. Pour cette étude, l'effet associé à la VTR respiratoire sans seuil est un effet local respiratoire (cancer pulmonaire).

La VTR digestive sans seuil ne peut donc pas être retenue pour des calculs de risques.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Nickel et ses composés Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë 8h	Aucune Aucune						Expertise Ineris, 2017 Expertise Ineris, 2017
	Intermédiaire	0,2 µg.m ⁻³	15-365 j	A	Inflammation chronique active	NOAEL = 0,06 mgNi.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2017 (ATSDR, 2005)
	Chronique – Effets non cancérogènes Oxide de nickel	0,02 µg.m ⁻³	-	A	Inflammation pulmonaire	BMD05 = 117 µgNiO.m ⁻³	100	Expertise Ineris, 2017 (OEHHA, 2012)
	Chronique – Effets non cancérogènes Sous-sulfure de nickel	0,018 µg.m ⁻³	-	A	Inflammation pulmonaire	NOEL = 0,1 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	Expertise Ineris, 2017 (Santé Canada, 2010)
	Chronique – Effets non cancérogènes Autres composés de nickel	0,09 µg.m ⁻³	-	A	Inflammation pulmonaire	NOAEL = 0,03 mgNi.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2017 (ATSDR, 2005)
	Chronique – Effets cancérogènes Oxide de nickel	2,6 10 ⁻⁴ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Cancer pulmonaire	-	-	Expertise Ineris, 2017 (OEHHA, 2011)
	Chronique – Effets cancérogènes Sous-sulfure de nickel	4,8 10 ⁻⁴ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Cancer pulmonaire	-	-	Expertise Ineris, 2017 (EPA, 1991)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	2,8 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (nickel et ses composés)	-	A	Toxicité pour la reproduction et le développement	BMDL ₁₀ = 0,28 mg/kg/j.	100	Expertise Ineris, 2017 (EFSA, 2015)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Carbonate de nickel, dihydroxyde de nickel, disulfure de trinickel, nickel métal, oxyde de nickel, sulfure de nickel, trioxyde de nickel : VME = 1 mg.m⁻³ (INRS, 2008)
Sulfate de nickel : VME = 0,1 mg.m⁻³ (INRS, 2008)
Tetracarbonyle de nickel : VME = 0,12 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie), 2000, Programme pilote 1999/2000 à partir des réseaux de surveillance de la qualité de l'air EMD, AIR NORMAND, AIRPPARIF/LCPP, ASPA, AIRMARAIX, AIRFOBEP.

Anses, Pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs, 2015. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0265Ra.pdf> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2005, Toxicological Profile for Nickel, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> (consulté en avril 2011).

Denis Baise, INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), 2000, Teneurs totales en "métaux lourds" dans les sols français : Résultats généraux du programme ASPITET, Courrier de l'environnement n°39.

EPA (Environmental Protection Agency), 1987, Nickel refinery dust (NO CASRN), <http://www.epa.gov/iris/subst/0272.htm#carc> (consulté le 06/01/09).

Santé Canada, 1994, Le nickel et ses composés, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 101 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2007, Point sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR) – juin 2007, N°DRC-07-86177-08805B, 43 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2006, Nickel et ses dérivés, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris –DRC-02-25590-02DF44.doc, Version N°1-2 juillet 2006, 71 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 1992, Fiche toxicologique N°68, Nickel et composés minéraux, 6 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1991, Environmental Health Criteria 108 Nickel, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc108.htm> (consulté en avril 2011).

JOCE, 2009a, Commission directive 2009/2/EC, 31ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008a, Commission directive 2008/58/EC, 30ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008b, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

JOCE, 2009b, règlement CE 970/2009 de la commission du 10 août 2009 modifiant aux fins de son adaptations au progrès technique le règlement 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=193 (consulté en avril 2011)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999), http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=420 (consulté en avril 2011)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), 2012, Nickel reference exposure levels, Nickel and nickel compound, final. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/032312CREL.html (consulté en mars 2012).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), 2005, Air toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines, Part II Technical support document for describing available cancer potency factors, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf (consulté en avril 2011).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2005, Nickel in drinking water, WHO/SDE/WSH/05.08/55 http://www.who.int/water_sanitation_health/gdwqrevision/nickel2005.pdf (consulté en avril 2011).

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

Oxydes d'azote (N°CAS -) – REV 06/2023

I. Généralités

I.1. Identification

Les oxydes d'azote comprennent le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde d'azote (NO₂) et le tétraoxyde de diazote (N₂O₄). Ce sont des liquides et des gaz au-delà de 20 °C. Entre 11°C et 158°C, le dioxyde d'azote et le tétraoxyde de diazote sont en mélange dans des proportions fonction de la température. Ce mélange est appelé peroxyde d'azote (Ineris, 2005).

I.2. Utilisation

Le monoxyde d'azote est utilisé dans la fabrication d'acide nitrique, pour le blanchiment de la rayonne, comme stabilisant pour le propylène et l'éther de méthyle et comme médicament à usage humain.

Le peroxyde d'azote est utilisé comme agent de nitration, d'oxydation et comme comburant en particulier dans les combustibles pour les fusées (Ineris, 2005).

I.3. Sources d'exposition

Les oxydes d'azote ont une origine à la fois anthropique et naturelle. Les principales sources anthropiques sont la combustion de combustibles fossiles (charbon, fioul, gaz naturel) et les échappements automobiles (en particulier les véhicules diesel). Les sources naturelles sont constituées par les émissions volcaniques et les orages (Ineris, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Les concentrations en oxydes d'azote dans l'air sont très liées aux concentrations en poussières. Les oxydes d'azote sont donc un bon indicateur de la pollution atmosphérique en particulier d'origine automobile.

Dans l'air, à température ambiante, le monoxyde d'azote, instable, réagit avec l'oxygène pour donner du dioxyde d'azote. Dans l'air le dioxyde d'azote est présent sous forme gazeuse. Il réagit avec les radicaux hydroxyles et subit des réactions photochimiques conduisant à la formation d'ozone (demi-vie de 35 heures). Des études récentes ont montré que la variabilité spatiale du NO₂ était certainement plus importante que pour d'autres polluants liés à la circulation routière.

Dans l'eau, le dioxyde d'azote réagit pour donner de l'acide nitrique.

Dans les sols humides, le dioxyde d'azote réagit pour donner de l'acide nitrique.

Dans les végétaux, l'absorption dominante est par les feuilles. La métabolisation est rapide. Il n'y a pas d'accumulation du dioxyde d'azote dans les végétaux (Ineris, 2005).

Concentrations environnementales en oxydes d'azote			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone urbaine : 20-90 µg.m ⁻³	synthèse internationale	OMS, 2005
	NO ₂ : 29 µg.m ⁻³	Moyenne en 2003 dans 60 stations urbaines françaises	MEDD, 2003
	NO : 12 µg.m ⁻³	Moyenne en 2003 dans 62 stations urbaines françaises	

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 1.88 mg/m³ (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La principale voie d'exposition est respiratoire. 70 à 90 % du dioxyde d'azote et 85 à 92 % du monoxyde d'azote inhalé est absorbé par le tractus respiratoire. Une portion importante (jusqu'à 50 % en expérimentation animale) est rejeté par expiration par le nasopharynx. Les 2 oxydes d'azote ont une action pulmonaire.

Le monoxyde d'azote se lie au fer de l'hémoglobine ou de certaines enzymes.

Le dioxyde d'azote est un oxydant. Il est transformé en acide nitrique, puis en ions nitrites dans la circulation sanguine et induit, comme le monoxyde d'azote la formation de méthémoglobine (OMS, 2006 ; Ineris, 2005)

2.2. Toxicité aiguë

Le monoxyde et le dioxyde d'azote sont des irritants des voies respiratoires. L'intoxication est décrite en 3 phases :

- irritations des muqueuses oculaires et respiratoires se manifestant par larmoiements, toux, dyspnée, nausées. Cette phase régresse rapidement à l'arrêt de l'exposition.
- Rémission asymptomatique de 6 à 24 heures.
- Œdème pulmonaire et détresse respiratoire accompagnés de toux, dyspnée et fièvre pouvant être déclenchés à l'effort (Ineris, 2005).

Des études expérimentales chez l'Homme ont rapporté des effets aigus sur la santé après exposition pendant 1 heure à des concentrations dépassant $500 \mu\text{g.m}^{-3}$. Bien que la concentration minimale de NO_2 montrant un effet direct sur la fonction pulmonaire des asthmatiques soit de $560 \mu\text{g.m}^{-3}$, les études sur la réactivité bronchique laissent à penser qu'elle augmente pour des concentrations supérieures ou égales à $200 \mu\text{g.m}^{-3}$ (OMS, 2006).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Le monoxyde d'azote a des effets respiratoires et hématologiques (action toxique au niveau des plaquettes et formation de méthémoglobine).

Le dioxyde d'azote : Les études de cohorte suggèrent une association entre l'exposition au dioxyde d'azote (concentrations au domicile) et l'incidence de l'asthme chez l'enfant. Des symptômes de toux et de bronchite se trouvent également augmentés. Il est également rapporté des atteintes de la fonction pulmonaire chez les enfants (5 fois plus de valeurs inférieures aux 80 % prédit) qui persistent dans la vie adulte.

Il est difficile de dissocier les effets du dioxyde d'azote de ceux d'autres polluants présents dans les mêmes lieux d'exposition (particules ultra-fines, oxyde nitreux, particules, benzène).

2.3.2. Effets cancérigènes

Les études présentées par l'OMS (2006) suggèrent une association entre l'exposition à la pollution du trafic et les cancers chez l'enfant et les cancers pulmonaires chez l'adulte. Mais ces associations ne sont pas attribuées spécifiquement au dioxyde d'azote car, dans le trafic automobile, il est en présence d'autres substances comme les particules diesel et les HAP (OMS, 2006).

Classements cancérigène des oxydes d'azote

Classement	Organisme
-	-

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère mutagène des oxydes d'azote.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique des oxydes d'azote.

La pollution de l'air est associée à la naissance de bébés à petits poids, à des retards de croissance intra-utérine, à des naissances avant-terme et à une mortalité périnatale. Ces effets sont liés à la pollution d'origine automobile sans que le dioxyde d'azote ait été incriminé individuellement (OMS, 2006).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR/VG aiguë

- **OMS, 2005 : 200 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (NO_2) pour 1 heure**

En se basant sur de petits changements de la fonction pulmonaire (**baisse de 5% du volume expiratoire maximum seconde (VEMS)**) et sur la réactivité bronchique d'asthmatiques et de bronchiteux chroniques, un LOAEL de 0,36 à 0,56 mg.m^{-3} est fixé (parmi les études considérées Avol *et al.*, 1989 ; Roger *et al.*, 1990). Une marge de sécurité de 50% est proposée en raison des incertitudes statistiques liées à une étude et des résultats d'une méta-analyse mettant en évidence un seuil inférieur à 0,36 mg.m^{-3} . La valeur guide pour l'air extérieur de l'OMS étant construite comme une VTR, elle peut être assimilée à une VTR.

- **OMS, 2021 : 25 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (NO_2) pour 24heures**

La valeur guide de l'OMS correspond à l'exposition la plus basse connue associée à des effets néfastes sur la santé humaine. Les effets identifiés par l'OMS sont la mortalité hors cause accidentelle et les décès liés à des effets sur le système respiratoire.

- **OEHHA, 2008 : 470 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (NO_2) pour 1 heure**

Cette VTR concerne les personnes sensibles (notamment les asthmatiques), et l'effet critique associé est **l'augmentation de la réactivité bronchique**. Un facteur d'incertitude de 1 a été appliqué au NOAEL de 0,25 ppm considéré pour déterminer la VTR proposée. Pour proposer cette VTR, l'OEHHA s'appuie sur les résultats d'un grand nombre d'études. Plusieurs études d'expositions aiguës sur des sujets asthmatiques montrent une augmentation de la réactivité des voies respiratoires en réponse à des concentrations en NO_2 comprises entre 0,25 et 0,50 ppm (0,47 et 0,9 mg/m^3) : Bauer *et al.* (1986), Mohsenin (1987). D'autres études indiquent une absence de réactivité des voies respiratoires chez les asthmatiques à ces concentrations (Rubinstein *et al.*, 1990; Avol *et al.*, 1988; Roger *et al.*, 1990). Des études additionnelles d'expositions sur des asthmatiques montrent une augmentation de réactivité non-spécifique des voies respiratoires suite à une exposition inférieure ou égale à 0,25 ppm (0,47 mg/m^3) de NO_2 . D'autres investigations ne reportent aucune augmentation de réactivité des voies respiratoires chez les asthmatiques exposés au NO_2 pour des concentrations inférieures ou égales à 0,25 ppm (0,47 mg/m^3) (Hazucha *et al.*, 1983; Jorres *et al.*, 1991). Les résultats de ces études suggèrent qu'un sous-groupe sensible d'asthmatiques présentant une augmentation de réactivité des voies respiratoires suite à une exposition au NO_2 peut être présent dans la population générale, et qu'il contribue à l'obtention de l'étendue des réponses observées suite à l'inhalation de NO_2 (Utell, 1989).

- **Expertise Ineris, 2011 : pas de VTR aiguë**

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8h, correspondent selon l'Ineris à des seuils accidentels et ne sont retenus par l'Ineris dans ces choix de VTR.

- **Expertise Anses, 2013 : 200 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1h**

La méthode d'élaboration de la **VGAI** proposée par l'OMS étant jugée conforme aux critères de sélection des VGAI, la VGAI court terme de 200 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (1 heure) est retenue par l'Anses.

3.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR chronique

3.3.1. Effets non cancérogènes

▪ **OMS, 2021 : 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

La VG repose sur une revue de la littérature récente. Elle est définie comme correspondante au niveau d'exposition le plus faible pour lequel il existe des preuves des effets nocifs pour la santé.

Les effets relatifs à l'exposition chronique au dioxyde d'azote identifiés par l'OMS sont la mortalité non accidentelle et la mortalité pour cause respiratoire. À noter toutefois que l'OMS suggère des objectifs intermédiaires pour atteindre la valeur guide de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à partir de la valeur guide précédente de 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ présentée dans son rapport de référence en 2005 relatif aux valeurs guide de la qualité de l'air extérieur :

Recommandation	NO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Interim target 1	40
Interim target 2	30
Interim target 3	20
AQG level	10

▪ **Anses, 2013 : 20 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

La VGAI long-terme de l'OMS est associée à une augmentation de 20% du risque de développer une pathologie respiratoire. Elle ne protège donc pas de tout effet sanitaire, notamment pour les sujets sensibles comme les enfants asthmatiques. L'Anses n'a donc pas retenue la VGAI de l'OMS et a élaboré sa propre VGAI. Cette valeur guide de la qualité de l'air intérieur établie par l'Anses est fondée exclusivement sur des critères sanitaires et selon la méthodologie d'une VTR. Elle est donc assimilée à une VTR. Huit études clés ont ainsi été retenues car jugées de bonne qualité, bien détaillées et permettant de décrire une relation dose-effet, quelle que soit la conclusion (association ou pas d'association). Au final, la VGAI long terme proposée est élaborée à partir d'études prenant en compte des populations sensibles, conformément à la méthode d'élaboration des VGAI préconisée par l'Agence. Ainsi, aucun facteur d'incertitude lié à la variabilité interindividuelle n'a été appliqué. Les différences méthodologiques et les limites inhérentes à toute étude épidémiologique environnementale ont conduit à analyser conjointement ces 8 publications et à proposer, sur la base d'un faisceau d'arguments, une VGAI long terme pour le dioxyde d'azote de 20 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

3.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été recueilli de VTR pour cette voie d'exposition et ce type d'effets.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

Non pertinent

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Dioxyde d'azote								
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	200 µg.m ⁻³	1 h	H	Diminution du VEMS	LOAEL= 0,36 - 0,56 mg.m ⁻³	50% (marge de sécurité)	OMS, 2005 - VG
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	10 µg.m ⁻³	-	H	Mortalité	-	-	OMS, 2021 - VG
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestif	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Oxyde d'azote : VME = 30 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Dioxyde d'azote : VLCT = 6 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ANSES, Proposition de valeurs guides de qualité de l'air intérieur. Le dioxyde d'azote. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Février 2013, 150p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), Oxydes d'azote (NO_x), DRC-11-117259-10320A version n°2 septembre 2011, 58 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1977, Environmental Health Criteria 4 Oxides of nitrogen, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc004.htm> (consulté le 15/01/09).

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=209 (consulté en mars 2011).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2006, Air Quality Guidelines. Global update 2021.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2010, Guidelines for indoor air quality, 484p.

Phénol (N° CAS 108-95-2) - REV 11/2014

I. Généralités

I.1. Identification

Dans les conditions normales de température et de pression, le phénol est un solide qui se présente sous la forme d'une masse cristalline ou d'aiguille incolore, hygroscopique et d'odeur caractéristique à la fois âcre et doucâtre. A 25°C le phénol est modérément soluble dans l'eau ; il l'est en toute proportion à partir de 65°C (INRS, 2010).

I.2. Utilisation

Le phénol est principalement utilisé en synthèse organique. Il constitue la matière première pour la production de bisphénol A utilisé dans la fabrication des résines phénoliques, de caprolactame utilisé dans la fabrication du nylon, d'alkylphénols, d'acide salicylique, de diphenyl-éthers de chlorophénols, et autres substances chimiques, telles que l'acide adipique, la phénolphtaléine, l'acide picrique. Il est également utilisé dans une moindre mesure en tant que composant dans les cosmétiques et des médicaments. Depuis 2006, le phénol ne peut plus être utilisé comme substance active biocide (Ineris, 2005 ; INRS, 2010).

I.3. Sources d'exposition

La présence de phénol dans l'environnement provient des eaux résiduaires et des flux d'air rejetés lors de la production, de la transformation ou de l'utilisation du phénol. Les échappements des moteurs thermiques, la dégradation photochimique du benzène, la décomposition de déchets organiques divers, le métabolisme humain et animal sont également responsables de la présence de phénol dans l'environnement. Il en est de même pour les usines de cokéfaction et de carbonisation à basse température, de la combustion du bois et du tabac (Ineris, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Au dessus de 68,4°C, le phénol est complètement miscible à l'eau. D'après les différentes valeurs de Koc retrouvées dans la littérature, le phénol serait moyennement mobile dans les sols.

La biodégradabilité du phénol a été démontrée dans un certain nombre d'expériences, sous les conditions les plus variées. D'après les informations reportées par l'Ineris, les niveaux de dégradation se situent entre 60 et 70 % (après 4 jours) et 85 % (après 14 jours). Avec ces résultats, le phénol peut être classé comme facilement biodégradable.

Dans l'atmosphère, le phénol réagit avec les radicaux hydroxyles formés photochimiquement. Une demi-vie de 14 heures pour la dégradation photochimique dans l'atmosphère est mentionnée sur la base d'une concentration atmosphérique en radicaux OH égale à 5×10^5 molécules/cm³. En plus de la dégradation photochimique due aux radicaux hydroxyles, la dégradation par les radicaux NO₃ peut aussi jouer un rôle important dans l'atmosphère. Une demi-vie approximativement égale à 44 minutes peut être calculée pour le phénol.

Le phénol a un faible potentiel de bioaccumulation dans le poisson (BCF), et par voie de conséquence dans les organismes aquatiques (Ineris, 2005)

Peu d'information n'est disponible sur les niveaux de phénol présents dans l'air et les sols en France. Dans l'eau souterraine et superficielle, les concentrations en phénol sont susceptibles de rester inférieures à 1 et 5 µg/L respectivement (Ineris, 2005).

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 3.9 mg.m⁻³ à 25°C et 1 atmosphère (INRS, 2010)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le phénol est rapidement absorbé par toutes les voies d'exposition.

L'absorption est estimée de 70 à 80 % en 6 heures pour une exposition à des vapeurs de phénol à des concentrations comprises entre 6 et 20 mg/m³ (1,6 et 5,2 ppm).

Le phénol est ensuite rapidement distribué dans tous les tissus. Les organes cibles sont le cerveau et les reins. Le foie, les poumons et la muqueuse gastro-intestinale sont les principaux sites de métabolisation du phénol. Ceux-ci dépendent de la voie d'exposition. Le phénol est essentiellement éliminé par voie urinaire

2.2. Toxicité aiguë

En exposition aiguë, le phénol est toxique par voies orale et cutanée, irritant pour le tractus respiratoire et corrosif pour la peau.

Par voie cutanée, Les effets locaux rapportés sont des érythèmes ou des dépigmentations cutanées et, dans les cas les plus sévères, des corrosions pouvant même atteindre le stade de nécrose. L'utilisation de solutions de 5 à 10 % de phénol comme antiseptique pour les vêtements a induit de nombreuses nécroses nécessitant parfois l'amputation de doigts ou d'orteils.

Lors de l'exposition par voie cutanée, une intoxication systémique a été observée. Il s'agit d'un choc cardiovasculaire pouvant entraîner la mort et acidose métabolique sévère. Des arythmies cardiaques (supra-ventriculaires et ventriculaires) sont rapportées chez 10 des 42 patients dans les 10 minutes qui suivent une application cutanée d'un traitement cosmétique de la face contenant 5 % de phénol. Des hyperventilations, des atteintes rénales, des méthémoglobinémies sont également rapportées dans plusieurs cas d'exposition cutanée.

Un cas d'intoxication par ingestion d'eau de boisson contaminée par du phénol est survenu dans le Wisconsin en 1974. Les expositions ont été estimées entre 10 et 240 mg de phénol par personne. Chez les personnes exposées, une augmentation statistiquement significative des diarrhées, des inflammations et des brûlures buccales est observée, ainsi que la présence d'urines colorées en noir. Ces anomalies ne sont pas retrouvées lors d'un examen pratiqué 6 mois après l'exposition (Ineris, 2005, INRS, 2010)

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Une exposition prolongée au phénol induit des effets d'intensité variable selon l'espèce, en particulier sur le système nerveux central, le cœur, le foie et les reins. (INRS, 2010).

2.3.2. Effets cancérogènes

Le phénol n'est pas cancérogène dans les tests pratiqués par voie orale ou cutané ; sur la peau, il agit comme promoteur après une exposition à des substances cancérogènes (INRS, 2010)

Le phénol a été examiné par l'Union Européenne mais n'est pas classé cancérogène (JOCE, 2008). Il est classé dans le groupe 3 par le CIRC (l'agent ne peut être classé cancérogène pour l'homme) et en D par l'EPA (substance non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme).

2.3.3. Effets génotoxiques

Le phénol est mutagène in vitro pour les cellules des mammifères ; in vivo, il augmente légèrement le taux de micronoyaux dans les érythrocytes, à des doses toxiques uniquement (INRS, 2010).

Le phénol est classé mutagène catégorie 2 (Substance pour laquelle il existe une forte présomption que l'exposition à l'homme puisse produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence.) par l'Union Européenne (JOCE, 2008).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

Le phénol n'agit pas sur la fertilité des rats. Administré pendant la gestation, il est foetotoxique à des doses toxiques pour les mères (INRS, 2010).

Il n'existe pas à ce jour de données relatives aux effets d'une exposition au phénol seul sur les fonctions de reproduction et le développement foetal chez l'homme (Ineris, 2005) (JOCE, 2008).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **OEHHA, 2008 : 5 800 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 1 heure**

Dans l'étude de Piotrowski (Piotrowski, 1971) huit volontaires ont été exposés par voie respiratoire ou par voie cutanée (utilisation d'un respirateur de protection) à des concentrations de phénol allant jusqu'à 6,5 ppm (13.6 mg/m^3) pendant 8 heures. Les excrétions urinaires ont ensuite été mesurées. Les concentrations de phénol à laquelle les volontaires ont été exposées par masque étaient comprises entre 1.6 et 5.2 ppm. Le but de cette étude était de déterminer si l'excrétion urinaire du phénol pouvait servir de biomarqueur adéquate pour une exposition cutanée et par inhalation. Aucun effet indésirable sur la santé des volontaires n'a été mentionné, par conséquent, un NOAEL de 5,2 ppm peut être déterminée à partir de cette étude pour la voie respiratoire. En parallèle, un seuil d'irritation suite à une exposition à 182.4 mg/m^3 (47 ppm) en phénol est reporté par Ruth (1986).

Une REL de 5.8 mg/m^3 est déduite de ce NOAEL après ajustement temporelle (passage d'une exposition de 8 heures à une exposition de 1 heure) et après application d'un facteur d'incertitude de 10 (variabilité intra-espèce). Cette VTR est associée à une **irritation des yeux, du nez et de la gorge**.

3.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.3. VTR chronique

3.3.1. Effets non cancérigènes

- **OEHHA, 2008 : 200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir de deux études différentes (Sandage, 1961; Dalin and Kristofferson, 1974) faisant intervenir des souris, des rats Sprague Dawley et des singes rhesus. L'étude de Sandage est retenue par l'OEHHA car s'appuyant sur 3 types d'animaux et sur une durée d'exposition relativement longue (90 jours). Dans le cadre de cette étude, un NOAEL de 5 ppm est déterminé pour des effets systémiques et pour les 3 types d'animaux. Dalin and Kristofferson ont quant à eux utilisé des rats à partir desquels ils ont estimé un LOAEL à 26 ppm pour une exposition de plusieurs jours pour des effets sur le système nerveux et sur le foie.

Finalement, la VTR est déduite du LOAEL de 26 ppm et du NOAEL de 5 ppm (19.5 mg/m^3) après application d'un facteur d'incertitude de 100 (3 pour l'utilisation d'un NOAEL sub-chronique, 3 pour la variabilité inter espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce). Les effets critiques associés à cette VTR sont des **effets sur le foie et sur le système nerveux**.

- **RIVM, 2001 : 20 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (provisoire)**

Une NOAEC de 20 mg/m^3 est estimé pour divers animaux de laboratoire après une exposition par inhalation semi-chronique. Un facteur d'incertitude de 1000 est appliqué (100 pour l'extrapolation intra spécifique et inter spécifique, 10 pour l'extrapolation d'une étude semi-chronique à l'exposition chronique) pour l'obtention d'un TCA de 20 ug/m^3 . Cette valeur est déterminée pour des **effets multiples** peu détaillés.

Dans la mesure où la NOAEC est basé, sur une base de données très pauvre, le TCA est provisoire.

3.3.2. Effets cancérigènes

Aucune VTR n'est recensée pour les effets cancérigènes dans la mesure où le phénol n'est pas considéré comme une substance induisant des effets cancérigènes.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2008 : 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$**

Cette valeur est dérivée d'une étude (York, 1997) qui a consisté au gavage de rats Sprague-Dawley en gestation par de l'eau contenant des doses de phénol (25 / groupe de dose). Les doses d'exposition de 0, 20, 40 ou 120 mg de phénol / kg (doses quotidiennes totales de 0, 60, 120 et 360 mg / kg) ont été administrées trois fois par jour. Les effets observés étaient les signes cliniques, le poids corporel et la consommation alimentaire. Des autopsies des fœtus ont été réalisées sur des fœtus au 20^{ème} jour de gestation. L'utérus a été examiné pour la grossesse, le nombre et la répartition des implantations des fœtus, le taux de survie des fœtus, et des résorptions (mort du fœtus) précoces et tardives. La moitié des fœtus ont été examinés pour des altérations des tissus mous et les fœtus restants ont été examinés pour des modifications du squelette.

Un LOAEL de 360 mg/kg/jour a été déterminé pour une diminution du poids corporel des fœtus et une ossification retardée. Un NOAEL de 120 mg / kg / jour a été estimé pour ce même type d'effet. Un second LOAEL de 120 mg / kg / jour associée à un gain de poids corporel maternel diminué a été estimée. A partir de ce LOAEL, un NOAEL de 60 mg / kg / jour a été déterminé.

La MRL a été estimée après traitement des informations de York par le biais d'une BMD via le modèle « EPA Benchmark Dose Software » (BMDS version 2.0). La BMDL obtenue est de 125 mg/kg/j pour un **effet sur le poids de la mère au cours de la gestation** (gain de poids diminué par rapport à une situation normale) à partir d'une BMD de 152 mg/kg/j. La MRL de 1 mg/kg/j est obtenue après application d'un facteur d'incertitude de 100 à la BMDL (10 pour l'extrapolation inter espèce et 10 pour la variabilité intra espèce).

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

▪ EPA, 2002 : 300 µg.kg⁻¹.j⁻¹

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale non publiée chez le rat (Argus Research Laboratories, 1997). Des femelles gestantes ont été exposées au phénol par gavage entre le 6^{ème} et le 15^{ème} jour de gestation, à des doses de 0, 60, 120 ou 360 mg phénol/kg/j (réparties en 3 gavages/j). Un NOAEL de 60 mg/kg/j a été retenu pour les effets sur les femelles, basé sur une **légère diminution pondérale** à 120 mg/kg/j, et un NOAEL de 120 mg/kg/j a été établi pour les **effets sur les fœtus**, basé sur une diminution du poids corporel et une ossification retardée à 360 mg/kg/j. A partir du NOAEL maternel, une dose repère ("benchmark dose") de 93 mg/kg/j a été calculée à l'aide d'un modèle polynomial. La RfD est basée sur cette dose repère qui, à la différence du NOAEL, n'est pas rapportée à une dose expérimentale. Un facteur de 300 est appliqué (10 pour l'extrapolation des données animales vers l'homme, 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et 3 pour l'incertitude sur la pertinence des effets biologiques observés).

▪ Santé Canada, 1997 : 120 µg.kg⁻¹.j⁻¹

Cette valeur est issue de l'étude de Berman (Berman et al, 1995) au cours de laquelle des examens histopathologiques du foie, des reins, de la rate, du thymus et des glandes surrénales ont été effectués sur de jeunes rats exposés à partir de leur 70^{ème} jour (huit rats par groupe de dose). Des changements histopathologiques dans le rein ont été observés à la dose la plus élevée administrée par gavage d'eau à laquelle les animaux ont survécu. A partir du LOAEL de 40 mg/kg/j, un NOAEL de 12 mg/kg/j a été estimé. A noter qu'à exposition équivalente, Santé Canada indique que des effets immunologiques et des effets neurologiques ont été observés. Une dose tolérable a été estimée à partir du NOAEL de 12 mg/kg/j en considérant un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité intra espèce et 10 pour la variabilité inter espèce). Cette VTR est proposée pour des **effets sur le rein**.

▪ RIVM, 2001 : 40 µg.kg⁻¹.j⁻¹

Le plus faible LOAEL par voie orale rapporté est de 53 mg/kg/jour pour les **effets sur le développement** chez le rat, avec un NOAEL de 40 mg/kg/jour. Pour l'estimation d'une dose journalière tolérable un facteur d'incertitude de 100 doit être utilisé (variabilité intra et inter espèce). En outre, un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 est appliqué pour la durée limitée de l'exposition (ce facteur est indiqué comme étant suffisant car le phénol est rapidement éliminé), et un autre facteur d'incertitude de 3 est appliqué pour corriger la base de données limitée. Ainsi une DJA de 40 mg / kg pc / jour est dérivée.

4.3.2. Effets cancérogènes

Aucune VTR n'est recensée pour les effets cancérigènes dans la mesure où le phénol n'est pas considéré comme une substance induisant des effets cancérigènes.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-air-interieur-vgai>

Phénol								
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note d'information de la DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	5 800 $\mu\text{g.m}^{-3}$	1h	H	irritation des yeux, du nez et de la gorge	NOAEL = 5.2 ppm	100	OEHHA, 2008
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	200 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	A	Effets sur foie et le système nerveux	LOAEL = 26 ppm	100	OEHHA, 2008
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	1000 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	1-14 j	A	Effet sur le poids de la mère au cours de la gestation	LOAEL = 120 - 360 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	100	ATSDR, 2008
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	300 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	A	Effet sur les fœtus	BMD = 93 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	300	EPA, 1993
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 7.8 mg.m⁻³ (2 ppm)

Valeur moyenne d'exposition destinée à protéger les travailleurs à terme, mesurée ou estimée sur la durée d'un poste de travail de 8 heures. La VME peut être dépassée par la VLCT si elle existe (INRS, 2012)

VLCT(VLE) = 15.6 mg.m⁻³ (4 ppm)

Valeur limite court terme destinée à protéger des effets des pics d'exposition. Cette valeur se rapporte à une durée d'exposition de 15 minutes (INRS, 2012)

7. Bibliographie

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2008, Toxicological Profile for phenol, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=148&tid=27> (consulté en novembre 2014)

EPA (Environmental Protection Agency), 2002, Phenol (CASRN 108-95-2), <http://www.epa.gov/iris/subst/0088.htm#refinhal> (consulté en novembre 2014)

Santé Canada, 1999, Priority Substances List Assessment Report for Phenol, <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/phenol/index-eng.php> (consulté en novembre 2014).

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2014, Portail substances chimiques, <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/1481> (consulté en novembre 2014)

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2011, Fiche toxicologique N°15, Phenol, <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%2015>, 8 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2012, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, <http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=ED%20984>, ED 984, 32 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire). Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration. N. Bonvallot, F. Dor, 2002, 84p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels (chRELs) as of June 2014, <http://oehha.ca.gov/air/allrels.html> (consulté en novembre 2014)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en novembre 2014)

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, p 128.

Classement CLP (Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures), JOCE 2008, tableau 3.1 de l'annexe VI de CLP, 6e ATP (2014)

Plomb (N° CAS 7439-92-1) – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le plomb est un métal gris argenté-bleuâtre, malléable, retrouvé sous la dénomination de « métaux lourds ». Il se présente sous forme d'un solide, présent à l'état naturel dans la croûte terrestre, mais rarement sous la forme métallique. Il est présent dans divers minéraux à l'état oxydé, dont les principaux sont la galène (PbS), la cérusite (PbCO₃) et l'anglésite (PbSO₄). Les autres principaux composés du plomb sont l'acétate, l'oxyde, le dioxyde, le tétraoxyde. Ces composés se présentent sous forme cristallisée. Ils existent à l'état naturel sauf l'acétate et le tétraoxyde de plomb.

I.2. Utilisation

Le plomb est majoritairement utilisé dans la fabrication des batteries électriques de démarrage des automobiles (65 à 70 % des utilisations en occident), dans les radiateurs d'automobiles, les alliages, l'enrobage des câbles, la protection contre les rayonnements, la soudure, la céramique et les supraconducteurs (Ineris, 2003).

I.3. Sources d'exposition

La principale source d'émissions aériennes est liée aux activités industrielles de première et deuxième fusion du plomb. Les rejets des véhicules à moteur, autrefois parmi les sources les plus importantes, sont maintenant en nette diminution suite à la disparition de l'essence plombée.

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'environnement, le plomb n'est pas à l'état élémentaire, mais oxydé (degré d'oxydation : + II), sous forme de sulfure, de carbonate ou de sulfate de plomb.

Dans l'air, le plomb et ses composés ne sont pas volatils. Ils se trouvent à l'état particulaire (moins de 1 µm).

Dans l'eau, la plupart des composés inorganiques du plomb (sulfure, carbonate et sulfate de plomb) sont peu solubles. Le plomb a tendance à sédimenter et à s'adsorber sur la matière organique. Les composés halogénés ou les acétates de plomb sont plus solubles.

Dans les sols, le plomb est peu mobile. Il s'accumule facilement dans les horizons superficiels riches en matière organique.

Dans les végétaux le plomb du sol s'accumule dans les racines sans être transféré dans les parties aériennes des plantes. La pénétration des dépôts foliaires est controversée. Pour certains, les dépôts foliaires pourraient être éliminés en grande partie par lavage, pour d'autres ce serait une voie importante de contamination de la chaîne alimentaire (Ineris, 2003 ; OMS, 2000).

Concentrations environnementales en plomb			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone urbaine : 0,15-0,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Villes européennes	OMS, 2000
	zone non urbaine : 0,15 $\mu\text{g.m}^{-3}$		
	zone suburbaine < 0,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	IPCS, 1989
	zone urbaine dense : 2-4 $\mu\text{g.m}^{-3}$		
	0,0058 ng.m^{-3}	Mesuré en 1996 pour l'ensemble des sources mobiles et fixes	ATSDR, 2005 (EPA, 2001)
	0,02 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Moyenne annuelle sur 21 villes françaises de 2001 à 2003	MEDD, 2004
Eau	1-60 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (20 $\mu\text{g.L}^{-1}$ au robinet des pays européens)	Eau potable et eau souterraine	OMS, 2000
	1-60 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Eaux souterraines	IPCS, 1977
	1-10 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Eaux de surface (lacs et rivières)	IPCS, 1989
	5-30 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Eaux de surface et eaux souterraines aux Etats-Unis	ATSDR, 2005
Sol	5-25 mg.kg^{-1}	Sols	IPCS, 1977
	13 mg.kg^{-1}	Croûte terrestre	IPCS, 1989
	10-30 mg.kg^{-1}	Croûte terrestre (galène)	ATSDR, 2005
	< 2,2-3088 mg.kg^{-1} (médiane = 34,1 mg.kg^{-1})	815 échantillons de sols français notoirement non contaminés	D. Baize (INRA), 2000

1.5. Facteurs de conversion

Aucun facteur de conversion de disponible.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Les 2 principales voies d'exposition sont l'inhalation et l'ingestion. La population générale est essentiellement exposée par voie digestive alors que les expositions professionnelles sont essentiellement respiratoires.

30 à 50 % du plomb inhalé est retenu dans le système respiratoire, à différentes hauteur du tractus, en fonction de la taille des particules. Le plomb est principalement distribué dans 3 compartiments : le sang (lié à 95 % aux érythrocytes), les tissus mous et les os et les dents (95 % de la localisation chez les adultes et 70 % de la localisation chez les enfants). La demi-vie du plomb dans le sang est de 20 à 40 jours et de quelques années dans les os. La charge osseuse augmente avec l'âge (OMS, 2000).

Le plomb non absorbé est éliminé dans les fèces et 50 à 60 % du plomb absorbé est éliminé par voie rénale et biliaire (OMS, 2000). Le plomb est également excrété dans le lait, de part sa similitude avec le calcium (INRS, 1998).

Les sources d'exposition au plomb sont les suivantes :

- Alimentation en produits animaux et végétaux et en eau, en particulier si le réseau de distribution comporte des canalisations en plomb.
- Apports alimentaires en plomb pour un adulte : 50-110 $\mu\text{g.j}^{-1}$ (Ineris, 2003) et < 100 $\mu\text{g.j}^{-1}$ (OMS, 2000).
- Inhalation de poussières émises essentiellement par les sources anthropiques.
- Inhalation ou ingestion (essentiellement les enfants) de peintures anciennes pouvant contenir de 5 à 40 % de plomb (OMS, 2000).

Les enfants de moins de 6 ans représentent une population particulièrement sensible aux effets du plomb pour les raisons suivantes :

- Comportements à risques (temps passé en extérieur plus important que les adultes, hygiène précaire, portage main-bouche...),

- Apports alimentaires plus importants que les adultes relativement à leur poids,
- Absorption gastro-intestinale plus importante (10 % chez les adultes, 50 % chez les enfants),
- Carences nutritionnelles en fer et en vitamine D plus fréquentes, favorisant l'absorption du plomb par le tractus gastro-intestinal,
- Effets hématologiques et neurologiques apparaissant pour des seuils plus faibles que les adultes du fait de l'immaturation de la barrière entre le compartiment sanguin et cérébral chez les enfants.

L'absorption cutanée est généralement faible (INRS, 1998).

2.2. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est peu renseignée. Les doses létales sont de l'ordre de 2000 mg.kg⁻¹. Les signes précurseurs sont faiblesse, perturbation du sommeil et constipation. Il apparaît une néphrotoxicité réversible (INRS, 1998).

Les troubles digestifs (douleurs abdominales, vomissements) sont également les signes d'une intoxication aiguë chez l'enfant pour un LOAEL de 600 à 1000 µg.L⁻¹ d'après l'EPA (Ineris, 2003).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

En dehors du milieu professionnel, il est difficile de dissocier les effets liés à la voie respiratoire et ceux liés à la voie orale. Les effets mentionnés ci-dessous sont donc valables pour les 2 voies d'exposition.

Effets sur le système nerveux central : Chez l'adulte comme chez l'enfant il est observé des troubles neurologiques (troubles du sommeil, irritabilité, anxiété, perte de mémoire, confusion, sensation de fatigue. Certains auteurs suggèrent l'absence de seuil de plombémie pour ces effets. Les personnes âgées (effets sur la mémoire, l'orientation spatiale, la concentration et la dextérité) et les enfants (impact sur le développement des fonctions cognitives) sont particulièrement sensibles (Ineris, 2003).

Effets sur le système nerveux périphérique : se traduisant essentiellement par une faiblesse musculaire (Ineris, 2003).

Effets hématologiques : Anémie liée à l'inhibition de la synthèse de l'hème et à la réduction de la vie des érythrocytes (Ineris, 2003).

D'autres effets, rénaux (altération de la filtration glomérulaire), cardiovasculaires (hypertension artérielle) et immunitaires sont évoqués par plusieurs études portant sur de fortes expositions, mais elles restent controversés (Ineris, 2003).

2.3.2. Effets cancérigènes

Des études en milieu professionnel montrent une augmentation significative des cancers bronchiques et rénaux (Ineris, 2003).

Classements cancérigène du plomb et ses composés		
Composé	Classement	Organisme
plomb	2B	CIRC (1987)
	B2	EPA (2002)
dérivés inorganiques du plomb	B2	EPA (2002)
	2A	CIRC (2006)
dérivés organiques du plomb	3	CIRC (2006)
arseniate de plomb	I	Union européenne (JOCE, 1998) ¹
	IA	Union européenne (JOCE, 2008) ²
chromate de plomb	I	CIRC (1987)
	2	JOCE (2008)
sulfochromate de plomb, sulfochromate molybdate de plomb	2	JOCE (2008)
acétate de plomb	3	Union européenne (JOCE, 1998) ¹
	2	Union européenne (JOCE, 1998) ²

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le plomb et ses composés comme mutagène (JOCE, 1998 ; JOCE 2004 ; JOCE 2008a ; JOCE, 2008b).

Le potentiel génotoxique du plomb a été étudié chez les travailleurs du plomb et en population générale ainsi que sur des études in vitro sur des cellules de mammifères. Bien que les résultats ne soient pas toujours consistants, ils suggèrent que le plomb est clastogène (induction d'aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs dans les cellules sanguines) (ATSDR, 2007).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le plomb et ses composés comme reprotoxique de catégorie 1 et de catégorie 3 (JOCE, 1998 ; JOCE, 2004 ; JOCE 2008) et comme toxique pour la reproduction de catégorie 1A et 2 (JOCE, 2008).

De nombreuses études ont étudié l'association entre l'exposition au plomb et les paramètres de la reproduction. Les résultats suggèrent que l'exposition professionnelle et environnementale entraîne des avortements, des naissances prématurées, des altérations des spermatozoïdes et une diminution de la fertilité masculine. Aucune étude n'a mis en évidence qu'une exposition à de faibles niveaux de plomb cause des malformations congénitales (ATSDR, 2007).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

■ OMS, 2000 : 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

L'OMS (2000) propose une valeur guide établie à partir de la plombémie. Les effets critiques pris en considération pour établir cette valeur guide sont **l'augmentation des protoporphyrines érythrocytaires libres chez l'adulte et un déficit cognitif, des troubles auditifs et la perturbation du métabolisme de la vitamine D chez l'enfant**. Les éléments pris en compte par l'OMS pour l'établissement de la VTR sont les suivants :

- une contamination anthropique amenant à un bruit de fond plombémique de 10 à 30 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,
- des effets délétères pouvant survenir lorsque la plombémie dépasse 100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, en particulier chez les enfants,
- l'inhalation est la voie d'exposition prédominante chez l'adulte ; chez les jeunes enfants, l'inhalation est une voie de moindre importance par rapport à l'ingestion,
- 1 $\mu\text{g Pb}\cdot\text{m}^{-3}$ d'air entraîne directement un apport de 19 $\mu\text{g Pb}\cdot\text{L}^{-1}$ de sang chez l'enfant et 16 $\mu\text{g Pb}\cdot\text{L}^{-1}$ chez l'adulte. Mais pour prendre en compte le fait que l'exposition par voie aérienne contribue également à une augmentation de la plombémie par des voies indirectes (ingestion de particules aériennes, passage transcutané, transferts vers les sols...), les experts de l'OMS estiment qu'une concentration de 1 $\mu\text{g Pb}\cdot\text{m}^{-3}$ d'air entraîne une plombémie de 50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,

Les objectifs fixés par l'OMS visent à ce que la distribution de la plombémie soit telle que 98 % de la population présente une plombémie inférieure à 100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; pour cela, il faut que la plombémie de 50 % de la population soit en dessous de 54 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Sur cette base, la concentration annuelle de plomb dans l'air ne doit pas excéder 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Cette valeur est également retenue par l'Union Européenne et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Cette valeur est basée sur la contribution du plomb inhalé dans l'augmentation de la plombémie et sur la valeur de plombémie à ne pas dépasser, soit 55 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

- **Anses, 2012 : 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$**

L'ANSES propose pour une exposition chronique par inhalation au plomb inorganique la valeur de dose interne de plomb dans le sang (plombémie) de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Pour l'utilisation de cette valeur, il doit être tenu compte conjointement des apports par voie orale (cf ci-paragraphe « Valeurs toxicologiques de référence pour 2 voies d'exposition simultanées »).

- **Expertise Ineris, 2016 : 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Anses, 2012)**

3.4.2. Effets cancérogènes

- **OEHHA, 2011 : $1,2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

Cet ERU est calculé à partir des résultats d'une étude chronique de 2 ans chez le rat (Azar *et al.*, 1973), exposé par voie orale à des teneurs en plomb dans la nourriture (0, 10, 50, 100, 500, 1000 et 2000 ppm). Cette étude dose-effet est la plus appropriée et disponible à ce jour d'après l'OEHHA pour établir une valeur dose-réponse. Des **tumeurs du rein** sont observées pour les 3 doses d'exposition les plus fortes. Environ 50% du plomb inhalé et 10% du plomb ingéré est absorbé. En faisant les hypothèses que le pourcentage de plomb absorbé par inhalation est similaire pour les rats et les hommes, que le poids moyen d'un homme est de 70 kg, que la quantité d'air respiré par jour est de 20 m^3 et que la dose ingérée de 1 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de plomb est équivalent à 3500 $\text{g.m}^{-3}.\text{j}^{-1}$, le risque par inhalation est estimé à $1,2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$.

- **Expertise Ineris, 2016 : $1,2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (OEHHA, 2011)**

La seule VTR disponible pour les effets cancérogènes du plomb par Inhalation est l'ERU de l'OEHHA. La valeur de l'OEHHA pour des expositions par inhalation est obtenue par extrapolation voie à voie à partir de la valeur pour des expositions par voie orale. L'INERIS conseille de retenir cette valeur.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

- **OMS, 2008 : 25 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{semaine}^{-1}$**

L'OMS a défini une dose hebdomadaire tolérable de 25 $\mu\text{g/kg}$ de poids corporel/semaine (soit 3,6 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). Cette VTR s'appuie sur les résultats d'études chez l'enfant qui montrent qu'un apport quotidien de 3 à 4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ n'entraîne pas d'augmentation de la plombémie alors qu'un apport de 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ entraîne une **augmentation de la plombémie** (JEFCA, 1993). **En 2011, une nouvelle analyse de l'OMS ne retient plus la valeur de 25 $\mu\text{g/kg}$.**

- **RIVM, 2001 : 25 $\mu\text{g/kg}$ de poids corporel/semaine**

Le RIVM a repris la VTR de l'OMS exprimée pour une exposition journalière soit 3,6 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (25 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{semaine}^{-1}$ /7 jours) pour une **augmentation de la plombémie** chez l'enfant. **En 2011, une nouvelle analyse de l'OMS ne retient plus la valeur de 25 $\mu\text{g/kg}$.**

- **Expertise Ineris, 2016 : 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Anses, 2013)**

L'ANSES propose pour une exposition chronique par inhalation au plomb inorganique la valeur de dose interne de plomb dans le sang (plombémie) de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Pour l'utilisation de cette valeur, il doit être tenu compte

conjointement des apports par voie orale (cf ci-paragraphe « Valeurs toxicologiques de référence pour 2 voies d'exposition simultanées »).

4.3.2. Effets cancérogènes

▪ **OEHHA, 2011 : $8,5 \cdot 10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

Cet ERU est calculé à partir des résultats d'une étude chronique de 2 ans chez le rat (Azar *et al.*, 1973), exposé par voie orale à des teneurs en plomb dans la nourriture (0, 10, 50, 100, 500, 1000 et 2000 ppm). Cette étude dose-effet est la plus appropriée et disponible à ce jour d'après l'OEHHA pour établir une valeur dose-réponse. Des **tumeurs du rein** sont observées pour les 3 doses d'exposition les plus fortes.

▪ **Expertise Ineris, 2016 : $8,5 \text{ (}\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (OEHHA, 2011)**

La seule VTR disponible pour les effets cancérogènes du plomb par voie orale est l'ERUo de l'OEHHA. Elle est retenue par l'Ineris.

5. Valeurs toxicologiques de référence pour 2 voies d'exposition simultanées :

Une plombémie critique de 15 $\mu\text{g/L}$ a été déterminée par l'Anses en 2012 pour l'ensemble des voies d'exposition. Cette valeur est associée à une augmentation de 10% de la prévalence de la maladie rénale chronique. Elle peut être considérée comme protectrice vis-à-vis des effets sur le système nerveux central chez l'enfant. Le collectif d'expert de l'Anses a estimé qu'une plombémie établie avec comme effet critique les effets rénaux chez l'adulte protégerait la population entière, y compris les enfants, contre l'ensemble des effets néfastes du plomb identifiés à ce jour. **La néphrotoxicité est donc retenue comme effet critique** pour l'ensemble de la population quelque soit l'âge. Différentes méthodes d'interpolation permettent d'estimer les doses journalières d'exposition susceptibles de conduire à une concentration de 15 $\mu\text{g/L}$ dans le sang des populations. Ces doses dépendent des modes d'exposition des populations.

L'EFSA (EFSA, 2010) a calculé la concentration en plomb dans le sang d'un adulte en appliquant l'équation de Carlisle *et al.* (1992) selon la formule empirique suivante :

Plombémie ($\mu\text{g/L}$) = [exposition *via* la nourriture ($\mu\text{g/kg/jour}$) x poids x 0,4] + [concentration dans le sol et les poussières (mg/kg) x 0,025 x 0,18] + [concentration atmosphérique ($\mu\text{g/m}^3$) x 16,4]

Dans son rapport, l'Anses reprend les conclusions du rapport de l'EFSA, y compris au sujet de l'estimation des doses externes d'exposition et de la méthode proposée par l'EFSA.

6. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-air-interieur-vgai>

Plomb Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérogènes	$1,2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	-	A	Tumeurs rénales	-	-	Expertise Ineris 2016 (OEHA, 2011)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérogènes	$8,5 \cdot 10^{-3} (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	-	A	Tumeurs rénales	-	-	Expertise Ineris 2016 (OEHA, 2011)
Respiratoire + Digestive	Chronique – Effets non cancérogènes	$15 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	-	-	Effets rénaux	-	-	Anses, 2012 / EFSA, 2010

7. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 0,1 mg.m⁻³ pour le plomb et ses composés (INRS, 2008)

8. Bibliographie

Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), AVIS et rapport de l'Anses relatif «aux effets du plomb sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L», 146 pp. <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/CHIM2011sa0219Ra.pdf> (consulté en août 2013)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2007, Toxicological Profile for Lead, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp13.pdf> (consulté en mai 2011).

Denis Baise, INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), 2000, Teneurs totales en "métaux lourds" dans les sols français : Résultats généraux du programme ASPITET, Courrier de l'environnement n°39.

EFSA (European Safety Food Agency), EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), EFSA Journal 2010; 8(4):1570, 151 pp. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1570.htm> (consulté en août 2013)

EPA (Environmental Protection Agency), 2004, Lead and compound (inorganic) (CASRN 7439-92-1), <http://www.epa.gov/iris/subst/0277.htm> (consulté en août 2013)

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2007, Point sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR) – juin 2007, N°DRC-07-86177-08805B, 43 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2003, Plomb et ses dérivés, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris-DRC 01-25590-00DF257.doc, version N°2-1-2003, 90 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 1998, Fiche toxicologique N°59, Plomb et composés minéraux, 8 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1989, Environmental Health Criteria 85 Lead Environmental aspects, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc85.htm> (consulté le 06/01/09).

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1977, Environmental Health Criteria 3 Lead, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc003.htm> (consulté en août 2013).

JOCE, 1998, Commission directive 98/98/EC, 25ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2004, Commission directive 2004/73/EC, 29ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008a, Commission directive 2008/58/EC, 30ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008b, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

MEDD (Ministère de l'environnement et du Développement Durable), 2004, L'évolution de la qualité de l'air en France-le point au 1^{er} janvier 2004, Bilan 1997-2003, http://www.ecologie.gouv.fr/IMG/xls/Bilan_1997-2003_.xls (consulté le 06/01/09).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en août 2013)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air quality guidelines for Europe, second édition, 288 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2008, Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Vol 1
Recommandations, 668 p.

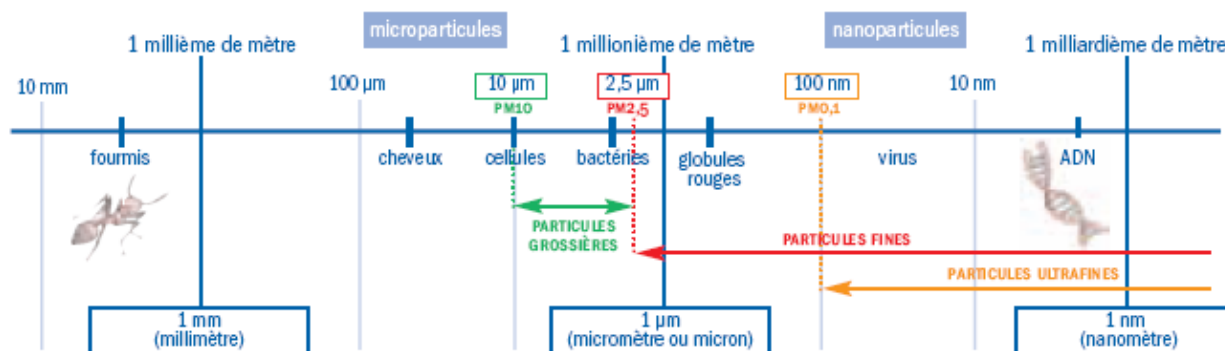
RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk
levels.

Poussières (N°CAS -) – REV 02/2023

I. Généralités

I.1. Identification

Les particules sont des aérosols, des cendres, des suies ou des particules minérales qui ne sont pas définies en fonction de leur composition chimique, mais en fonction de leur taille. Elles peuvent comprendre un large éventail d'espèces chimiques (sulfates, nitrates, ammonium, chlorure de sodium, carbone, matière minérale, métaux, eau...).



Taille et définition des particules (AIRPARIF, 2007)

Les microparticules (de la taille du micromètre = 1 million de fois plus petit qu'un mètre) sont mesurées dans l'air pour les PM_{10} et les $PM_{2,5}$:

- Les PM_{10} (particules de taille inférieure à 10 μm)
- Les $PM_{2,5}$ (particules de taille inférieure à 2,5 μm) = particules fines

Les nanoparticules (de la taille du nanomètre = 1 milliard de fois plus petit qu'un mètre) = particules ultra-fines. Elles sont liées aux émissions à partir des nouvelles technologies. Elles ne seront donc pas prises en compte dans cette étude.

I.2. Utilisation

Sans objet.

I.3. Sources d'exposition

Les particules proviennent de sources naturelles (sel de mer, éruption volcanique, feu de forêt, érosion éolienne des sols...) et anthropiques. Les PM_{10} proviennent des activités industrielles (36 % des émissions), du chauffage domestique (21 %) et de l'agriculture (29 %). Les $PM_{2,5}$ proviennent principalement de la combustion du bois de chauffage (34 % des émissions) et des véhicules diesel (14 %) (CITEPA, 2007). Les particules les plus grossières (> 2 μm) ont, en général, pour origine des processus mécaniques naturels. Les particules de 0,1 à 2 μm sont issues de la condensation de vapeurs sur des particules existantes. Les particules inférieures à 0,1 μm résultent de la condensation de vapeurs chaudes durant les processus de combustion à haute température (Santé Canada, 2000).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, les particules les plus grosses (> 2 μm) sédimentent par gravité en quelques heures à quelques jours. Elles contribuent peu aux concentrations mais fortement à la masse. Les particules de 0,1 à 2 μm peuvent séjourner dans l'atmosphère de plusieurs jours à plusieurs semaines. Elles sont éliminées de l'atmosphère par dépôt sec ou lessivage (élimine 80 à 90 % des particules de l'atmosphère). Les particules les plus fines (< 0,1 μm) ont des mouvements aléatoires et de coagulation dans lesquels elles entre en collision pour former de plus grosses particules. Elles séjournent donc peu dans l'atmosphère (Santé Canada, 2000).

Concentrations dans l'air en poussières				
Milieu		Concentration	Caractéristique des mesures	Source
PM ₁₀		23,1 µg.m ⁻³	moyenne de 60 villes françaises en 2003	MEDD, 2003
		zones urbaines nord-européenne = 20 µg.m ⁻³	parmi 28 sites européens, hiver 1993-1994	OMS, 2005
		zone éloignée : 4-11 µg.m ⁻³	Amérique du nord	Santé Canada, 2000
		station urbaine : 11-42 µg.m ⁻³	Canada, 1980 à 1990	
		station rurale : 11- 17 µg.m ⁻³		
PM _{2,5}		15,2 µg.m ⁻³	moyenne de 15 villes françaises en 2003	MEDD, 2003
		zone éloignée : 1-5 µg.m ⁻³	Amérique du nord	Santé Canada, 2000
		station urbaine : 6,9-20,2 µg.m ⁻³	Canada, 1980 à 1990	
		station rurale : 7- 10,5 µg.m ⁻³		

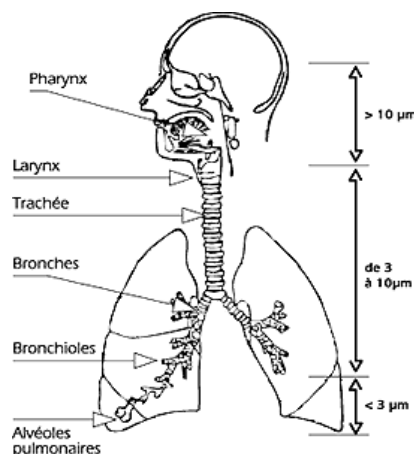
1.5. Facteurs de conversion

Sans objet

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Plus les particules sont petites plus elles pénètrent profondément dans l'appareil respiratoire.



Pénétration dans l'appareil respiratoire des particules en fonction de leur taille

L'élimination des particules arrêtées dans la partie supérieure du tractus respiratoire s'effectue mécaniquement (mouillage, essuyage, éternuement, déglutition du mucus ou expectoration). Elle peut prendre jusqu'à plusieurs jours. L'élimination des particules de la région trachéale s'effectue par transport muco-ciliaire vers le tractus gastro-intestinal en environ 24 heures, mais il est observé des rétentions plus longues. L'élimination des particules pulmonaires insolubles est rapide par phagocytose et transport muco-ciliaire.

2.2. Toxicité aiguë

Effets sur la mortalité : Démontrés dans des études longitudinales fondées sur l'analyse chronologique des associations entre les variations journalières des concentrations ambiantes et les variations quotidiennes des effets sur la santé (43 analyses dans 20 villes sur différents continents). La relation est linéaire ou curviligne selon les études

(1 pente forte aux faibles concentrations puis une pente plus faible aux fortes concentrations). L'augmentation du risque de mortalité que présentent les $PM_{2,5}$ est environ deux fois plus grande que celle pour les PM_{10} . Les adultes et les enfants souffrant de maladies respiratoires ont des risques accrus.

Hospitalisations et visites d'urgence : Il a été observé une association significative entre l'exposition aux PM_{10} ou aux $PM_{2,5}$ et l'hospitalisation pour troubles respiratoires ou cardiaques.

Diminution de la fonction pulmonaire, restriction d'activités se traduisant par de l'absentéisme (études de cohorte à court et long terme, transversale et chronologique).

Les effets sont observés de 24 heures à quelques jours après l'augmentation des concentrations ambiantes (Santé Canada, 2000).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Augmentation de la mortalité, des symptômes de maladies respiratoires, diminution de la fonction et de la capacité pulmonaire chez les enfants et augmentation des cas de bronchite chronique et d'asthme chez certains adultes (Santé Canada, 2000).

Dans l'Union Européenne, l'exposition aux $PM_{2,5}$ produites par les activités humaines réduit en moyenne l'espérance de vie de 8,6 mois (OMS, 2006).

2.3.2. Effets cancérigènes

Il n'existe pas de concentration en poussières en dessous de laquelle il n'ait pas été constaté une augmentation de la mortalité. Il a été constaté une augmentation des cancers pulmonaires dans des études transversales en association avec une exposition aux PM_{10} et aux $PM_{2,5}$.

Classement cancérigène des poussières	
Classement	Organisme
-	-

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère mutagène des poussières.

Aucune étude n'a été retrouvée dans la littérature portant sur la génotoxicité des poussières.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique des poussières.

Aucune étude n'a été retrouvée dans la littérature portant sur la reprototoxicité des poussières.

3. Valeurs toxicologique de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Aucune VTR associée à cette voie et cette durée d'exposition n'est disponible dans la littérature, toutefois, une valeur guide aiguë est proposée par l'OMS :

- **OMS, 2021 : $PM_{2,5}$ = 15 $\mu g.m^{-3}$ et PM_{10} = 45 $\mu g.m^{-3}$ (moyenne sur 24h)**

Ces valeurs guides sont associées à des effets sur la mortalité et des décès pour différentes causes.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

- **OMS, 2005 : $PM_{2,5} = 5 \mu g.m^{-3}$ et $PM_{10} = 15 \mu g.m^{-3}$ (moyenne annuelle) - VG**

La valeur guide annuelle moyenne de $10 \mu g.m^{-3}$ pour les $PM_{2,5}$ a été choisie à partir de l'extrémité inférieure de la plage sur laquelle des effets significatifs sur la survie ont été observés dans l'étude de l'American Cancer Society (ACS) (Pope C.A. *et al.*, 2002). L'adoption d'une valeur guide à ce niveau, accorde un poids important aux études d'exposition sur le long terme utilisant les données de l'ACS et de 6 villes (Krewski D. *et al.*, 2000, Jerret M. *et al.*, Dockery D.W. *et al.*, Pope C.A. *et al.*, 1995, 2000). Dans ces études, des associations robustes ont été signalées entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité. La moyenne historique en $PM_{2,5}$ était de $18 \mu g.m^{-3}$ ($11.0-29.6 \mu g.m^{-3}$) dans l'étude des six villes et $20 \mu g.m^{-3}$ ($9.0-33.5 \mu g.m^{-3}$) dans l'étude de l'ACS. Dans l'étude de l'ACS, l'incertitude statistique liée aux risques devient manifeste à des concentrations d'environ $13 \mu g.m^{-3}$. En dessous de cette valeur la limite de confiance s'élargit puisque les concentrations sont relativement éloignées de la moyenne. Dans l'étude de Dockery *et al.*, les risques à long terme sont semblables dans les villes aux concentrations les plus basses de $PM_{2,5}$ (11 et $12,5 \mu g.m^{-3}$). L'augmentation du risque est significative pour des concentrations en $PM_{2,5}$ de $14,9 \mu g.m^{-3}$ (effets probables de 11 à $15 \mu g.m^{-3}$). Par conséquent, une concentration annuelle de $10 \mu g.m^{-3}$ serait inférieure à la moyenne amenant aux effets indiqués dans la documentation disponible. Bien que les effets néfastes sur la santé ne peuvent pas être entièrement exclus même en dessous de ce niveau, la valeur guide de l'OMS constitue un niveau qui se révèle être réalisable dans les pays développés, tout en permettant de réduire de façon efficace les risques pour la santé.

- **Expertise ANSES, 2023 : $(1.28.10^{-2} \mu g.m^{-3})^{-1}$**

Depuis janvier 2023, l'ANSES propose une nouvelle VTR relative aux poussières fines ($PM_{2,5}$). Cette VTR associée à des effets sans seuil de dose est basée sur les risques relatifs liés à l'exposition aux poussières fines ambiantes, aussi utilisées dans les évaluations quantitatives de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique. Dans son rapport d'expertise, l'ANSES indique que cette VTR doit être utilisée en complément des autres VTR caractérisant les substances présentes dans ces poussières atmosphériques. L'ANSES précise aussi qu'il n'existe pas de consensus ou recommandation sur des niveaux acceptables de risque sanitaire lié à l'exposition aux particules de l'air ambiant, contrairement à certaines substances chimiques pour lesquelles un niveau de risque de cancer de 10^{-5} ou 10^{-6} est considéré.

Cette VTR est associée à des décès toutes causes non accidentelles, qui incluent toutes les pathologies entraînant un décès et pouvant être liées à l'exposition aux particules, représentent donc un événement intégrateur en termes de pathologies sous-jacentes.

L'excès de risque vie entière (ELR) retenu pour l'établissement d'une VTR est issu de l'utilisation de la fonction concentration-risque de Strak *et al.* (2021). Cet excès de risque vie entière est considéré comme valide sur la gamme de concentrations en $PM_{2,5}$ [$4,9 - 30 \mu g.m^{-3}$].

La VTR retenue pour les particules de l'air ambiant est l'ERU de décès toutes causes non accidentelles de $1,28.10^{-2} (\mu g.m^{-3})^{-1}$ et la fonction paramétrique associée $ELR = 2,19.10^{-5} \times [PM_{2,5}]^3 - 1,51.10^{-3} \times [PM_{2,5}]^2 + 3,61.10^{-2} \times [PM_{2,5}] - 8,83.10^{-2}$. Il s'agit de l'ERU le plus protecteur retenu par l'ANSES.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

Non pertinent

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Poussières Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë - PM _{2.5}	25 µg.m ⁻³	24h	H	Effets sur la mortalité	-	-	OMS, 2005
	Aiguë - PM ₁₀	50 µg.m ⁻³	24h	H	application d'un facteur 0,5 (valeur urbaine dans les pays développés) aux concentrations de PM _{2.5}	-	-	OMS, 2005
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes - PM _{2.5}	10 µg.m ⁻³	-	H	Baisse de l'espérance de vie	-	-	OMS, 2021
	Chronique – Effets non cancérogènes - PM ₁₀	20 µg.m ⁻³	-	H	Baisse de l'espérance de vie	-	-	OMS, 2021
	Chronique – Effets cancérogènes	1.28.10 ⁻² µg.m ⁻³ .l ⁻¹	-	H	Mortalité non accidentelle toute causes confondues	-	-	ANSES, 2023

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Poussières inhalables réputées sans effet spécifique : VME = 10 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Poussières alvéolaires réputées sans effet spécifique : VME = 5 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

AIRPARIF Actualité, 2007, n°30, 8 p.

ANSES, 2023, Valeurs toxicologiques de référence, Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective, Janvier 2023, Les particules de l'air ambiant extérieur (<https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2019SA0198Ra.pdf>)

CITEPA, 2007, <http://www.citepa.org/publications/Inventaires.htm> (consulté le 25/09/2007).

Santé Canada, 2000, Particules inhalables de 10 microns ou moins, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 88 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2006, Air Quality guidelines. Global Update 2005, <http://www.euro.who.int/Document/E90038.pdf> (consulté en juillet 2011).

Propionaldéhyde (N° CAS 123-38-6) – Rev 03/2015

I. Généralités

I.1. Identification

Le propionaldéhyde est un liquide incolore, d'odeur fruitée (proche de l'acétaldéhyde) et suffocante (EPA, 2008 ; HSDB, 2009).

I.2. Utilisation

Le propionaldéhyde est utilisé dans la fabrication d'acide propionique, de polyvinyls et autres plastiques. Il est utilisé dans la synthèse de caoutchoucs chimiques, de désinfectants et de préservatifs (EPA, 2008 ; HSDB, 2009).

I.3. Sources d'exposition

Le propionaldéhyde présent dans l'environnement est essentiellement émis par la combustion de bois, d'essence, de diesel et de polyéthylène. On retrouve également du propionaldéhyde dans la fumée de cigarettes et dans les émissions d'incinérateurs de déchets (EPA, 2008). Le propionaldéhyde peut être émis naturellement par certains arbres (HSDB, 2009).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'environnement, le propionaldéhyde est présent sous forme gazeuse (EPA, 2008).

Dans l'air, le propionaldéhyde est dégradé par réactions photochimiques en radicaux hydroxyls. Sa demi-vie est de 19,6 heures (EPA, 2008).

Dans l'eau, le propionaldéhyde est rapidement dégradé dans les eaux usées. Son potentiel de bioconcentration dans les organismes aquatiques est faible. Il est un des 18 composés organiques les plus fréquemment rencontrés dans l'eau potable des 10 villes américaines les plus surveillées (EPA, 2008). Le propionaldéhyde n'est pas décrit comme s'adsorbant dans les sédiments (HSDB, 2009).

Dans les sols, le propionaldéhyde est très mobile. Le principal phénomène de transformation est la volatilisation. Il est également décrit des phénomènes de dégradation en anaérobie (HSDB, 2009).

Dans les végétaux, il n'a pas été trouvé d'information sur le comportement et les concentrations du propionaldéhyde.

Concentrations environnementales en propionaldéhyde			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	-zone urbaine : 0,2 à 16 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-Mexico (publication en 2003)	EPA, 2008
	-zone de trafic : 33 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-Épisodes de pollution à Los Angeles	
Eau	-	-	-
Sols	-	-	-

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 2,38 mg.m^{-3} (EPA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Il n'a pas été recueilli d'information sur l'absorption du propionaldéhyde par voie orale. La principale voie d'absorption est la voie respiratoire. Le taux de rétention du propionaldéhyde sur l'ensemble du tractus respiratoire a été évalué, chez l'animal, à hauteur de 70 -80 %.

La distribution du propionaldéhyde n'a pas été étudiée. Du fait de ses propriétés à traverser les membranes cellulaires il doit pouvoir se distribuer dans bon nombre de liquides biologiques. Le propionaldéhyde est oxydé en acide propionique. L'élimination n'a pas non plus été étudiée (EPA, 2008).

2.2. Toxicité aiguë

Il a été retrouvé peu d'éléments sur les effets aigus du propionaldéhyde dans la littérature consultée.

Par voie respiratoire, HSDB (2009) rapporte une étude humaine où il aurait été observé des irritations oculaires et du tractus respiratoire supérieur, pour des concentrations de 14 à 16 mg.m⁻³. Le HSDB ne précise pas les autres caractéristiques de l'étude (nombre de sujets exposés, durée d'exposition associée à ces concentrations...).

Chez des rats exposés 6 heures par jour pendant 6 jours à des concentrations de 3094 mg.m⁻³ il a été constaté une modification des cellules hépatiques. Une autre expérience sur des souris a déterminé une baisse du taux respiratoire de 50 % pour une exposition de 2000 à 5000 mg.m⁻³ selon les individus et les espèces de souris (EPA, 2008).

D'autres effets comme l'augmentation de la pression artérielle, ont été montrés dans des études uniques, sur des animaux (EPA, 2008).

Par voie orale, il n'a pas été retrouvé d'étude, dans la littérature consultée, sur les effets associés à l'ingestion de propionaldéhyde.

Par voie cutanée, HSDB (2009) rapporte une étude humaine où l'exposition de 12 volontaires à des patchs de propionaldéhyde pendant 5 minutes aurait provoqué des érythèmes.

2.3. Toxicité chronique

Les effets recueillis dans la littérature consultée portent sur l'exposition par voie respiratoire. L'exposition par voie orale n'est pas documentée et ne semble pas appropriée pour le propionaldéhyde. Les études disponibles porteraient plutôt sur des expositions aiguës. Il n'a pas été identifié d'étude portant sur des expositions chroniques, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal.

2.3.1. Effets systémiques

On peut retenir les effets définis pour une exposition aiguë d'irritations oculaire et respiratoire (HSDB, 2009).

2.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé d'information dans la littérature consultée.

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le propionaldéhyde comme mutagène (JOCE 2009).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

Peu d'études portent sur les effets sur la reproduction et le développement de l'exposition au propionaldéhyde. L'EPA (2008) présente 2 études sur des rats qui montrent une baisse du poids fœtal pour l'une mais pas d'effet sur la descendance pour l'autre.

L'Union Européenne n'a pas classé le propionaldéhyde comme mutagène (JOCE 2009).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Aucune VTR aiguë associée à cette substance n'a été retrouvée dans la littérature consultée.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR sur 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 2008 : 8 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude d'Union Carbide (1993). L'étude portait sur des rats mâles et femelles exposés à des concentrations de 0, 357, 1,785, or 3,570 mg.m^{-3} (15 rats/groupe), 6 heures par jour, 7 jours par semaine, pendant 2 fois 2 semaines. Il a été observé des signes d'atrophie de l'épithélium olfactif pour les concentrations les plus élevées. Il n'a pas été observé d'effet sur la descendance des femelles. Il a été déterminé une $\text{BMCL}_{10 \text{ HEC}}$ de 8 mg.m^{-3} pour des modifications histologiques de 10 % sur l'épithélium olfactif. A cette concentration il est appliqué un facteur d'incertitude arrondi de 1000 (3 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité intra-espèce, 10 pour l'ajustement du subchronique au chronique et 3 pour la parcimonie de donnée).

3.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour des effets sans seuil dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

4.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Propionaldéhyde Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	8 µg.m ⁻³	-	A	modifications histologiques sur l'épithélium olfactif	LOAEL = 3 570 mg.m ⁻³	1000	EPA, 2008
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Aucune valeur d'exposition professionnelle n'a été observée dans la littérature consultée.

7. Bibliographie

EPA (Environmental Protection Agency), 2008, Toxicological review of propionaldehyde (CAS No. 123-38-6). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), <http://www.epa.gov/ncea/iris/toxreviews/1011tr.pdf> (consulté le 04/01/13).

EPA (Environmental Protection Agency), 2008, Propionaldehyde CAS RN123-38, Integrated risk system Information, 6 <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/1011.htm#oralrfd> (consulté le 04/01/13).

HSDB (Hazardous Substances Data Bank), 2009, Propionaldéhyde, CASRN 123-38-6, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~bvW0SV:l> (consulté le 10/06/10).

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

JOCE, 2009, RÈGLEMENT (CE) No 790/2009 DE LA COMMISSION du 10 août 2009 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

Sélénium (N° CAS 7782-49-2) REV-12/2014

I. Généralités

I.1. Identification

Le sélénium est un métalloïde gris-noir, cristallisé. Il se combine facilement avec l'hydrogène et les halogènes (INRS, 2002).

Les principaux composés du sélénium sont le sélénure d'hydrogène ou hydrogène sélénié (H_2Se), le dioxyde de sélénium ou anhydride sélénieux (SeO_2), l'oxychlorure de sélénium (SeOCl_2), l'acide sélénieux (H_2SeO_3), le sélénite de sodium (Na_2SeO_3) et le séléniat de sodium (Na_2SeO_4).

I.2. Utilisation

Le sélénium est utilisé dans l'industrie électrique et électronique (redresseur de courant, cellule photo-électrique, tambour de photocopieur...), en métallurgie (résistance à la corrosion), dans l'industrie des lubrifiants, du verre et de la céramique (INRS, 2002).

I.3. Sources d'exposition

Le sélénium a une origine à la fois anthropique et naturelle. La principale source d'émissions aériennes est liée à la combustion du charbon et des huiles et aux industries métallurgiques. Les émissions naturelles (volatilisation à partir des plantes) sont minoritaires (ATSDR, 2003).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'environnement, le sélénium est rarement à l'état élémentaire. Les degrés d'oxydation les plus couramment retrouvés sont $-II$, 0 , $+IV$, $+VI$ (IPCS, 1986).

Dans l'air, les formes qui prévalent sont le dioxyde de sélénium, le sélénure de méthyle et le sélénure de diméthyle. Le sélénure d'hydrogène est très réactif et donc rapidement oxydé dans l'air en sélénium. Le dioxyde de sélénium, produit lors des processus de combustion peut être réduit en sélénium. Mais les autres composés peuvent persister (ATSDR, 2003).

Dans l'eau, les séléniates et les sélénures sont solubles. Dans l'eau de surface il est retrouvé des sels de sélénium. Le sélénium est peu retrouvé dans l'eau car il se complexe et sédimente (ATSDR, 2003).

Dans les sols, le sélénium est stable (ATSDR, 2003).

Dans les végétaux, les séléniates solubles sont rapidement adsorbés et transformés en matière organique.

Concentrations environnementales en sélénium			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	1-10 ng.m ⁻³	zones urbaines	IPCS, 1986
	< 10 ng.m ⁻³	-	ATSDR, 2003
Eau	-	eau	IPCS, 1986
	-	eau de surface et souterraine	ATSDR, 2003
Sol	0,01 – 0,2 mg.kg ⁻¹	la plupart des sols	ATSDR, 2003

I.5. Facteurs de conversion

Non pertinent pour le sélénium.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le sélénium est un micronutriment essentiel pour de nombreuses espèces y compris l'Homme.

Les 2 principales voies d'exposition sont l'inhalation et l'ingestion. Par inhalation, la rétention sélénium dans le tractus respiratoire est de 40 à 60 %. L'absorption gastro-intestinale varie de 44 à 95 %. Les sélénates et les sélénites de sodium sont les formes inorganiques les mieux absorbées.

Le sélénium se fixe aux érythrocytes, à l'albumine et aux globulines plasmatiques. Les organes cibles sont le foie, les reins, la rate, le pancréas, les os, les ongles et les cheveux.

Les 2 principales voies de métabolisation sont la réduction en sélénium élémentaire ou en séléniure d'hydrogène puis méthylation.

Le sélénium est ensuite excrété l'urine (50 à 70 %), les fèces, la sueur ou l'air expiré (INRS, 2002).

2.2. Toxicité aiguë

Par voie digestive, il est observé des symptômes digestifs, (diarrhée) et des signes neurologiques (convulsions, coma).

Par voie respiratoire, il est décrit des symptômes d'irritation nasale et pulmonaire avec toux, dyspnée voir douleurs thoraciques.

Par voie cutanée, il est observé des symptômes d'irritation et une pigmentation rose des phanères (INRS, 2002).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

L'exposition respiratoire donne des signes peu spécifiques (asthénie, irritabilité, perte de poids, tremblements), des troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs gastriques). Les caractéristiques de l'intoxication sont l'odeur alliacée de l'haleine et de la sueur, un goût métallique dans la bouche, la coloration rose des paupières, la modification des phanères (ongles cassants/striés/mous, alopecie, coloration rose des phanères, perte de cheveux) (INRS, 2002).

2.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été trouvé d'effet cancérogène en lien avec l'exposition au sélénium.

Classements cancérogènes du sélénium	
Classement	Organisme
3	CIRC (1987)
D	EPA (1993)

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le sélénium comme mutagène (JOCE, 2009 ; JOCE, 2008).

Des études ont porté sur la génotoxicité du sélénium et de ses composés. Les résultats sont partagés, certaines études observant un effet génotoxique du sélénium et de certains de ses composés alors que d'autres n'observent pas d'effet génotoxique (ATSDR, 2003).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le sélénium comme reprotoxique (JOCE, 2009 ; JOCE, 2008).

Aucune étude n'a étudié l'effet du sélénium et de ses composés sur la reproduction humaine après exposition orale ou respiratoire. Les données animales suggèrent qu'une exposition excessive par voie orale au sélénium entraîne des effets sur les niveaux de testostérone et la production et la qualité des spermatozoïdes.

Aucune étude n'a mis en évidence d'effet tératogène du sélénium et de ses composés chez les Hommes.

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguës dans la littérature consultée.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **OEHHA, 2001 : 20 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique sur 400 chinois vivant dans une zone sélénée en corrélant les doses ingérées avec des manifestations de **sélénose** (Yang *et al.*, 1989). Un NOAEL de 15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ a été établi par exposition par voie orale. Un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité humaine. La VTR par voie respiratoire a été extrapolée à partir de la VTR par voie digestive de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (0,06 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$) en s'appuyant sur la toxicité par voie respiratoire chez l'Homme des composés du sélénium et les données sur les animaux (hamsters). Mais le détail du calcul n'est pas précisé.

- **Expertise Ineris, 2011 : aucune VTR retenue**

L'OEHHA propose un REL de 20 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition par inhalation. Cette valeur est dérivée de la REL pour la voie orale. L'INERIS ne conseille pas de retenir cette valeur car l'extrapolation voie à voie ne peut être utilisée que sous réserve d'avoir vérifié notamment que les effets induits lors d'une exposition par inhalation et par voie orale sont les mêmes.

3.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour les effets sans seuil dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 1991 : 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique sur 400 chinois vivant dans une zone sélénée en corrélant les doses ingérées avec des manifestations de **sélénose** (Yang *et al.*, 1989). Le NOAEL est de 15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$. Un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité humaine.

- **ATSDR, 2003 : 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$**

L'ATSDR a établi une MRL de $0,005 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par ingestion. Cette valeur est basée sur un NOAEL de $0,015 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des **irritations cutanées** (Yang et Zhou, 1994). Un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué à ce NOAEL (3 pour tenir compte de la variabilité humaine).

- **OEHHA, 2001 : $5 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

L'OEHHA a adopté la VTR orale chronique de l'EPA pour établir son REL chronique respiratoire.

- **Expertise Ineris, 2011 : $5 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1991, ATSDR, 2003, OEHHA, 2001)**

Trois organismes proposent des VTR, l'ATSDR, l'OEHHA et l'US EPA. L'OEHHA rapporte clairement qu'il retient la valeur de l'US EPA. Les VTR proposées par l'ATSDR et l'US EPA sont identiques et issues de la même série d'études épidémiologiques (Yang et al., 1989, Yang et Zhou, 1994). L'effet critique retenu est la sélénose clinique. Un facteur d'incertitude de 3 est appliqué pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine. L'INERIS retient les valeurs de l'US EPA et de l'ATSDR.

4.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Sélénium								
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Sélénose	NOAEL = 15 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	3	Expertise Ineris, 2011 (EPA, 1991)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 0,2 mg.m⁻³ pour l'hexafluorure de sélénium (exprimé en sélénium) (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2003, Toxicological Profile for Selenium, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.html> (consulté en juin 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), 1991, Selenium (CASRN 7782-49-2), <http://www.epa.gov/iris/subst/0472.htm> (consulté en juin 2011).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2002, Fiche toxicologique N°150, Sélénium et composés minéraux, 8 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1986, Environmental Health Criteria 58 Selenium, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc58.htm> (consulté en juin 2011).

JOCE, 2009, Commission directive 2009/2/EC, 31st ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=476 (consulté en juin 2011).

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2011, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, Sélénium et ses composés, 133 p.

Styrène (N° CAS 100-42-5) – REV 09/2015

I. Généralités

I.1. Identification

Le styrène est un liquide incolore, visqueux avec un point de fusion $-30,6^{\circ}\text{C}$ et un point d'ébullition de $145,2^{\circ}\text{C}$. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, l'éther et l'acétone et très soluble dans le benzène et l'éther de pétrole (IPCS-Inchem, 2002).

I.2. Utilisation

Le styrène est utilisé dans la fabrication de matières plastiques, de caoutchouc synthétique, de polystyrène, de résines polymères, de résines polyester, de résines échangeuses d'ions. Il sert également à renforcer les fibres de verre et à fabriquer des matériaux isolants et des revêtements de protection (Ineris, 2008). Il est également utilisé comme substance aromatisante synthétique et comme adjuvant.

I.3. Sources d'exposition

Le styrène présent dans l'air est essentiellement d'origine anthropique. Il peut être rejeté au cours de la fabrication de polymères. Il est notamment présent dans les échappements de moteurs thermiques à allumage par bougies, dans les flammes oxyacétyléniques, la fumée de cigarette et les gaz émis par la pyrolyse des garnitures de freins. Le raffinage d'huile peut aussi induire la formation de styrène (Ineris, 2008).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le styrène se volatilise rapidement, et particulièrement depuis la surface de l'eau. Sa demi-vie dans l'air est de quelques jours à plusieurs semaines (Ineris, 2008).

Dans l'eau, le styrène est peu soluble.

Dans les sols, le styrène est moyennement mobile. Il peut atteindre les nappes souterraines.

Dans les végétaux, aucun résultat d'essai valide n'a été trouvé dans la littérature.

Concentrations environnementales en styrène			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	$< 1\ \mu\text{g.m}^{-3}$		HSDB (2000)

I.5. Facteurs de conversion

$1\ \text{ppm} = 4,26\ \text{mg.m}^{-3}$ (OEHHA, 2000)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

L'exposition au styrène est aussi bien pulmonaire que cutanée cependant, l'inhalation est la voie d'exposition au styrène la plus importante. La rétention du styrène inhalé est estimée entre 60 et 88% (Ineris, 2008) pour des concentrations comprises entre 86 et 860 mg.m^{-3} .

Après une absorption rapide, le styrène se distribue essentiellement dans les tissus adipeux (foie, reins, cœur, graisses sous-cutanée, poumons, cerveau et rate). A noter toutefois que le styrène ne s'accumule pas dans ces tissus puisque sa période de demi-vie est de l'ordre de 24 à 96 heures (Ineris, 2008). Après métabolisation, il est éliminé surtout dans l'urine, et en faibles quantités dans l'air expiré et dans les fèces (INRS, 2006).

2.2. Toxicité aiguë

Lors d'une exposition aiguë, le styrène est essentiellement un irritant du tractus exposé chez l'animal (INRS, 2006) : par ingestion, le styrène provoque chez le rat une irritation de l'œsophage et de l'estomac. Par inhalation, le styrène agit sur le système nerveux central : faiblesse et torpeur, puis incoordination, tremblement et coma. A des concentrations de 2 500 ppm, le rat meurt après 8 heures d'exposition.

Globalement, il est difficile de tirer des conclusions des diverses expériences explorant la neurotoxicité aiguë du styrène en raison de la variété des tests utilisés et des modalités d'exposition. On considère habituellement comme sûres les expositions jusqu'à 150 ppm (645 mg.m⁻³) (Ineris, 2005).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

L'inhalation chez les travailleurs exposés au styrène peut causer une irritation des voies respiratoires : des troubles obstructifs et des cas d'asthme ont notamment été reportés. Le styrène est aussi décrit comme neurotoxique du système nerveux central, du système nerveux périphérique et du système nerveux autonome (nausées, vertiges, ébriété, céphalées, perte d'équilibre, trouble de la coordination, troubles de l'EEG, allongement du temps de réaction et de la vitesse de conduction nerveuse, trouble de la vision) (Ineris, 2008).

2.3.2. Effets cancérogènes

Le styrène est un cancérigène pour la souris uniquement (tumeurs pulmonaires) (INRS, 2006). Pour l'homme, différentes études sur des travailleurs exposés au styrène ont montré que l'exposition professionnelle au styrène n'augmente pas le risque de cancer en général et le risque de cancer des voies respiratoires, digestives ou du sang en particulier (Ineris, 2008). De ce fait, le CIRC a classé le styrène dans le groupe 2B pouvant être cancérigène pour l'homme.

Classements cancérogènes		
Composé	Classement	Organisme
Styrène	2B	CIRC, 2002
	3	Health Canada

2.3.3. Effets génotoxiques

Le styrène n'a pas été classé comme génotoxique par l'Union Européenne (JOCE, 2008).

Dans les études *in vitro*, le styrène est faiblement mutagène et clastogène après métabolisation. Dans les études *in vivo*, des adduits à l'ADN et des échanges entre chromatides sœurs ont été observés à forte concentration après plusieurs expositions. Le métabolite principal chez l'homme, le styrène 7,8-oxyde se fixe à l'ADN, il est clastogène et mutagène (Ineris, 2005).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

Le styrène n'a pas été classé comme reprotoxique par l'Union Européenne (JOCE, 2008).

Les études menées sur le sujet sont discordantes, notamment sur le cycle menstruel et sur la fertilité des hommes (Ineris, 2005).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **OEHHA, 2008 : 21 mg.m⁻³ / 1 heure**

Cette VTR se base sur l'étude de Stewart et al. (1968). Au cours de cette étude, **une irritation des yeux et de la gorge** a été observée chez 3 des 6 volontaires exposés à 99 ppm (416 mg.m⁻³) de styrène pendant 20 minutes (LOAEL). En parallèle, aucun symptôme n'a été signalé chez les 3 sujets après une exposition à 51 ppm (210 mg.m⁻³) pendant 1 heure (NOAEL). Il n'a pas été testé de dose plus faible. Un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué à ce NOAEL pour tenir compte des sensibilités individuelles (VTR = 5,1 ppm ou 21 mg.m⁻³).

- **ATSDR, 2010 : 5 ppm (21,5 mg.m⁻³) / 1-14 jours**

Cette valeur est établie à partir d'une étude menée chez vingt-quatre volontaires masculins exposés par inhalation au styrène dans une chambre où les concentrations sont contrôlées (Ska et al., 2003). Les différents scénarios d'exposition sont les suivants : 1 ppm (4,3 mg.m⁻³) à concentration constante, 24 ppm (103,2 mg.m⁻³) à concentration constante, 24 ppm (103,2 mg.m⁻³) avec 4 pics de 15 minutes à 49 ppm (210,7 mg.m⁻³), 49 ppm (210,7 mg.m⁻³) à concentration constante, 49 ppm (210,7 mg.m⁻³) avec 4 pics de 15 minutes à 98 ppm (421,4 mg.m⁻³), pendant 6 heures. Les sujets sont exposés à chaque concentration avec une période de 2 semaines entre chaque exposition. Un NOAEL de 49 ppm (210,7 mg.m⁻³) a été déterminé pour **l'absence d'effet sur le système nerveux** auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité humaine.

- **Expertise Ineris, 2011 : pas de VTR aiguë**

Deux VTR sont proposées l'OEHHA et l'ATSDR. De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8 heures correspondent à des seuils accidentels et ne sont pas retenus par l'INERIS dans ses choix de VTR. L'ATSDR établie une MRL à partir d'une exposition aiguë de 6 heures, elle n'est donc également pas retenue par l'INERIS.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR sur 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

- **EPA, 1993 : ≈1 mg.m⁻³**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude épidémiologique réalisée sur des expositions professionnelles (Mutti et al., 1984). Les **effets sur le système nerveux** sont retenus comme effet critique. Le NOAEL est calculé à partir d'une extrapolation de la concentration urinaire en métabolite du styrène chez les travailleurs. La valeur retenue est de 25 ppm (107 mg.m⁻³). Un ajustement de temps d'exposition est nécessaire pour prendre en compte une exposition continue (8h/24h et 5j/7j). Un facteur d'incertitude de 30 est retenu (3 pour l'insuffisance de données sur l'appareil respiratoire, 3 pour la variabilité de la population humaine et 3 pour la durée d'exposition)

$$VTR = 25 \times 5/7 \times 8/24 \times 1/30 = 0,2 \text{ ppm.}$$

- **Health Canada, 1993 : 92 µg.m⁻³**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez le rat, au cours de laquelle des femelles gestantes ont été exposées à des vapeurs de styrène entre les jours 7 et 21 (6h/j) (Kishi et al., 1992). Aux deux concentrations testées (260 mg.m⁻³ et 1270 mg.m⁻³), **les fœtus à la naissance présentaient une hypotrophie et des troubles nerveux**. La concentration admissible (CA) a été calculée sur la base d'une LOAEL de 260 mg.m⁻³. Un ajustement de durée d'exposition par rapport au protocole de l'étude a été utilisé. Un facteur d'incertitude de 500 est appliqué (10 pour la variation inter-espèce, 10 pour la variabilité intra-espèce et 5 pour l'utilisation d'un LOAEL). Les informations retrouvées sur le site d'Health Canada ne permettent pas de remonter à la formule de calcul de la VTR.

▪ **RIVM, 2001 : 900 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur se base sur la même étude épidémiologique que pour l'US EPA et l'ATSDR et pour le même effet sur le **système nerveux**. Un facteur d'incertitude de 30 est appliqué au LOAEL de 25 ppm ou 108 mg.m^{-3} ($108 \times 5/7 \times 8/24 \times 1/30 = 0,9$).

▪ **OEHHA, 2003 : 900 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur se base sur la même étude épidémiologique que pour l'US EPA (Mutti et al., 1984). Un LOAEL est 108 mg.m^{-3} a été établi pour des **effets mineurs sur le système nerveux central** de travailleurs exposés au styrène pendant plusieurs années. A partir de cette valeur, une benchmark dose de 1,7 ppm (7,1 mg.m^{-3}) a été déterminée. Un ajustement de la durée d'exposition ($1,7 \times 5/7 \times 10 \text{m}^3/20$) et un facteur d'incertitude de 3 (différence de sensibilité dans la population) ont ensuite été appliqués.

▪ **ATSDR, 2010 : 860 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette valeur est basée sur une méta-analyse de Benignus et al. (2005). Cette analyse se base sur des résultats de différentes études portant sur deux effets critiques distincts : l'augmentation du temps de réaction (302 sujets) et l'altération de la vision des couleurs (383 sujets). Les études sources utilisées sont :

- Pour l'altération de la vision des couleurs : Chia et al., 1994 ; Kishi et al., 2001 ; Gong et al., 2002 ; Goba et al., 1991 ; Iregren et al., 2005 ; Fallas et al., 1992 ; Campagna et al., 1996 ; Eguchi et al., 1995.
- Pour l'augmentation du temps de réaction : Edling et al., Tsai et Chen, 1996 ; Jegaden et al., 1993 ; Fallas et al., 1992 ; Mutti et al., 1984a ; gamberal et al., 1976 ; Cherry et al., 1980.

Cette méta-analyse a permis d'identifier un LOAEL de 20 ppm pour **des effets sur le système nerveux**. Un LOAEL ajusté a été calculé sur la durée d'exposition ($20,6 \mu\text{g.m}^{-3} = 20 \text{ ppm} \times 8\text{h}/24\text{h} \times 5/7$) auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité intra-espèce).

▪ **Expertise Ineris, 2011 : 860 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2010)**

Cinq VTR sont proposées par les organismes : l'ATSDR, l'US EPA, Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA. Santé Canada se base sur une étude expérimentale réalisée chez des rattes gestantes exposées du jour 7 au jour 21 (Kishi et al., 1992). L'effet critique retenu correspond à une hypertrophie et des troubles nerveux des fœtus à la naissance. La VTR établie a été déterminée à partir d'une LOEC et la durée d'exposition est très réduite pour rendre compte d'une exposition chronique. De plus, les VTR des autres organismes étant établies à partir d'études chez l'homme, cette valeur n'est pas retenue. L'US EPA, le RIVM, et l'OEHHA se basent sur une même étude épidémiologique réalisée pour des expositions professionnelles (Mutti et al., 1984b). Pour ces trois organismes, les effets critiques retenus sont les effets neurologiques. Toutefois, ces VTR sont établies à partir d'une seule étude épidémiologique relativement ancienne. L'ATSDR se base sur une méta-analyse qui synthétise les données épidémiologiques de plusieurs études réalisées pour des expositions professionnelles (Benignus et al., 2005). Une diminution du temps de réaction et une altération de la perception des couleurs ont été définies comme étant les effets critiques permettant d'établir une LOAEC. La VTR est établie à partir d'une étude sur une vingtaine d'études épidémiologiques (dont la moitié est récente), ce qui permet d'accroître la pertinence des observations. La construction de la VTR est bien menée. Par conséquent, l'INERIS préconise de retenir la valeur de l'ATSDR.

3.4.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

▪ **ATSDR, 2010 : 0,1 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 1-14 jours**

Cette valeur est établie à partir de l'étude de Husain et al. (1985) qui a porté sur l'exposition par gavage de groupes de 15 rats Wistar, exposés à des concentrations en styrène de 0, 100 et 200 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 14 jours. Un LOAEL de 100 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé pour **des effets sur le système nerveux (altération de l'apprentissage)**. La VTR a été estimée à partir de ce LOAEL auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'utilisation d'une LOAEL, 10 pour la variabilité humaine et 10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme).

- **Expertise Ineris, 2011 : 860 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (ATSDR, 2010)**

Cette valeur est la seule disponible pour une exposition aiguë et sa construction est satisfaisante, elle est donc retenue.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 1990 : 0,2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$**

Cette VTR a été établie à partir d'une étude expérimentale de 19 mois chez le chien beagle (Quast et al., 1979). Les effets observés (**impact sur les globules rouges et sur le foie**) ont permis d'établir un NOAEL de 200 mg/kg/j. Un facteur d'incertitude de 1000 est appliqué (100 pour la variabilité inter-espèce et au sein de la population humaine, 10 pour l'extrapolation des effets sub-chroniques aux effets chroniques) pour l'estimation de la VTR.

- **Health Canada, 1993 : 0,12 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$**

Cette VTR est basée sur une étude expérimentale chez le rat au cours de laquelle l'impact du styrène sur les fonctions de reproduction a été étudié (Beliles et al., 1985). Le système reproducteur des rats mâles n'a pas été affecté par une exposition chronique à 14 mg/kg/j de styrène dans l'eau de boisson. Sur trois générations exposées à 250 mg/L de styrène dans l'eau de boisson durant toute la vie, **le taux de survie des embryons ou leur poids corporel était légèrement réduit** par rapport aux groupes témoins. Le NOEL pour cette étude était de 125 mg/L soit 12 mg/kg/j pour les rats femelles. Un facteur d'incertitude de 100 est appliqué pour tenir compte de la variation inter-espèces (facteur de 10) et pour les différences de sensibilité dans la population humaine (facteur de 10) (12/100=0,12).

- **RIVM, 2001 : 0,12 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$**

Cette VTR est construite sur la même étude que celle d'Health Canada.

- **OMS, 2006 : 7,7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez le rat sur 3 générations (étude non citée mais Belilés et al, 1985 d'après l'Ineris, 2011), exposé au styrène via l'eau de boisson à 125 ou 250 mg/l. Un NOAEL de 7,7 mg/kg/j a été retenu chez les mâles. L'effet critique retenu est une **diminution du poids corporel sur la descendance**. Un facteur d'incertitude de 1000 est appliqué (100 pour la variation inter-espèces et au sein de la population humaine, 10 pour la cancérogénicité et la génotoxicité du métabolite du styrène (l'oxyde de 7,8-styrène)).

- **Expertise Ineris, 2011 : 200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (EPA, 1990)**

L'OMS, le RIVM et Santé Canada se basent sur une même étude réalisée chez le rat sur trois générations (Beliles et al., 1985). L'US EPA se base sur une étude expérimentale réalisée chez le chien exposé 19 mois (Quast et al., 1979). L'effet critique retenu est une diminution de l'hématocrite associée à l'augmentation des dépôts de fer et un nombre élevé de corps de Heinz dans le foie. La VTR établie a été déterminée à partir d'un NOAEL. Cette étude est retenue car contrairement à celle de Santé Canada, l'effet critique est plus pertinent et la valeur établie est plus sécuritaire : il est appliqué un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 afin de permettre l'extrapolation à une durée d'exposition chronique.

4.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EAI/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Styrène Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	860 µg.m ⁻³	-	H	Effet sur le système nerveux	LOAEL = 85,2 mg.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2011 (ATSDR, 2010)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	0,1 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14j	A	Effet sur le système nerveux	LOAEL = 100 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	Expertise Ineris, 2011 (ATSDR, 2010)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	0,2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets sur les globules rouges et sur le foie	NOAEL = 200 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	Expertise Ineris, 2011 (EPA, 1990)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 215 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) <http://www.anses.fr/fr/documents/ANSES-Ft-ConstructionVTR.pdf> (consulté en août 2013)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2010, Toxicological Profile for styrene, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp53.pdf> (consulté en août 2013).

CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), 2007, Evaluation globale de la cancérogénicité pour l'Homme, liste de tous les agents évalués à ce jour, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf> (dernière consultation le 07/06/2010).

EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/metals.htm> (consulté le 20/08/13)

EPA (Environmental Protection Agency), 2005, Styrene (CASRN 100-42-5), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0104.htm> (consulté en août 2013)

Health Canada, 1993. Loi Canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/styrene/styrene-fra.pdf (consulté en août 2013)

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2011, Styrène, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, 65 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2006, Styrène, Fiche toxicologique N°2, 12 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem, 2002, Styrene, <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol82/82-07.html> (dernière consultation 07/06/10).

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=534 (consulté en août 2013)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=256 (consulté en août 2013)

OMS, 2008, Guidelines for drinking-water quality. Third edition. 3rd., 668p., http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf (consulté août 2013)

Sulfure d'hydrogène (N° CAS 7783-06-4) – REV 12/2014

I. Généralités

I.1. Identification

Le sulfure d'hydrogène est un gaz inflammable, incolore et dont l'odeur est caractéristique d'œuf pourri. Il peut être toxique à haute concentration (ATSDR, 2006 ; IPCS, 2003).

I.2. Utilisation

Le sulfure d'hydrogène est utilisé dans l'industrie chimique pour la fabrication d'autres substances (acide sulfurique, sulfures inorganiques etc). Il sert également pour la production d'eau lourde dans l'industrie nucléaire et en métallurgie pour l'élimination des impuretés contenues dans les minerais (INRS, 1997).

I.3. Sources d'exposition

Le sulfure d'hydrogène est un gaz d'origine naturel et anthropique. Les sources naturelles sont variées car il est présent dans le pétrole, le charbon et le gaz naturel et se forme par fermentation anaérobie des substances organiques. D'autre part, de nombreuses activités industrielles dégagent du sulfure d'hydrogène résultant de réactions chimiques sur des composés soufrés. Le sulfure d'hydrogène est également présent dans la fumée de cigarette (INRS, 1997 ; HSDB, 2005).

I.4. Seuil olfactif

Il existe une grande variabilité individuelle pour la détection du seuil d'odeur du sulfure d'hydrogène. La sensation olfactive n'augmente pas avec les concentrations du gaz dans l'air. L'odeur du gaz décelable à très faible concentration peut même disparaître à forte concentration (> 100 ppm) (INRS, 1997 ; ATSDR, 2006).

Seuil de détection de l'odeur du sulfure d'hydrogène	
Concentration	Source
0,0007 à 0,42 µg.m ⁻³	ATSDR, 2006
0,07 µg.m ⁻³	HSDB, 1998
0,8 à 200 µg.m ⁻³	IPCS, EHC 1981
0,028 à 0,14 µg.m ⁻³	INRS, 1997

I.5. Concentrations et comportements environnementaux

Le sulfure d'hydrogène est très toxique pour les organismes aquatiques (IPCS, 2002).

Dans l'air, le sulfure d'hydrogène est oxydé pour former des composés sulfates et du dioxyde de soufre. Le temps de résidence du sulfure d'hydrogène dans l'atmosphère est de moins de 1 jour mais en hiver, il peut aussi y résider jusqu'à 42 jours (ATSDR, 2006 ; IPCS, 2003).

Dans l'eau, le sulfure d'hydrogène est soluble. On le retrouve aussi bien dans les eaux de surface que dans les eaux profonde. Les océans émettent entre 27 et 150 millions de tonnes de H₂S par an (IPCS, 2003).

Dans les sols, le sulfure d'hydrogène est absorbé en grande quantité et dégradé par différents micro-organismes présent dans le sol (IPCS, 2003). La bioaccumulation dans la chaîne alimentaire n'est pas connue (HSDB, 1998).

Dans les végétaux, il n'a pas été recueilli de donnée.

Concentrations environnementales en sulfure d'hydrogène			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	Air non pollué : 0,03 à 0,1 µg.m ⁻³	-	IPCS, 2003
	Au voisinage de sources naturelles : 0,14 à 0,4 µg.m ⁻³	-	US-EPA, 1993

1.6. Facteurs de conversion

1 ppm = 1,4 mg.m⁻³ (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La principale voie d'exposition est respiratoire. La voie cutanée est minime. Le sulfure d'hydrogène ne s'accumule pas dans l'organisme. Il n'est ni exhalé ni éliminé sous forme inchangé dans les urines mais principalement oxydé au niveau du foie et éliminé par voie intestinale et urinaire sous forme de thiosulfates, sulfates et sulfites (INRS, 1997 ; IPCS, 2003).

2.2. Toxicité aiguë

Les effets observés du sulfure d'hydrogène sont principalement dus aux propriétés irritantes et anoxiantes de ce gaz. Dès 100 ppm (140 µg.m⁻³), des irritations des muqueuses respiratoires et oculaires sont observées (conjonctivite, rhinite, œdème pulmonaire retardé). A partir de 500 ppm (700 µg.m⁻³), on observe une perte de connaissance suivi d'un coma, accompagné de troubles respiratoires, troubles du rythme cardiaque, troubles de la tension, et œdème pulmonaire. La mort survient si la personne n'est pas retirée de la zone polluée. Au delà de 700 ppm (980 µg.m⁻³), le décès survient en quelques minutes (INRS, 1997 ; IPCS, 2003).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Les signes observés ne sont pas spécifiques et touchent différents organes : le système nerveux avec l'apparition de céphalées, insomnie, fatigue, perte de la libido ; le système digestif avec l'apparition de nausées, anorexie et douleurs abdominales ; et l'œil, avec l'apparition, après une exposition prolongée à de très faibles doses, d'irritation oculaire, de photophobie et de sensations de brûlures. Une exposition prolongée au sulfure d'hydrogène peut entraîner une bronchite irritative et une irritation cutanée (INRS, 1997).

2.3.2. Effets cancérogènes

Aucune étude sur la cancérogenèse du sulfure d'hydrogène n'a été menée (IPCS, 2003).

Classements cancérogène du sulfure d'hydrogène		
Composé	Classement	Organisme
Sulfure d'hydrogène	-	(JOCE, 2008) ²
	-	CIRC

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère mutagène du sulfure d'hydrogène (JOCE 2008).

La génotoxicité du sulfure d'hydrogène n'a pas été suffisamment étudiée. Un seul test de mutagénicité sur *Salmonella*, a donné un résultat négatif (OMS-IPCS, 2003).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique du sulfure d'hydrogène (JOCE, 2008).

Chez le rat une exposition prénatale à une dose ne provoquant pas de toxicité maternelle (100 ppm=140 µg.m⁻³, 6 heures par jour du 6^{ème} au 20^{ème} jour de gestation) entraîne une baisse légère mais significative du poids corporel fœtal sans anomalie externe. Chez les femmes exposées de façon chronique au sulfure d'hydrogène, le taux d'avortement spontané serait légèrement supérieur à celui de la population générale (INRS, 1997 ; IPCS, 2003).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **OMS, 2000 : 150 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 24 h**

La valeur de référence de l'OMS (appelée valeur guide pour l'OMS mais construite comme une VTR) est basée sur un LOAEL de 15 mg.m^{-3} (Savolainen, 1982) pour un effet critique **d'irritation des yeux**, auquel un facteur d'incertitude de 100 est appliqué. La VTR est donc de 150 $\mu\text{g.m}^{-3}$ sur 24 h.

- **IPCS, 2003 : $\approx 100 \mu\text{g.m}^{-3}$ (0,071 ppm) / 1 à 14 j**

La concentration tolérable est basée sur un LOAEL de 2,8 mg.m^{-3} de sulfure d'hydrogène, correspondant à une **obstruction bronchique** (diminution de 30 % de la résistance et de la conductance des voies respiratoire) chez 10 asthmatiques exposés à 2,8 mg.m^{-3} de sulfure d'hydrogène pendant 30 min (Jäppinen *et al.*, 1990). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 à ce LOAEL (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 3 pour la variabilité humaine).

- **ATSDR, 2006 : 0,07 ppm (98 $\mu\text{g.m}^{-3}$) / 1 à 14 j**

Le minimal risk level (MRL) est basé sur un LOAEL de 2 ppm de sulfure d'hydrogène, correspondant à une **obstruction bronchique** (diminution de 30 % de la résistance et de la conductance des voies respiratoires) chez 10 asthmatiques exposés à 2 ppm de sulfure d'hydrogène pendant 30 min (Jäppinen *et al.*, 1990). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 27 à ce LOAEL (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour la variabilité humaine et 3 pour des données fragiles).

- **OEHHA, 2008 : 42 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,03 ppm) / 1 h**

Cette VTR est basée sur un LOAEL 0,03 ppm (soit 42 $\mu\text{g.m}^{-3}$) qui correspond à la concentration moyenne du **seuil de détection de l'odeur** du sulfure d'hydrogène d'un panel de 16 personnes. Aucun facteur d'incertitude n'a été ajouté au LOAEL qui est donc pris directement comme reference exposure level (REL) (California state department of public health, 1969). Cependant, d'autres études plus récentes (CARB, 1984 ; Reynolds and Kamper, 1985 ; Amoores, 1985) ont reporté que le seuil de détection de l'odeur était inférieur à 0,0081 ppm et qu'il serait pertinent de s'intéresser à d'autres effets critiques comme les maux de tête et les nausées. L'OEHHA préconise donc de revoir cette VTR.

- **Expertise Ineris, 2010 : 100 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2006)**

Deux organismes proposent des valeurs pour une durée d'exposition comprise entre un et plusieurs jours, l'OMS et l'ATSDR. La valeur de l'ATSDR est plus transparente. Les deux valeurs sont très proches pour des effets très sensibles. Elles sont toutes les deux basées sur des études chez l'homme. Celle de l'ATSDR est réalisée sur une population sensible. Pour ces raisons, l'INERIS retient la valeur de l'ATSDR.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR sur 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

- **IPCS, 2003 : 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (soit 0,014 ppm) / > 90 j**

La TC (tolerable concentration) est basée sur un NOAEL de 14 mg.m^{-3} de sulfure d'hydrogène, correspondant à des **lésions de l'épithélium nasal** chez 12 rats Sprague-Dawley exposés à 0, 10, 30 et 80 ppm, 6 heures par jour, 7 jours par semaine pendant 10 semaines (Brenneman *et al.*, 2000). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 au NOAEL équivalent humain de 0,63 mg.m^{-3} (3 pour l'extrapolation animale, 10 pour la variabilité humaine).

- **ATSDR, 2006 : 0,02 ppm (28 $\mu\text{g.m}^{-3}$) / sur 15 à 365 j**

Le MRL (minimal risk level) est basé sur un NOAEL de 10 ppm de sulfure d'hydrogène, correspondant à des **lésions de l'épithélium nasal** chez 12 rats Sprague-Dawley exposés à 0, 10, 30 et 80 ppm, 6 heures par jour, 7 jours par semaine pendant 10 semaines (Brenneman *et al.*, 2000). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 au NOAEL équivalent humain de 0,46 ppm (3 pour l'extrapolation animale, 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Ineris, 2010 : 30 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2006)**

Cette valeur est élaborée à partir d'une étude expérimentale de bonne qualité (Brenneman *et al.*, 2000). La construction de la VTR est transparente et l'application des facteurs d'incertitude adaptée. Cette valeur est élaborée

de manière tout à fait identique à la VTR chronique de l'US EPA, la seule différence réside dans le choix du facteur d'incertitude du fait de l'exposition sub-chronique. L'ATSDR propose une valeur pour une exposition subchronique alors que l'US EPA retient une valeur pour une exposition chronique et prend donc un facteur d'incertitude supplémentaire de 10. Cette valeur apparaît sécuritaire de l'effet hypothétique chez l'homme et l'utilisation de facteur d'incertitude élevé. Cette valeur de l'ATSDR est donc retenue.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **OEHHA, 2000 : 8 ppb ($10 \mu\text{g.m}^{-3}$)**

Le reference exposure level (REL) est basé sur un NOAEL de 30,5 ppm, correspondant à des **inflammations de la muqueuse nasale** de souris B6C3F1, exposées à 0, 10, 1, 30,5 et 80 ppm de sulfure d'hydrogène 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 90 jours. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 au NOAEL équivalent humain de $0,85 \text{ mg.m}^{-3}$ (3 pour la durée d'exposition subchronique, 3 pour la variabilité inter espèce et 10 pour la variabilité intra espèce) (CIIT, 1983).

- **US-EPA, 2003 : $2 \mu\text{g.m}^{-3}$**

La reference concentration (RfC) est basée sur un NOAEL de 14 mg.m^{-3} de sulfure d'hydrogène, correspondant à des **lésions de l'épithélium nasal** chez 12 rats Sprague-Dawley exposés à 0, 10, 30 et 80 ppm, 6 heures par jour, 7 jours par semaine pendant 10 semaines (Brenneman *et al.*, 2000). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 au NOAEL équivalent humain de $0,64 \text{ mg.m}^{-3}$ (3 pour l'extrapolation inter espèce, 10 pour la variabilité intra espèce et 10 pour la durée d'exposition subchronique). A noter qu'avant la réévaluation de cette substance en 2003, l'US-EPA dérivait la VTR de l'étude du CIIT de 1983, utilisée par l'OEHHA pour élaborer sa VTR.

- **Expertise Ineris, 2010 : $2 \mu\text{g.m}^{-3}$ (US-EPA, 2003)**

Deux organismes proposent des valeurs pour des expositions chroniques l'US EPA et l'OEHHA. Ces valeurs sont basées sur deux études différentes mais qui rapportent des effets pour des niveaux d'exposition proches et pour des durées similaires. Comme signalé ci-dessus, la démarche retenue par l'ATSDR pour l'élaboration d'une valeur pour une exposition subchronique est identique à celle de l'US EPA. La démarche de l'OEHHA est identique mais basée sur une étude plus ancienne menée chez la souris. Enfin, pour l'extrapolation de l'exposition sub-chronique à chronique l'US EPA retient un facteur de 10 alors que l'OEHHA considère qu'un facteur de 3 est suffisant. Pour ces raisons, la valeur de l'US EPA est retenue.

3.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

Non pertinent

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Sulfure d'hydrogène								
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	100 µg.m ⁻³	1-14j	H	Obstruction bronchique	LOAEL = 2,8 mg.m ⁻³	27	Expertise Ineris, 2010 (ATSDR, 2006)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	30 µg.m ⁻³	15-365j	A	Lésions de l'épithélium nasal	NOAEL = 14 mg.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2010 (ATSDR, 2006)
	Chronique – Effets non cancérogènes	2 µg.m ⁻³	-	A	Lésions de l'épithélium nasal	NOAEL = 14 mg.m ⁻³	300	Expertise Ineris, 2010 (EPA, 2003)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VLCT = 10 ppm (soit 14 mg.m⁻³) (INRS, 2008)

VME = 5 ppm (soit 7 mg.m⁻³) (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry), 2006, Toxicological profiles, hydrogen sulfide (CASRN 7783-06-4), <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp114.html> (consulté en décembre 2014).

INERIS. Fiche de données toxicologiques, Styrenen septembre 2011, DRC-11-117259-01616A, 91p.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 2002, ICSC 0165, hydrogen sulfide, <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0165.htm> (consulté en décembre 2014).

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 2003, Concise International Chemical Assessment Document 53, hydrogen sulfide. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad53.htm> (consulté en décembre 2014).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 1997, Fiche toxicologique FT30, sulfure d'hydrogène, 5 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2012, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 32 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

HSDB (Hazardous Substances Data Bank), 1998, Hydrogen sulfide (CASRN 7783-06-4). <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~Y7oq5K:1> (consulté en décembre 2014).

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

EPA (Environmental Protection Agency), 2003, hydrogen sulfide (CASRN 7783-06-4), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0061.htm> (consulté en décembre 2014).

OEHHA (Office of environmental health hazard assessment), 2008, Hydrogen sulfide (CASRN 7783-06-4). Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Level (REL) Summary.

http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=144 and

http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=321 (consulté en décembre 2014).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, 288 p.

Tellure (N° CAS 13494-80-9) – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le tellure est un métalloïde argenté, cassant et facilement pulvérisé (poudre grise à brunâtre) à odeur d'alliacée.

I.2. Sources d'exposition

On retrouve le tellure dans (1) certains détonateurs ; (2) la fabrication du caoutchouc ; (3) les diodes laser et les cellules photovoltaïques comme semi-conducteur ; (4) dans les détecteurs infrarouge ; (5) dans les imprimantes laser et photocopieurs.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Une petite quantité de tellure est exhalée sous forme de diméthyltelluride après une exposition au tellure élémentaire. Le tellure peut être excrété via la voie urinaire, fécale et biliaire. L'excrétion urinaire est probablement plus importante que l'excrétion respiratoire dans l'élimination du tellure absorbé.

2.2. Toxicité aiguë

L'inhalation aiguë de tellure peut induire un goût métallique dans la bouche, une nausée, une perte d'appétit, une fatigue, une réduction de la transpiration et des changements à l'ECG (effets cardiaques). Ces derniers effets n'ont toutefois pas été précisés dans la littérature. Ce type d'exposition peut causer une irritation des voies respiratoires, bien que des rapports de toxicité pulmonaire importante soient rares.

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Une enquête sur des travailleurs exposés à 0,01 - 0.1 mg/m³ de tellure pendant 22 mois a révélé les résultats les plus courants suivants : une odeur d'ail de l'haleine, sécheresse de la bouche, un goût métallique et une odeur d'ail de la sueur. Les autres symptômes étaient la somnolence, la perte d'appétit et des nausées (Steinberg et al , 1942). Par ingestion, les documents consultés reportent les symptômes suivants : nausée, vomissements et goût métallique qui apparaît en quelques heures. Une fièvre, une perte de cheveux, de poids et une fatigue peuvent survenir quelques jours ou semaines après une ingestion substantielle de tellure.

2.3.2. Effets cancérogènes

Aucune étude de cancérogénèse n'a été retrouvée dans la littérature.

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

Aucune VTR pour cette voie d'exposition n'a été trouvée dans la littérature.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

La seule information relative à cette voie d'exposition est celle de l'Anses. En effet, dans son étude relative à l'Alimentation Totale Infantile (EATi), l'Anses indique qu'en 2016, il n'existe pas de VTR associée à cette substance.

5. Valeurs d'exposition professionnelles

Aucune disponible

6. Bibliographie

Anses, Etude de l'Alimentation Totale Infantile - Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation, Tome 1 & 2. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile> (consulté en mai 2018)

Tétrachloroéthylène (N° CAS 127-18-4) – REV 07/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le tétrachloroéthylène (ou perchloroéthylène) se présente sous la forme d'un liquide limpide, incolore et volatil qui dégage une odeur étherée (IPCS, 2006).

I.2. Utilisation

Le tétrachloroéthylène est utilisé comme solvant ou nettoyeur à sec dans la fabrication, la finition des textiles, dans le nettoyage ou le dégraissage des métaux, dans le décapage des peintures, et des encres d'imprimerie (Ineris, 2012)

I.3. Sources d'exposition

Le tétrachloroéthylène n'est pas émis naturellement dans l'environnement. Les émissions sont anthropiques (Ineris, 2012).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le tétrachloroéthylène est soumis à une photooxydation, sa persistance peut varier entre une demi-vie de deux mois et la dégradation complète est réalisée en une heure.

Dans l'eau, le tétrachloroéthylène est peu soluble.

Dans les sols, le tétrachloroéthylène est mobile et peut atteindre les eaux souterraines.

Dans les végétaux, il n'a pas été retrouvé, dans la littérature consultée, d'information sur le comportement du tétrachloroéthylène (Ineris, 2012).

Concentrations environnementales en tétrachloroéthylène			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	< 0,3 µg.m ⁻³	IUCLID	INERIS, 2012
Eau	< 1 µg.L ⁻¹	Eau de surface (données IUCLID)	INERIS, 2012

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 6,78 mg.m⁻³ (OEHHA, 2009)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le tétrachloroéthylène est absorbé par inhalation. Une pénétration par voie cutanée est possible par contact avec le tétrachloroéthylène liquide. Le tétrachloroéthylène est éliminé sous la forme non métabolisée par exhalation et sous la forme de métabolites par voie urinaire (INERIS, 2012 ; INRS, 2004).

2.2. Toxicité aiguë

Le tétrachloroéthylène est faiblement toxique quelle que soit la voie d'exposition. Par inhalation, le principal système cible touché à fortes concentrations est le système nerveux central. Des atteintes du système respiratoire, du système hépatique et du système cardiaque sont également observés.

En cas d'ingestion accidentelle, des effets digestifs (vomissements et saignements), une anémie modérée et une augmentation des activités enzymatiques hépatiques sont les principaux effets observés (INERIS, 2012).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Par inhalation, les effets neurologiques, et en particulier des altérations de la vision des couleurs, constituent les effets les plus sensibles des expositions au tétrachloroéthylène. Des altérations rénales sont également décrites de même que des altérations hépatiques mais uniquement pour des expositions prolongées (supérieures à une dizaine d'années) (INERIS, 2012).

2.3.2. Effets cancérogènes

Chez l'homme, de nombreuses études montrent une association entre cancers (système hématopoïétique, foie, vessie, poumon) et l'exposition par inhalation au tétrachloroéthylène mais les excès de risques restent faibles, les populations d'étude restreintes, les biais possibles et la causalité n'est pas établie. Par voie orale, les études sont rares et non concluantes.

Chez l'animal, le tétrachloroéthylène est cancérogène par voie respiratoire (carcinomes et adénomes hépatocellulaires, leucémies) et par voie orale (carcinomes hépatocellulaires) (INERIS, 2012).

Classements cancérogènes		
Composé	Classement	Organisme
Tétrachloroéthylène	Vraisemblablement cancérogène pour l'homme quelles que soient la voie d'exposition	EPA (2012)
	2A	CIRC (1995)
	2	Union européenne (JOCE, 2008) ² ;

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le tétrachloroéthylène comme mutagène pour les cellules germinales (JOCE 2008).

Des études de génotoxicité ont été conduites et aboutissent à des résultats positifs. Pour autant, certains experts ne reconnaissent pas les lignées cellulaires utilisées pour ces tests et donc l'Union Européenne n'a pas classée comme génotoxique le tétrachloroéthylène.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le tétrachloroéthylène comme toxique pour la reproduction (JOCE 2008).

Les données chez l'homme et l'animal ne permettent pas de conclure sur le caractère reprotoxique du tétrachloroéthylène (INERIS, 2012).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

▪ ATSDR, 1997 : 0,2 ppm (1380 µg.m⁻³) / 1-14j

La VTR est établie à partir de l'étude de Altmann *et al.*, (1992) qui a exposé 28 hommes, 4h/jour, pendant 4 j à une concentration de 10 ou 50 ppm. Un NOAEL de 10 ppm (67,8 mg.m⁻³) a été déterminé pour des **effets neurologiques**. Un NOAEL ajusté sur le temps d'exposition a été calculé (1,66 ppm soit 11,2 mg.m⁻³) auquel un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour la variabilité humaine.

▪ OEHHA, 2008 : 20 mg.m⁻³ / 1h

La VTR est établie à partir de l'étude de Stewart *et al.*, (1970) qui a exposé 3 individus durant 3 j à une concentration de 700 mg.m⁻³ de PCE. Cette valeur a été retenue comme LOAEL et la durée d'exposition a été ajustée sur 1h d'exposition (soit 1200 mg.m⁻³). Le LOAEL a été déterminé pour des **effets sur le système nerveux central**

(perte de la coordination, maux de tête) auquel un facteur d'incertitude de 60 a été appliqué (6 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Ineris, 2018 : 1380 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / I-14j (ATSDR, 1997)**

L'Ineris ne considère pas les VTR de l'OEHA comme des VTR aiguës. Pour l'Ineris, seul l'ATSDR propose une VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

- **Expertise Anses, 2010 - 2018 : 1380 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / I-14j (ATSDR, 1997)**

L'analyse approfondie des valeurs de références existantes dans le cadre de l'élaboration des VGAI, a permis de retenir la VTR aiguë de l'ATSDR.

3.2. VTR sur 8 heures

- **Expertise Anses, 2018 : 400 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

Il s'agit de la même VTR proposée en 2018 par l'Anses pour des effets chroniques. S'y reporter pour les détails.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

- **Santé Canada, 1992 : 0,36 mg.m^{-3}**

Cette valeur est établie à partir de l'étude du NTP (1986) qui a porté sur l'exposition de souris 6h/j, 5j/sem pendant 103 semaines. A la dose la plus faible testée (100 ppm = 678 mg.m^{-3}) les souris ont présenté des effets au niveau **respiratoire, hépatique et rénal**. Le LOAEC de 100 ppm a été ajusté sur la durée d'exposition, le volume respiratoire et le poids et un facteur d'incertitude de 1 000 a été appliqué (10 pour la variabilité inter-espèce, 10 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour l'utilisation d'une LOAEC).

- **ATSDR, 1997 : 0,04 ppm (271 $\mu\text{g.m}^{-3}$)**

La VTR est établie à partir de l'étude en milieu professionnel de Ferroni *et al.*, (1992) dans laquelle 60 femmes ont été exposées pendant 10 ans, 8h/j, 5j/semaine à du tétrachloroéthylène. Un LOAEL de 15 ppm (101,7 mg.m^{-3}) a été déterminé pour des **effets neurologiques**. Un NOAEL ajusté sur le temps d'exposition a été calculé (3,57 ppm soit 24,2 mg.m^{-3}) auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité humaine et 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme).

- **OMS, 2000 : 0,25 mg.m^{-3}**

La valeur guide est établie à partir de l'étude en milieu professionnel de Mutti *et al.* (1992) qui a porté sur l'exposition pendant 10 ans de travailleurs des pressings. Un LOAEL de 102 mg.m^{-3} a été déterminé pour des **effets rénaux**, soit un LOAEL ajusté sur la durée d'exposition de 24,3 mg.m^{-3} auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité intra-espèce).

- **RIVM, 2001 : 0,25 mg.m^{-3}**

Le RIVM adopte la valeur guide de l'OMS comme concentration tolérable admissible.

- **OMS/IPCS, 2006 : 0,2 mg.m^{-3}**

La VTR est établie à partir de l'étude en milieu professionnel de Seiber (1989) qui a porté sur 101 travailleurs de pressings exposés pendant 10 ans. Un LOAELC de 83 mg.m^{-3} a été déterminé pour des **effets neurologiques (vitesse de perception retardée, détérioration de l'attention et de la détection visuelle)**. Un LOAEC ajusté a été calculé pour une exposition continue soit un LOAEC ajusté de 20 mg.m^{-3} auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'utilisation d'un LOAEC et 10 pour la variabilité intra-espèce).

- **EPA, 2012 : 40 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

La VTR est établie à partir de 2 études :

- l'étude de Echeverria *et al.*, (1995) a porté sur l'exposition professionnelle de 65 travailleurs exposés à du tétrachloroéthylène. Un LOAEL de 156 mg.m^{-3} a été observé pour des **effets neurotoxiques** (temps de réaction et effets cognitifs) soit un LOAEL équivalent humain de 56 mg.m^{-3} auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude

1000 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 le manque de données et 10 pour la variabilité intra-espèce). Soit un RfC de 0,056 mg.m⁻³.

- l'étude de Cavalleri *et al.*, (1994) a porté sur l'exposition professionnelle de 35 travailleurs exposés à du tétrachloroéthylène et 35 témoins. Un LOAEL de 42 mg.m⁻³ a été observé pour des **effets neurotoxiques** (vision des couleurs) soit un LOAEL équivalent humain de 15 mg.m⁻³ auquel a été appliqué un facteur d'incertitude 1000 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 le manque de données et 10 pour la variabilité intra-espèce). Soit un RfC de 0,015 mg.m⁻³.

La RfC retenue est obtenue en réalisant la médiane des valeurs disponibles de chacune des 2 études, soit une RfC de 40 µg.m⁻³.

▪ **Expertise Anses, 2010 : 250 µg.m⁻³ (OMS, 2000) - VGAI**

L'expertise approfondie des valeurs de référence par l'Anses dans le cadre de l'élaboration de **VGAI**, aboutit à retenir la VTR de l'OMS.

▪ **Expertise Ineris, 2013 : 250 µg.m⁻³ (OMS, 2006)**

▪ **Expertise Anses, 2018 : 400 µg.m⁻³**

Dans l'étude de Cavalleri *et al.* (1994), la moyenne d'exposition globale était de 6,2 ppm soit 41 mg.m⁻³ (7,3 ppm (50 mg.m⁻³) pour les 22 opérateurs et 4,8 ppm (33 mg.m⁻³) pour les 13 personnes affectées au repassage). La durée d'exposition moyenne était de 8,8 années. Les résultats sur les 35 personnes montrent une augmentation significative de l'Index de **confusion des couleurs** (ICC). Cette augmentation n'est pas significative pour le sous-groupe des 3 personnes affectées au repassage.

Les experts du CES ont retenu une LOAEC de 50 mg.m⁻³ (7,3 ppm).

Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué:

LOAECADJ= 50 x [(8h/24h) x (5j/7j)] = 11,9 mg.m⁻³, arrondi à 12 mg.m⁻³ (1,8 ppm)

Le calcul de la VTR a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017):

- Variabilité inter-espèces (UFA): 1. Étude clé réalisée chez l'Homme,
- Variabilité interindividuelle (UFH): 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible,
- Utilisation d'une LOAEC (UFB/L): 3 Valeur retenue lors d'utilisation d'un LOAEL (Anses 2017)
- Insuffisance des données (UFD): 1 car l'analyse bibliographique a révélé qu'il existait de nombreuses études sur le PCE.

Un facteur d'incertitude global de 30 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

3.4.2. Effets cancérogènes

▪ **EPA, 2012 : 2,6 10⁻⁷ (µg.m⁻³)⁻¹**

La VTR est établie pour des **tumeurs hépatocellulaires** (adénomes et carcinomes) sur la base de l'étude de JISA (1993) qui a porté sur l'exposition par inhalation de souris.

▪ **OEHHA, 2009 : 5,9.10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹**

La VTR est basée sur l'étude du NTP (1986) qui a porté sur des souris et des rats, exposés à 100 ou 200 ppm de tétrachloroéthylène (pour les souris) et 200 ppm ou 400 ppm (pour les rats), 6h/j, 5j/semaine pendant 103 semaines. La VTR est établie pour un risque de **tumeurs du foie** observé chez les souris.

▪ **Expertise Ineris, 2013 : 2,6 10⁻⁷ (µg.m⁻³)⁻¹ (US-EPA, 2012)**

3 organismes proposent des VTR cancérogènes. L'Ineris retient la VTR établie sur l'étude clé la plus complète, à savoir l'étude de JISA qui est plus complète et permet de déterminer une relation dose-effet plus fiable dans la mesure où 3 concentrations ont été testées pour chacune des 2 espèces.

▪ **Expertise Anses, 2018 : 2,6 10⁻⁷ (µg.m⁻³)⁻¹ (US-EPA, 2012)**

L'Anses retient, dans le cadre de sa sélection de VTR, l'ERU de l'US-EPA.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 1997 : 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹ / 1-14j**

La VTR est établie à partir de l'étude de Fredriksson *et al.*, (1993) qui a exposé des souris NMRT par gavage, à des concentrations de tétrachloroéthylène de 0, 5 ou 320 mg.kg⁻¹.j⁻¹, pendant 7j à partir du 10^{ème} jour après la naissance. Un LOAEL de 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été déterminé pour des **effets sur le développement** auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme).

- **Expertise Ineris, 2013 : 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹ / 1-14j (ATSDR, 1997)**

Seul l'ATSDR propose une VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

- **Santé Canada, 1992 : 14 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

La VTR est établie à partir d'une étude expérimentale chez des rats exposés au tétrachloroéthylène *via* l'eau de boisson durant 90 jours (Hayes *et al.*, 1986). Un NOAEL de 14 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été observé pour des **effets hépatiques et rénaux** auquel il est appliqué un facteur d'incertitude 1000 (10 pour la variabilité inter-espèce, 10 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour l'utilisation d'une étude sub-chronique).

- **RIVM, 2001 : 16 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

La VTR est basée sur l'étude de Vries *et al.*, (1982) qui a exposé des rats par gavage. Un NOAEL de 16 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été déterminé pour des **effets sur le foie**. Les facteurs d'incertitude appliqués ne sont pas cités.

- **OMS/IPCS, 2006 : 50 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

Cette VTR est dérivée de la VTR de l'OMS/IPCS de 0,2 mg.m⁻³ pour des **effets neurologiques** à l'aide d'un modèle PBPK. Selon ce modèle, l'ingestion de tétrachloroéthylène présent dans l'eau de boisson à raison de 0,047 mg.kg⁻¹.j⁻¹, donnerait une ASC plasmatique (aire sous la courbe correspondant à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini) similaire à celle que l'on obtiendrait en cas d'exposition continue à une concentration de tétrachloroéthylène dans l'air inhalé égale à 0,2 mg/m³. Cette valeur relative à la voie orale a été arrondie pour donner une dose journalière tolérable égale à 50 µg.kg⁻¹.j⁻¹.

- **OMS, 2008 : 14 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

La VTR est établie à partir de 2 études :

- L'étude de Buben et O'Flaherty (1985) qui a exposé des souris mâle Swiss-Cox à des doses de tétrachloroéthylène de 0, 14, 70, 700 ou 1400 mg.kg⁻¹.j⁻¹.
- L'étude de Hayes *et al.*, (1986) qui a exposé des rats Sprague Dawley à des doses de tétrachloroéthylène de 14, 400 ou 1400 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Dans ces deux études un NOAEL de 14 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est retenu pour des **effets hépatiques** auquel il est appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour la variabilité intra-espèces, 10 pour la variabilité inter-espèces et 10 pour tenir compte du potentiel cancérogène).

- **EPA, 2012 : 6 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

La VTR est établie à partir de 2 études pour la voie inhalation avec une extrapolation voie à voie :

- l'étude de Echeverria *et al.*, (1995) a porté sur l'exposition professionnelle de 65 travailleurs exposés à du tétrachloroéthylène. Un LOAEL de 9,7 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été observé pour des **effets neurotoxiques** auquel a été appliqué un facteur d'incertitude 1000 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 le manque de données et 10 pour la variabilité intra-espèce). Soit un RfC de 0,0097 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

- l'étude de Cavalleri *et al.*, (1994) a porté sur l'exposition professionnelle de 35 travailleurs exposés à du tétrachloroéthylène et 35 témoins. Un LOAEL de $2,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été observé pour des **effets neurotoxiques** auquel a été appliqué un facteur d'incertitude 1000 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 le manque de données et 10 pour la variabilité intra-espèce). Soit un RfC de $0,0026 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

La RfC retenue est obtenue en réalisant la médiane des valeurs disponibles de chacune des 2 études, soit une RfC de $6 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

- **Expertise Ineris, 2013 : $14 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (OMS, 2008)**

5 valeurs de VTR sont disponibles. Les VTR de l'OMS/IPCS et de l'US-EPA sont dérivées d'une étude respiratoire. L'Ineris ne retient pas cette démarche d'extrapolation voie à voie. Les VTR de l'OMS et du RIVM retiennent des études orales chez les animaux. Compte tenu des durées d'exposition des études sources, c'est la valeur élaborée par l'OMS qui est adaptée. A noter que l'Ineris ne discute pas de la VTR de Santé Canada.

- **Expertise Anses, 2014 : $14 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (OMS, 2008)**

Dans son ERS associée aux situations de non-conformités pour tri et le tétrachloroéthylène dans les EDCH (2016), l'Anses reconnaît en 2016 que la VTR proposée par l'OMS en 2008 est la plus pertinente parmi celles disponibles.

4.3.2. Effets cancérogènes

- **OEHHA, 2001 : $5,1.10^{-4} \text{ (} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

Cette valeur est établie à partir d'une étude par gavage chez la souris (NCI, 1977). Les animaux ont été exposés au tétrachloroéthylène 5 jours par semaine pendant 78 semaines. Une augmentation de l'incidence des **carcinomes hépatocellulaires** a été observée chez les deux sexes (d'après INERIS, 2012).

- **EPA, 2012 : $2,1.10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$**

La VTR est établie pour des **tumeurs hépatocellulaires** (adénomes et carcinomes) sur la base de l'étude de JISA (1993) qui a porté sur l'exposition par inhalation de souris mâles.

- **Expertise Ineris, 2013 : $5,1.10^{-4} \text{ (} \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (OEHHA, 2001)**

La valeur de l'OEHHA est retenue car elle est basée sur une étude expérimentale par gavage alors que celle de l'EPA utilise une extrapolation voie à voie. L'Ineris ne recommande pas l'utilisation de l'extrapolation voie à voie.

- **Expertise Anses, 2016 : $2,1.10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (EPA, 2012)**

Dans son ERS associée aux situations de non-conformités pour tri et le tétrachloroéthylène dans les EDCH (2016), l'Anses reconnaît en 2016 que la VTR proposée par l'EPA en 2012 est la plus pertinente parmi celles disponibles.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Tétrachloroéthylène								
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	1380 $\mu\text{g.m}^{-3}$	1-14j	H	Effets neurologiques	NOAEL = 67,8 mg.m^{-3}	10	Expertise Ineris, 2013 (ATSDR, 1997)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	0,4 mg.m^{-3}	-	H	Effets neurologiques	LOAELC = 83 mg.m^{-3}	100	Expertise Anses 2018
	Chronique – Effets cancérogènes	2,6 10^{-7} ($\mu\text{g.m}^{-3}$) ⁻¹	-	A	Tumeurs hépatocellulaires	-	-	Expertise Anses, 2018 (EPA, 2012)
Digestive	Aiguë	0,05 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	1-14j	A	Effets sur le développement	LOAEL = 5 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	100	Expertise Ineris, 2013 (ATSDR, 1997)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	14 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	-	A	Effets hépatiques	NOAEL = 14 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	1000	Expertise Anses, 2016 (OMS, 2008)
	Chronique – Effets cancérogènes	2,1 10^{-6} ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ⁻¹	-	A	Tumeurs hépatocellulaires	-	-	Expertise Anses 2016 (EPA, 2012)

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 20 ppm (138 mg.m⁻³) (INRS, 2012)

VLE = 40 ppm (275 mg.m⁻³) (INRS, 2012)

7. Bibliographie

Anses, Juillet 2018, Élaboration de VTR par voie respiratoire pour le perchloroéthylène, Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2016SA0117RA.pdf> (consulté en août 2018)

Anses, 2016, AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement de la limite de qualité du trichloroéthylène et du tétrachloroéthylène - Actualisation de l'avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments du 28 décembre 2006 - Avis du 19 décembre 2014 révisé le 26 janvier 2016. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2013SA0205.pdf> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1997, Toxicological Profile for Tétrachloroéthylène, www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp18.pdf (consulté en août 2012).

EPA (Environmental Protection Agency), 2012, Tétrachloroéthylène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0106.htm> (consulté en août 2012).

Ineris (Institut national de l'environnement industriel et des risques), 2014, Tétrachloroéthylène, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, INERIS –DRC-10-109974-00927D.doc Version N°5.3 – février 2014, 89 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2004, Tétrachloroéthylène, Fiche toxicologique N°29, 11 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2012, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 32 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 2006, Concise international chemical assessment document 68, Tétrachloroéthylène, <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad68.htm#fre>

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=228

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, 288p.

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>.

OMS, 2008, Guidelines for drinking-water quality. Third edition. 3rd., 668p., http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf (consulté en août 201).

Tétrachlorure de carbone

I. Généralités

I.1. Utilisation et source d'émission

Le tétrachlorure de carbone a quelques usages restreints comme :

- solvant pour des huiles, des cires, des vernis, des résines
- agent de chloration pour des composés organiques

Ce produit était beaucoup utilisé dans le passé, notamment comme fumigant, réfrigérant et dans le nettoyage à sec.

I.2. Sources d'exposition

Le tétrachloroéthylène n'est pas émis naturellement dans l'environnement. Les émissions sont anthropiques (Ineris, 2005).

I.3. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, le tétrachlorure de carbone est uniquement sous forme vapeur lorsqu'il est présent dans l'atmosphère. Le tétrachlorure de carbone est une substance volatile qui se retrouvera donc préférentiellement dans l'atmosphère.

Dans l'eau, le tétrachloroéthylène est modérément soluble.

Dans les sols, la mobilité du tétrachlorure de carbone est forte. Compte tenu de sa constante de Henry, la volatilisation du tétrachlorure de carbone à partir des sols humides est un processus significatif.

Concentrations environnementales en tétrachlorure de carbone			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	0,5 à 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$		INERIS, 2007
Eau	< 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Eau de surface	INERIS, 2007

I.4. Facteurs de conversion

1 ppm = 6,292 mg.m^{-3}

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le tétrachlorure de carbone est absorbé principalement par inhalation et par voie orale. L'absorption cutanée est moins importante et moins rapide.

2.2. Toxicité aiguë

Les cas d'intoxication au tétrachlorure de carbone résultent d'ingestion accidentelle ou volontaire ou le plus souvent d'exposition par inhalation aux vapeurs. Les principaux effets de l'exposition aiguë sont la dépression du système nerveux central, des troubles hépatiques et des lésions rénales (ATSDR, US EPA).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Une étude de mortalité réalisée dans une industrie de fabrication de métaux a mis en évidence une légère augmentation de la mortalité par cirrhose hépatique chez des salariés potentiellement exposés au tétrachlorure de carbone (Teta et Ott, 1988).

Une autre étude épidémiologique a été menée chez des salariés de 3 usines. Une augmentation significative de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de la gamma-glutamyl transférase (gammaGT) est rapportée pour l'ensemble des groupes exposés au tétrachlorure de carbone.

Des atteintes hépatiques fulminantes n'ont été observées que chez deux sujets connus pour avoir une consommation alcoolique importante, ce qui suggère un effet synergique entre l'alcool et le tétrachlorure de carbone (Manno et al., 1996).

Sur 17 employés exposés au tétrachlorure de carbone, quinze des sujets se plaignaient de nausées, anorexie, vomissements, douleurs épigastrique, céphalées, étourdissements, troubles anxieux. Une semaine après la réduction des expositions les signes ont disparu (Kazantis et al., 1960).

2.3.2. Effets cancérigènes

Classements cancérigènes		
Composé	Classement	Organisme
Tétrachlorure de carbone	B2 : probablement cancérigène pour l'homme	EPA (1991)
	2B : pourrait être cancérigène	CIRC (1999)
	3 : substance préoccupante	Union européenne (JOCE, 2004) ² ;

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

La substance a été examinée par l'Union Européenne mais n'a pas été classée génotoxique (JOCE, 2004).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

A notre connaissance, il n'existe pas de données disponibles chez l'homme. (Ineris, 2007)

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. Effets à seuil - Exposition aiguë par inhalation

L'OEHHA a établi un REL de 0,3 ppm (1,9 mg.m-3) pour une exposition aiguë d'une heure par inhalation au TCC (OEHHA, 2008).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rates gestantes exposées du 6 au 15ème jour de gestation, 7 h/j, à des concentrations de 300 et 1 000 ppm (1 917 et 6 390 mg.m-3) (Schwetz et al., 1974). Une LOAEC de 300 ppm est définie et correspond à un retard de croissance fœtale (diminution de la longueur vertex-coccyx et du poids corporel).

Facteur d'incertitude : un facteur de 1 000 est appliqué (10 pour la variabilité inter-espèce, 10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population et 10 pour l'utilisation d'une LOAEC).

Calcul : $300 \text{ ppm} \times 1/1\,000 = 0,3 \text{ ppm (1,9 mg.m-3)}$

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice.

3.2. Effets à seuil - Exposition sub-chronique par inhalation

L'ATSDR a établi un MRL de 0,03 ppm (0,19 mg.m-3) pour une exposition sub-chronique par inhalation au TCC (2005).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats exposés pendant 173-205 jours, 7 h/j, 5 j/7, pendant 6 à 7 mois, à des concentrations de 5 – 10 – 25 – 50 – 100 – 200 – 400 ppm (32 – 64 – 160 – 320 – 640 – 1 278 – 2 556 mg.m-3) (Adams et al., 1952). Une NOAEC de 5 ppm (32 mg.m-3) est définie, ainsi qu'une LOAEC de 10 ppm (64 mg.m-3) pour les effets hépatiques (augmentation du poids du foie, des lipides et du cholestérol estérifié).

Un ajustement pour une durée d'exposition continue (5 j/7, 7 h/j) est réalisé. L'extrapolation à l'homme a été réalisée à partir de la valeur 1 du rapport des coefficients de partage sang/gaz chez le rat et l'homme, retenue par défaut :

$\text{NOAEC Adj HEC} = 5 \text{ ppm} \times 5 \text{ j/7 j} \times 7 \text{ h/24 h} = 1,04 \text{ ppm}$.

Facteur d'incertitude : un facteur de 30 est appliqué (10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population et 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme).

Calcul : $1,04 \text{ ppm} \times 1/30 = 0,03 \text{ ppm} (0,19 \text{ mg.m-3})$

Indice de confiance : cet organisme n'accorde pas d'indice.

3.3. Effets à seuil - Exposition chronique par inhalation

L'ANSES a établi une VTR de 0,0184 ppm (0,11 mg.m-3) pour une exposition chronique par inhalation (ANSES, 2017).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez le rat et la souris exposés pendant 104 semaines, 6 h/j, 5 j/7, à des concentrations de 5 - 25 - 125 ppm (32 – 160 - 799 mg.m-3) (Nagano et al., 2007a). L'effet critique retenu est l'augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatiques chez la souris qui survient dès 5 ppm (32 mg.m-3). Une concentration d'exposition a été modélisée à l'aide du logiciel BMDS de l'US EPA pour cet effet. Une BMD de 4,2 ppm a été déterminée ainsi qu'une BMDL95% de 2,6 ppm.

Un ajustement pour une durée d'exposition continue (5 j/7, 6 h/j) est réalisé : $2,6 \text{ ppm} \times 5 \text{ j/7 j} \times 6 \text{ h/24 h} = 0,46 \text{ ppm} (2,91 \text{ mg.m-3})$.

Un ajustement allométrique a été réalisée, le TCC étant considéré comme un gaz à action systémique et les coefficients de partage sang/air pour l'homme et la souris n'étant pas connus, une valeur par défaut de 1 a été retenue (US EPA, 1994).

Facteurs d'incertitude : un facteur de 25 est utilisé (2,5 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population).

Calcul : $2,91 \text{ mg.m-3} \times 1/25 = 0,1164 \text{ mg.m-3}$, arrondi à 0,11 mg.m-3 (0,0184 ppm)

Indice de confiance : moyen /fort (Fort pour la nature et la qualité des données, l'étude source, la dose critique, et moyen pour le choix de l'effet critique et le mode d'action).

3.4. Effets à seuil - Exposition aiguë par voie orale

L'ATSDR a établi un MRL de 0,02 mg.kg-l.j-l pour une exposition aiguë par voie orale au TCC (2005).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez les rats mâles exposés pendant 10 jours par gavage à des concentrations de 5 – 10 – 20 – 40 – 80 - 160 mg.kg-l.j-l (Smialowicz et al., 1991). Un LOAEL de 5 mg.kg-l.j-l est défini pour une dégénérescence vacuolaire des cellules hépatiques.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 300 est utilisé (10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 3 pour l'utilisation d'un LOAEL).

Calcul : $5 \text{ mg.kg-l.j-l} \times 1/300 = 0,02 \text{ mg.kg-l.j-l}$

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice.

3.5. Effets à seuil - Exposition sub-chronique par voie orale

L'ATSDR a établi un MRL de 0,007 mg.kg-l.j-l pour une exposition sub-chronique par voie orale au TCC (2005).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez les rats exposés pendant 12 semaines (5 jours par semaine) par gavage à des concentrations de 1 – 10 – 33 mg.kg-l.j-l (Bruckner et al., 1986). Un NOAEL de 1 mg.kg-l.j-l a été déterminé pour les effets hépatiques (vacuolisation centrolobulaire et augmentation des activités de SDH sérique). Un ajustement pour une durée d'exposition continue (5 j/7) est réalisé :

$1 \text{ mg.kg-l.j-l} \times 5 \text{ j/7} = 0,71 \text{ mg.kg-l.j-l}$

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 est utilisé (10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population et 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme).

Calcul : $0,71 \text{ mg.kg-l.j-l} \times 1/100 = 0,007 \text{ mg.kg-l.j-l}$

3.6. Effets à seuil - Exposition chronique par voie orale

L'US EPA a établi une RfD de 0,004 mg.kg-l.j-l pour exposition chronique par voie orale au TCC (2010).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez les rats exposés pendant 12 semaines (5 j/7) par gavage à des concentrations de 1 – 10 – 33 mg.kg-l.j-l (Bruckner et al., 1986). L'effet critique retenu est l'augmentation de l'activité de la SDH sérique.

Une BMD 7,32 mg.kg-l.j-l et une BMDL de 5,46 mg.kg-l.j-l ont été déterminées. Un ajustement pour une durée d'exposition continue (5 j/7) est réalisé à partir de la BMDL : $5,46 \text{ mg.kg-l.j-l} \times 5 \text{ j/7} = 3,9 \text{ mg.kg-l.j-l}$

Facteurs d'incertitude : un facteur de 1 000 est utilisé (10 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population, 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 3 pour l'extrapolation des effets sub-chroniques aux effets chroniques et 3 pour l'absence d'étude de reprotoxicité sur plusieurs générations).

Calcul : $3,9 \text{ mg.kg-l.j-l} \times 1/1\,000 = 0,004 \text{ mg.kg-l.j-l}$

Indice de confiance : moyen tant pour la qualité de l'étude source, la complétude de la base de données ainsi que la VTR élaborée.

4. Bibliographie

INERIS, portail des substances chimique : <https://substances.ineris.fr/substance/56-23-5>

CNESST : <https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca>

Thallium (N° CAS 7440-28-0) – REV 12/2014

I. Généralités

I.1. Identification

Le thallium élémentaire est un métal mou et malléable de couleur blanc bleuâtre.

I.2. Sources d'exposition

La présence de thallium dans l'environnement résulte à la fois de processus naturels et de l'activité humaine. Ce métal est omniprésent dans la nature et on le rencontre en particulier dans les minerais sulfurés de divers métaux lourds, quoiqu'en principe à faibles concentrations. Le thallium n'est produit industriellement qu'en petites quantités. Le thallium et ses dérivés ont des applications industrielles très diverses. Ils entrent dans la composition de crèmes épilatoires, de rodenticides et d'insecticides, mais ces utilisations sont désormais strictement limitées. On utilise principalement le thallium et ses dérivés dans les industries électriques et électroniques ainsi que pour la fabrication de verres spéciaux. La scintigraphie en général et le diagnostic du mélanome en particulier constituent des applications importantes du radio-thallium en médecine. Du thallium peut être libéré dans l'environnement par des fonderies, des centrales thermiques à charbon, des briqueteries et des cimenteries.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le thallium est rapidement et bien absorbé au niveau des voies digestives et respiratoires et il pénètre également travers la peau. Il se répartit rapidement dans l'ensemble des organes et traverse la barrière placentaire (comme le montre sa fixation rapide dans les tissus foetaux) ainsi que la barrière hématoencéphalique. L'élimination du thallium peut s'effectuer par la voie digestive (essentiellement par des mécanismes indépendants de l'excrétion biliaire), par les reins, les cheveux, la peau, la sueur et le lait maternel.

2.2. Toxicité aiguë

Aucune donnée disponible dans la littérature ne permet d'évaluer l'impact d'une exposition aiguë au thallium par voie respiratoire, en effet, seuls les effets aigus par voie orale sont renseignés (empoisonnement).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

L'inhalation chronique de thallium (pendant 16 à 17 ans) étudiée dans le cadre d'une enquête ayant porté sur des travailleurs exposés à des niveaux supérieurs à 0,01 m/m³ est susceptible d'impacter le système nerveux (asthénie et névrose) et d'induire des troubles vasculaires (Poliakova et al, 1977, cité par Stockinger, 1981).

L'ingestion chronique de thallium est susceptible d'engendrer une large palette d'effets sur la santé qui sont renseignés par différentes études : Brockhaus (1981) indique que les effets principaux sont des troubles du sommeil, des maux de tête, une fatigue et d'autres caractéristiques de l'asthénie. Des effets secondaires ont été aussi possible tels qu'une augmentation de la prévalence des anomalies de la peau, de la perte de cheveux ou un dysfonctionnement gastro-intestinal. Prick (1955) a quant à lui noté une douleur, surtout au début, dans les articulations, comme les chevilles, les genoux et la colonne vertébrale thoracique. Enfin, Schmidbauer & Klingler (1979) listent un tableau clinique qui recense principalement des effets neurologiques (polyneuropathie, plus marquée dans les membres inférieurs, lésion du nerf optique, troubles psychiatriques, perte précoce de la sensibilité de la partie antérieure rameaux des nerfs intercostaux).

2.3.2. Effets cancérigènes

Aucune étude de cancérogénèse n'a été retrouvée dans la littérature.

3. Valeurs toxicologiques de référence

Aucune valeur toxicologique de référence n'a été retrouvée dans la littérature.

4. Valeurs d'exposition professionnelles

Aucune valeur d'exposition professionnelle n'a été trouvée dans la littérature consultée.

Toluène (N° CAS 108-88-3) –REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le toluène est, à température et pression ambiante, un liquide incolore, à odeur aromatique. Il est facilement inflammable (INRS, 2004).

I.2. Utilisation

Le toluène est utilisé pour améliorer l'indice d'octane de l'essence automobile, en mélange avec le benzène et les xylènes. Il est également utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication du benzène et comme solvant dans les peintures et les adhésifs (Ineris, 2005).

I.3. Sources d'exposition

Le toluène présent dans l'air est essentiellement d'origine anthropique. Il provient de l'évaporation à partir de l'essence automobile (65 %) et de l'industrie pétrolière et des procédés industriels. Les sources naturelles d'émissions sont les volcans et les feux de forêts (Ineris, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le toluène se volatilise rapidement, à partir de l'eau ou des sols. Sa demi-vie dans l'air est de quelques jours à plusieurs semaines (IPCS-Inchem, 1986).

Dans l'eau, le toluène est peu soluble, il se volatilise.

Dans les sols, le toluène est moyennement mobile. Il peut atteindre les nappes souterraines. Il n'a pas été recueilli de données sur les concentrations en toluène dans les sols dans la littérature consultée.

Dans les végétaux il n'a pas été retrouvé de données sur le comportement du toluène.

Concentrations environnementales en toluène			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	Zone rurale éloignée : 0,2 µg.m ⁻³	Zone rurale éloignée : 225 échantillons	ATSDR, 2000
	Zone rurale : 1,3 µg.m ⁻³	Zone rurale : 248 échantillons	
	Zone urbaine : 11,0 µg.m ⁻³	Zone urbaine : 2519 échantillons	
	Zones urbaines : 20 µg.m ⁻³	Moyenne de 11 villes américaines en 1990	OMS, 2000
	Zones rurales : 3,5 à 5 µg.m ⁻³ Zones urbaines : 5,2 à 44,2 µg.m ⁻³	Echantillons canadiens entre 1983 et 1989 (6 zones urbaines et 2 zones rurales)	Santé Canada, 1992
Eau	Eau brute < 1 µg.L ⁻¹	Eau brute et traitée canadienne	IPCS-Inchem, 1986
	Eau traitée : 2 µg.L ⁻¹		
	Eaux de puits privés < 5 à 100 µg.L ⁻¹	Echantillons canadiens (Ontario) de 1987 et 1989	Santé Canada, 1992
	Eau potable : quelques µg.L ⁻¹		

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 3,75 mg.m⁻³ (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le toluène est bien absorbé par le tractus gastrointestinal et respiratoire et à un degré moindre par voie cutanée. Il se distribue dans les tissus riches en lipides comme le cerveau. Il est éliminé tel quel dans l'air expiré et dans les urines après transformation essentiellement en acide hippurique (INRS, 2004).

2.2. Toxicité aiguë

L'ingestion entraîne des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée), du système nerveux central (syndrome ébrieux, troubles de la conscience) et une pneumopathie d'inhalation (INRS, 2004).

L'inhalation de concentrations comprises entre 281 et 562 mg.m⁻³ induit des maux de tête, des vertiges, une irritation des muqueuses et une somnolence.

Ces troubles sont réversibles à l'arrêt de l'exposition (Ineris, 2005).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

A des concentrations élevées, le toluène provoque des effets neurologiques sévères (tremblements, ataxie, troubles de la mémoire). Il peut apparaître un syndrome psycho-organique (neurasthénie, diminution de la réponse aux tests psychomoteurs) (Ineris, 2005).

2.3.2. Effets cancérogènes

Les données épidémiologiques dont on dispose ne permettent pas d'évaluer la cancérogénicité ou la clastogénicité du toluène chez les humains. Le toluène ne s'est pas révélé cancérogène après avoir été inhalé par des rats et des souris dans le cadre d'une étude bien dirigée et par des rats, dans le cadre d'un essai biologique moins sensible. Dans la seule étude de cancérogenèse par voie orale, les auteurs ont conclu que le toluène provoquait une augmentation du nombre de tumeurs malignes totales chez les rats mais en raison des limites de l'étude, ces résultats ont toutefois été jugés équivoques (Santé Canada, 1991).

Classements cancérogènes du toluène	
Classement	Organisme
3	Union européenne (JOCE, 2004) ¹
2	Union européenne (JOCE, 2008) ²
3	CIRC (1999)
D	EPA (2005)
4	Santé Canada (1992)

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le toluène comme mutagène (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008).

Selon la plupart des indications, le toluène n'est pas génotoxique chez les mammifères ni chez les microorganismes (Santé Canada, 1991).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le toluène comme reprotoxique de catégorie 3 (JOCE, 2004) et comme toxique pour la reproduction de catégorie 2 (JOCE, 2008).

L'exposition maternelle entraîne une diminution des poids à la naissance, un retard de développement post-natal et une neurotoxicité (Ineris, 2005).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2000 : 1 ppm (3,8 mg.m⁻³) / 1-14 jours**

Cette VTR est basée sur un NOAEL de 40 ppm (150 mg.m⁻³) établi pour des **effets neurologiques (maux de tête, étourdissements, sensation d'intoxication)** chez l'Homme (Andersen *et al.*, 1983). 16 jeunes hommes ont été exposés à des concentrations de 0, 10, 40 et 100 ppm, 6 heures par jour pendant 4 jours consécutifs. L'exposition a été ajustée pour une exposition continue (40 ppm × 5j /7j × 8 h/24 h) qui ne correspond pas aux temps d'exposition expérimental des personnes (4 jours, 6 heures par jour et non 5 jours, 8 heures par jour). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 correspondant à la variabilité humaine. Depuis 2015, l'ATSDR propose d'autres VTR qui ne sont pas encore finalisées (version draft).

- **OEHHA, 2008 : 37 000 µg.m⁻³ / 1 heure**

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 375 mg.m⁻³ pour des **maux de tête, des étourdissements, une irritation nasale, une altération du temps de réaction** chez 16 jeunes adultes exposés pendant 6 heures (Andersen *et al.*, 1983) et un NOAEL de 150 mg.m⁻³. Ce NOAEL a été extrapolé pour 1 heure à la valeur de 368 mg.m⁻³. Un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué à ce NOAEL extrapolé pour tenir compte des sensibilités individuelles.

- **Expertise Ineris, 2014 : 3 800 µg.m⁻³ (ATSDR, 2000)**

- **Anses, 2017 : 21 000 µg.m⁻³**

Cette VTR a été établie à partir de l'étude de Kobald *et al.* (2015) et pour des effets sur le système nerveux central. Celle-ci porte sur 33 volontaires et met en évidence une altération de la discrimination visuelle observée à 200 ppm (LOAEC). Cette concentration a été retenue comme dose critique.

Dans l'étude de Kobald *et al.* (2015), les individus ont été exposés durant 40 minutes. Pour construire une VTR aiguë avec une durée d'applicabilité sur 24 heures, un ajustement temporel pour une exposition continue sur 24 heures est réalisé par le biais d'un modèle PBPK permettant d'identifier la concentration sanguine correspondant à la dose d'exposition de 200 ppm pour une durée de 2 heures. En considérant la valeur d'exposition de 1440 minutes (24 heures), une concentration ajustée a été estimée à 323 mg.m⁻³ (86 ppm). Le calcul de la VTR a été effectué à l'aide d'un facteur d'incertitude de 15 associé à la variabilité interindividuelle (5) et à l'utilisation d'un LOAEC au lieu d'un NOAEC (3).

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

En 2007, l'Anses a proposé une VTR de 5 000 µg.m⁻³, toutefois cette VTR n'est pas reconduite dans la mise à jour de cette analyse par l'Anses en 2017. En effet, cette valeur reposait sur un effet critique observé lors d'une exposition aiguë qui a été remis en question en 2017. Aucune VTR n'est donc disponible pour cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

- **EPA, 2005 : 5000 µg.m⁻³**

Cette valeur a été établie à partir de 10 études chez l'Homme en milieu professionnel (Abbate *et al.*, 1993 ; Boey *et al.*, 1997 ; Cavalleri *et al.*, 2000 ; Eller *et al.*, 1999 ; Foo *et al.*, 1990 ; Murata *et al.*, 1993 ; Nakatsuka *et al.*, 1992 ; Neubert *et al.*, 2001 ; Vrca *et al.*, 1995 ; Zavalic *et al.*, 1998). Dans ces études, il a été observé des **effets neurologiques** (altération de la vision des couleurs, altération de l'audition, diminution des performances fonctionnelles, modifications de la conduction nerveuse motrice et sensorielle, maux de tête, étourdissements). A partir du NOAEL obtenu dans ces 10 études, il a été calculé un NOAEL moyen (moyenne arithmétique) de 128 mg.m⁻³. Ce NOAEL a été ajusté à un NOAEL de 46 mg.m⁻³ pour une exposition continue comme suit :

$$\text{NOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{NOAEL} \times (V_T/V_H) \times 5/7$$

Avec $\text{NOAEL}_{\text{exposition continue}}$ = NOAEL ajusté pour une exposition 24H/24

V_T = taux de ventilation chez le travailleur pendant 8 heures de travail = $10 \text{ m}^3/\text{j}$

V_H = taux de ventilation pour une exposition continue de 24 heures = $20 \text{ m}^3/\text{j}$

Il a ensuite été appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte de la variabilité humaine.

▪ **ATSDR, 2000 : 0,08 ppm ($300 \mu\text{g.m}^{-3}$)**

L'ATSDR a fixé une valeur de référence de $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$ en exposition aérienne chronique, sur la base d'une étude réalisée chez l'Homme en milieu du travail (Zavalic *et al.*, 1998) et pour un risque de **trouble de la vision des couleurs**. Cette référence a été calculée à partir d'un LOAEL de 120 mg.m^{-3} divisé par un facteur de sécurité de 100 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour les variations inter humaines), après avoir ajusté le LOAEL à une exposition "vie entière" ($5/7 \times 8/24$).

Depuis 2015, l'ATSDR propose d'autres VTR qui ne sont pas encore finalisées (version draft).

▪ **OMS, 2000 : $260 \mu\text{g.m}^{-3}$**

L'OMS (2000) propose une VTR de $260 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition d'une semaine et pour des effets sur le **système nerveux central** chez l'Homme. Cette VTR a été établie à partir d'un LOAEL de 332 mg.m^{-3} d'après une étude en milieu du travail. Le LOAEL a été ajusté avec un facteur de 4,2 pour une exposition continue et un facteur d'incertitude de 300 (10 pour les variations interindividuelles, 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL et 3 pour les effets potentiels sur le développement du système nerveux). Cette valeur guide protège des effets sur la reproduction (avortements spontanés).

▪ **RIVM, 2001 : $400 \mu\text{g.m}^{-3}$**

Le RIVM propose la même VTR de $4 \times 10^{-1} \text{ mg.m}^{-3}$ que l'ancienne VTR estimée par l'US-EPA avant 2005. L'étude sur laquelle repose cette VTR est celle de Foo *et al.* (1990). Dans le cadre de cette étude, l'exposition au toluène de 30 femmes travaillant dans une usine d'assemblage électronique à Singapour a été estimée à 332 mg/m^3 sur une période de 5 ans. Cette concentration a été associée à un LOAEL pour des effets sur le système nerveux (effets neurocomportementaux). Le RIVM ne rappelle pas la composition du facteur d'incertitude qui a conduit l'EPA à déduire une VTR de $0,4 \text{ mg/m}^3$ à partir de ce LOAEL.

▪ **Santé Canada, 1991 : $3800 \mu\text{g.m}^{-3}$**

Santé Canada propose en 1991 une VTR de $3,8 \text{ mg.m}^{-3}$ à partir d'une étude de Andersen *et al.* (1983) également réalisée chez l'Homme. Les effets observés sont des **effets neurologiques**. Elle est dérivée d'un NOAEL de 150 mg.m^{-3} . Un facteur de correction de $6/24$ prenant en compte la durée d'exposition (8 heures par jour et 5 jours par semaine) et un facteur d'incertitudes de 10 tenant compte de la variabilité dans l'espèce humaine ont été appliqués à ce NOAEL [Santé Canada 1991]. Cette VTR est issue de la même étude et est égale à la VTR dérivée par l'ATSDR pour les expositions aiguës. Santé Canada précise qu'une étude plus appropriée (Foo *et al.*, 1993) a été publiée après la mise à jour de la VTR.

▪ **OEHHA, 2000 : $300 \mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette VTR a été établie à partir de l'étude de Hillefors-Berglund *et al.* (1995), portant sur des rats mâles Sprague-Dawley exposés par inhalation, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines. Le LOAEL a été déterminé à 80 ppm pour une **baisse du poids du cerveau (aire limbique subcorticale) et une altération des récepteurs de liaison à la dopamine**. Le NOAEL est de 40 ppm. Il a été ajusté pour une exposition continue ($40 \text{ ppm} \times 6/24 \text{ h} \times 5/7 \text{ j}$). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'utilisation d'une étude subchronique, 10 pour la variabilité intra-espèce). Cette VTR est supportée par celle obtenue à partir de l'étude de Foo *et al.* (1990) portant sur 30 travailleuses d'une usine d'assemblage de composants électroniques exposés à $10 \text{ m}^3.\text{j}^{-1}$ pendant en moyenne $5,7 \text{ ans} \pm 3,2 \text{ ans}$ (pour le groupe témoin : $2,5 \text{ ans} \pm 2,7 \text{ ans}$).

▪ **Expertise Ineris, 2013 : $3\,000 \mu\text{g.m}^{-3}$ (Anses, 2011)**

En 2014, l'Ineris retient la VTR proposée en 2011 par l'Anses ; A noter que cette VTR a été supprimée par l'Anses en 2017 et remplacée par celle décrite dans le paragraphe suivant. Cette recommandation n'est donc plus d'actualité.

▪ **Anses, 2017 : $19\,000 \mu\text{g.m}^{-3}$**

En 2009, le groupe de travail a considéré qu'aucune VTR disponible dans la littérature consultée n'était de qualité suffisante et s'est donc orienté vers une construction d'une VTR. Le groupe de travail VTR a retenu l'étude de Zavalic *et al.* (1998) qui a permis à l'ATSDR et l'US EPA de construire leur VTR. En 2017, l'Anses reprend la même étude source que celle appréhendée en 2010, mais en déduit une VTR différente. En effet, bien que la dose critique reste inchangée ($\text{NOAEL} = 123 \text{ mg.m}^{-3}$), l'ajustement temporel à l'aide d'un modèle PBPK et l'application d'un facteur

d'incertitude de 5 modifie la VTR proposée en 2010. La VTR proposée par l'Anses en 2017 est de 19 mg.m^{-3} et est associée à des effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs).

3.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2000: $800 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 1-14 j**

Cette VTR est établie à partir de l'étude de Dyer *et al.*, 1988, qui a exposé des rats Long-Evans (12 par niveau d'exposition), à des concentrations de 0, 250, 500 et $1000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ par gavage. Un LOAEL de $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été estimé pour des **effets neurologiques** auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine). Depuis 2015, l'ATSDR propose d'autres VTR qui ne sont pas encore finalisées (version draft).

- **Expertise Ineris, 2013 : $800 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2000)**

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2000: $20 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 14-365 j**

Cette VTR est établie à partir de l'étude de Hsieh *et al.*, 1990, qui a exposé des souris CD-1 (5 par niveau d'exposition) à des concentrations de 0, 5, 22 et $105 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ via l'eau de boisson, pendant 28 jours. Un LOAEL de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été estimé pour des **effets neurologiques** auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Ineris, 2013 : $20 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2000)**

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **Santé Canada, 1991 : $1250 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette VTR est établie à partir d'une DSENO la plus faible ou d'une DMENO de 375 mg.m^{-3} pour une **diminution du poids du corps** chez la souris (Huff, 1990) lorsqu'elle est exposée 6,5 heures par jour, 5 jours par semaine. Cette DMENO a été ajustée pour une exposition continue ($\times 6,5/24 \times 5/7$) et pour l'Homme en tenant compte du volume d'air inhalé par les souris ($0,043 \text{ m}^3.\text{j}^{-1}$) et du poids corporel des souris ($0,025 \text{ kg}$). Il est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variation intraspécifique, 10 pour la variation interspécifique). Il n'est pas appliqué de facteur 10 pour la durée subchronique de l'étude car la DSEO employée dans les études chroniques est supérieure à la PFDEO employée ici. Aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué pour l'utilisation d'une DMENO plutôt que pour une DSEO puisque l'effet observé était une diminution de la prise de poids sans aucun autre signe de toxicité.

- **RIVM, 2001 : $223 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Le RIVM (2001) a retenu la VTR de $223 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ proposée par l'OMS pour une exposition chronique par voie orale.

- **OMS, 2003 : $223 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez la souris par administration de toluène par gavage 5 jours par semaines, pendant 13 semaines. Un LOAEL de 312 mg/kg/j a été établi pour les **effets hépatotoxiques marginaux** (NTP, 1990). Un facteur d'incertitude de 1000 est appliqué (100 pour les variations inter- et intra-espèces et d'un autre facteur de 10 pour tenir compte de la courte durée de l'étude et du fait que la valeur utilisée pour la dérivation est un LOAEL).

- **EPA, 2005 : 80 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette VTR a été établie à partir d'une étude expérimentale de 13 semaines chez le rat (NTP, 1990). Il a été établi une BMDL (Benchmark Dose lower confidence Limit) de 238 mg.kg^{-1} correspondant à la limite basse de la dose associée à une augmentation de 10 % des individus ayant une **augmentation du poids des reins** supérieure au 98^{ème} percentile du poids des reins des rats témoins. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité humaine, 10 pour l'extrapolation d'effets subchroniques à des effets chroniques et 3 pour l'insuffisance de données et la contradiction des données d'immunotoxicité).

- **Expertise Ineris, 2013 : 80 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (US-EPA, 2005)**

4.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR chronique pour des effets sans seuil dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Toluène Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	21 000 µg.m ⁻³	24h	A	Diminution du poids de la progéniture	LOAEC = 323.4 mg.m ⁻³	100	Anses, 2017
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	19 000 µg.m ⁻³	-	H	Effets neurologiques	NOAEC = 123 mg.m ⁻³	5	Anses, 2017
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	800 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14j	A	Effets neurologiques	LOAEL = 250 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	10	Expertise Ineris, 2013 (ATSDR, 2000)
	Intermédiaire	20 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365j	A	Effets neurologiques	LOAEL = 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	300	Expertise Ineris, 2013 (ATSDR, 2000)
	Chronique – Effets non cancérogènes	80 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Augmentation du poids du rein	BMDL = 238 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	3000	Expertise Ineris, 2013 (EPA, 2005)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 192 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

VLCT = 384 mg/m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Afsset, 2007, Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances reprotoxiques. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement. 72 p.

Anses, 2011, Valeur toxicologique de référence par inhalation du toluène - Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective, 71 p.

Anses, Élaboration de VTR par voie respiratoire pour le toluène - Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective, 2017. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0102Ra.pdf> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2000, Toxicological Profile for toluene, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.html> (consulté en juin 2011).

CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), 2007, Évaluation globale de la cancérogénicité pour l'Homme, liste de tous les agents évalués à ce jour, <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/crthall.php> (dernière consultation le 03/05/2007).

EPA (Environmental Protection Agency), 2002, Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) Toluene Results, <http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/results32.htm> (consultation en juin 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), 2005, Toluene (CASRN 108-88-3), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0118.htm> (consulté en juin 2011)

Santé Canada, 1992. Loi Canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation N°4. Toluène, 34 p. (consulté en juin 2011)

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2005, Toluène, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, 50 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2004, Toluène, Fiche toxicologique N°74, 8 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), 2002, Valeurs Toxicologiques de Référence : Méthodes d'élaboration, 84 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem, 1986, Environmental Health Criteria 52 Toluene, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc52.htm> (dernière consultation 08/06/07).

JOCE, 2004, Commission directive 2004/73/EC, 29st ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999), http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=285 (consulté en juin 2011)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=560 (consulté en juin 2011)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air quality Guidelines for Europe, second edition, WHO Regional Publications, European Series, No. 91, 288 p.

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf (consulté en juin 2011)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2008, Guidelines for Drinking Water Quality, third edition, Vol.1, 668 p.

http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf (consulté en juin 2011)

Vanadium (N° CAS 7440-62-2) et ses composés – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le vanadium (n° CAS 7440-62-2) est un métal mou et gris qui peut exister dans plusieurs états d'oxydation : -1, 0, +2, +3, +4 et +5. La forme commerciale la plus commune est le pentoxyde de vanadium (V_2O_5 ; N° CAS 1314-62-1), qui se présente sous forme d'une poudre rouge-jaune ou vert cristallin (OMS, 2001). Les composés organiques de vanadium sont généralement instables (IPCS, 1988).

I.2. Utilisation

Le vanadium est principalement (75 - 85%) utilisé dans la sidérurgie comme un additif dans l'alliage de divers types d'acier qui sont notamment employés pour les pièces automobiles, ressorts, roulements à billes. Son utilisation dans les métaux non ferreux est importante pour l'industrie nucléaire et la construction aéronautique. Le vanadium est aussi largement utilisé comme catalyseur dans l'industrie chimique, où le pentoxyde de vanadium est particulièrement important pour la production d'acide sulfurique et de matières plastiques. De petites quantités de vanadium sont utilisées dans une variété d'autres applications (IPCS, 1988 ; ATSDR, 2009).

I.3. Sources d'exposition

Le vanadium est naturellement présent dans le sol, l'eau et l'air. Les sources naturelles de vanadium dans l'atmosphère sont les poussières continentales, les aérosols marins, et les émissions volcaniques. Les émissions de vanadium dans l'environnement sont principalement associées à des sources industrielles, les raffineries de pétrole en particulier et les centrales électriques utilisant du fioul et/ou du charbon riche en vanadium. Les rejets anthropiques de vanadium dans l'atmosphère ont été estimés comme étant supérieurs aux rejets naturels. Au contraire, les rejets naturels de vanadium dans l'eau et dans les sols sont beaucoup plus importants que les rejets atmosphériques d'origine anthropique (ATSDR, 2009).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, la combustion de fioul lourd et de charbon, en particulier dans les centrales au fioul/au charbon, dans les raffineries, et dans les chaudières industrielles est la principale source d'émissions anthropiques de vanadium dans l'atmosphère. En fonction de son origine, le pétrole peut contenir entre 1 à 1400 ppm¹ de vanadium. Au cours de la combustion de fioul lourd, les composés de vanadium présents sont oxydés et transformés en divers composés (par exemple, en pentoxyde de vanadium, en tétraoxyde de vanadium, en trioxyde de vanadium, et en dioxyde de vanadium). Ces composés sont émis sous forme de cendres volantes dans l'atmosphère (IPCS, 1988).

Dans l'eau, la plupart des eaux douces superficielles contiennent généralement moins de 3 mg de vanadium / litre (OMS, 2001). Les sources naturelles de rejet de vanadium à l'eau sont les dépôts atmosphériques secs et humides, l'érosion des sols et le lessivage des roches et des sols. La plus grande quantité de vanadium émise correspond à l'érosion hydrique des sols (à l'échelle mondiale, 32 300 tonnes de vanadium sont dissoutes et 308 650 tonnes supplémentaires transportées sous forme de particules et de sédiments en suspension). Les rejets anthropiques dans l'eau et les sédiments sont beaucoup plus faibles que les rejets naturels. Ces sources de vanadium dans l'eau sont liées aux résidus de lixiviation des minerais et des argiles, aux boues d'épuration urbaines, à certains engrais, et aux lixiviats provenant des dépôts de cendres et de charbon (ATSDR, 2009).

Dans les sols, les rejets naturels de vanadium dans le sol sont liés à l'altération de roches contenant des minéraux de vanadium, aux dépôts atmosphériques, au dépôt de particules en suspension dans l'eau, et aux déchets végétaux et animaux. La plus grande quantité de vanadium libéré dans le sol se fait par l'altération naturelle des formations géologiques. Les rejets anthropiques de vanadium dans le sol sont moins importants que les émissions naturelles : il s'agit par exemple de l'utilisation de certains engrais contenant des matières ayant une teneur en vanadium

¹ 1 ppm massique de vanadium dans du fioul lourd correspond à une concentration de 0,8 g.m⁻³ (1 à 1400 ppm = 0,8 g.m⁻³ à 1,2 kg.m⁻³)

comme dans les gisements de phosphate (10-1000 mg vanadium / kg phosphate), ou de l'élimination des déchets industriels tels que les résidus miniers. Ces rejets anthropiques peuvent aussi résulter de l'élimination des déchets contenant du vanadium dans les décharges, même si cela n'a pas été spécifiquement documenté, et des dépôts humides et secs de particules en suspension, issus de la combustion de fioul lourd (ATSDR, 2009).

Dans les végétaux. La majorité des aliments comportent de faibles concentrations en vanadium, inférieures à 1 ng/g pour la plupart d'entre eux, bien que de grandes variabilités aient été observées suivant la catégorie alimentaire. De manière générale, les céréales contiennent des niveaux plus élevés de vanadium à l'exception des fruits et légumes. Les niveaux de vanadium dans les huiles, les graisses et la viande de porc sont faibles, mais ceux dans le foie et les reins de vaches et de porcs sont plus élevés. Des niveaux plus élevés se trouvent également dans la chair et les organes internes des volailles, et dans la chair des poissons. Les concentrations de vanadium dans le lait et les œufs sont faibles, contrairement aux concentrations retrouvées dans la bière et le vin. Aucune explication n'a été donnée pour le niveau très élevé retrouvé dans l'aneth et le persil (IPCS, 1988).

Par ailleurs, l'OMS précise que le vanadium est utilisé dans certains traitements contre l'anémie, la tuberculose et le diabète. Pour les personnes atteintes de diabète; les formes de vanadium utilisées sont le sulfate de vanadyle et le métavanadate de sodium. Ces traitements représentent des apports journaliers en vanadium entre 30 et 150 mg (IPCS, 1988).

Concentrations environnementales en vanadium			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	0,4 à 1460 ng.m ⁻³	Zones urbaines	OMS, 2001 (d'après Schroeder et al., 1987 ; Mamane & Pirrone, 1998)
	0,4 à 500 ng.m ⁻³	Zones rurales	
	0,001 à 14 ng.m ⁻³	Zones reculées (Arctique, îles océaniques dans le Pacifique ou l'Atlantique)	
Eau	2 à 9 mg.L ⁻¹	Dans les rivières du Wyoming, de l'Idaho, de l'Utah et du Colorado (USA)	OMS, 2001 (d'après Parker et al., 1978)
	0,2 à 64,5 mg.L ⁻¹ (0,02 à 0,46 mg.L ⁻¹)	Rivière Yangtze en Chine non filtré (filtré)	OMS, 2001 (d'après Zhang & Zhou, 1992)
	14,8 à 48,8 mg.L ⁻¹	Région du mont Fuji au Japon	OMS, 2001 (d'après Hamada, 1998)
	1 à 3 mg.L ⁻¹ (20 à 200 mg / g)	Eau de mer (dans les sédiments)	OMS, 2001 (d'après Miramand & Fowler, 1998)
Sols	100 mg.kg ⁻¹	Moyenne mondiale	OMS, 2001 (d'après Hopkins et al., 1977)
	7 à 500 mg.kg ⁻¹ (médiane de 60 mg.kg ⁻¹ et P90 à 130 mg.kg ⁻¹)	Concentrations des sols aux USA	OMS, 2001 (d'après Schacklette et al., 1971)
	18 à 136 mg.kg ⁻¹ sol (sec)	Profondeur de 10 cm entre 600 et 2400 mètres d'une usine produisant du pentoxyde de vanadium (niveau de fond non indiqué)	OMS, 2001 (d'après Lener et al., 1998)
Aliments	< 1 ng.kg ⁻¹ MS	Pour la majorité des aliments	OMS, 2001 (d'après Byrne et Kosta 1978)
	1800 ng.g ⁻¹ MS ; 533-840 ng.g ⁻¹ MS ; 50-2000 ng.g ⁻¹ MS	Persil, épinards, champignons sauvages	
	0,7 ng. g ⁻¹ ; 30 ng. g ⁻¹	Céréales (maïs, riz)	ATSDR, 2009 (d'après Sepe et al., 2003), OMS, 2001 (d'après Byrne et Kosta, 1978)
	3,5 à 74,4 ng. g ⁻¹	Poisson (maquereau, thon, anchois, rouget, merlu)	
	0,05 à 1,92 mg. kg ⁻¹ (médiane de 0,23 mg. kg ⁻¹)	Lait de vache (Afrique du sud)	ATSDR, 2009 (d'après Gummow et al., 2005)

1.5. Facteurs de conversion

Non applicable

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La population est exposée au vanadium principalement par voie orale (ingestion de vanadium dans les aliments) et par voie respiratoire. Des études d'expositions professionnelles, des études expérimentales et des études chez les animaux en laboratoire, ont été menées pour identifier les effets associés à cette substance. Les effets principaux associés au vanadium sont : une atteinte du système hématologique lors d'une exposition par voie respiratoire et/ou orale, une atteinte des fonctions pulmonaires lors d'une exposition par voie respiratoire et une atteinte du développement de l'organisme lors d'une exposition par voie orale (ATSDR, 2009).

Il y a peu d'information sur le dépôt de composés du vanadium dans les voies respiratoires après inhalation. Cependant, certaines études ont montré que le vanadium se trouvait sur des particules fines (diamètre de taille inférieure au micromètre) facilement respirables pour l'Homme. Les composés de vanadium solubles inhalés sont ensuite facilement absorbés, toutefois, le taux d'absorption n'a pas été quantifié. Il a été estimé qu'environ 25 % des composés solubles du vanadium pouvaient être absorbés par les voies respiratoires. Cette estimation a été démontrée chez les travailleurs exposés aux poussières de vanadium, qui ont montré des concentrations accrues de vanadium dans les urines (IPCS, 1988).

En général, les sels de vanadium sont mal absorbés par le tractus gastro-intestinal chez l'Homme. Dans une étude rappelée par l'OMS, de 0,1 à 1 % de vanadium (sous forme très solubles) a été absorbé par le tractus gastro-intestinal et 60% de celui-ci a été excrété par les reins dans les 24 h. Le reste a été conservé dans le foie et les os, jusqu'à la fin de l'administration par voie orale ; il a ensuite été évacué en grande partie dans les fèces et dans les urines (IPCS, 1988).

2.2. Toxicité aiguë

L'inhalation des fumées libérées lors de la production de pentoxyde de vanadium (V_2O_5) et pendant le nettoyage d'une chaudière par exemple, peut provoquer une irritation des yeux et des voies respiratoires et une diminution du calibre des bronches par constriction pulmonaire (bronchospasme). Le début des symptômes survient 1 à 6 jours après l'exposition. Une exposition plus importante au pentoxyde de vanadium peut entraîner une aggravation des symptômes, probablement à cause d'une sensibilisation plus élevée à cette substance. Le seuil d'irritation des yeux est signalé à $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$. Le seuil d'irritation des voies respiratoires est inférieur à celui de l'irritation oculaire, donc à des concentrations inférieures à $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (OEHHA, 1999). Une coloration verdâtre de la langue peut aussi être observée chez les personnes exposées à des concentrations élevées de pentoxyde de vanadium et est probablement due à la formation de complexes de vanadium trivalent et tétravalent. La couleur verte disparaît dans les 2-3 jours après cessation de l'exposition (IPCS, 1988).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Les effets systémiques sont rares chez les travailleurs exposés à des composés de vanadium. Différents signes et symptômes non spécifiques ont été signalés, comme des maux de tête, des vomissements, et un trouble auditif (bourdonnement dans les oreilles). Des étourdissements, des vertiges et les symptômes neurasthéniques et végétatifs (fatigue, lassitude, difficultés de concentration, étourdissements, nausées, palpitations cardiaques et troubles digestifs) ont été aussi reportés. Quelques rapports mentionnent aussi des tremblements. Ces effets sont susceptibles d'être associés uniquement à des niveaux d'exposition relativement élevés. Les effets systémiques tels que l'anémie, la leucopénie (baisse du nombre de leucocytes totaux dans le sang), et la granulation des leucocytes basophiles ont été rapportés, mais ces effets n'ont pas pu être associés à un niveau d'exposition particulier. Bien que les changements sur les quantités de graisse dans le foie et les reins aient été observés chez les animaux de laboratoire, il n'existe pas de donnée sur les êtres humains pour évaluer ces effets.

Des tests ont été menés pour tenter de relier les niveaux de vanadium dans l'air ambiant à des effets néfastes sur la population générale. Ces tests ont abouti à des corrélations positives entre les concentrations atmosphériques en vanadium et la mortalité par maladies cardio-vasculaires, par cancer du poumon, par bronchite. Toutefois, aucun lien de causalité n'a été établi jusqu'à maintenant. En effet, des études supplémentaires sont nécessaires, notamment pour tenir compte des facteurs de confusion et des inter corrélations existantes dans les études disponibles (IPCS, 1988 ; ATSDR, 2009).

2.3.2. Effets cancérogènes

Les effets cancérogènes induits par l'inhalation de vanadium chez la souris sous forme de pentoxyde de vanadium ne sont pas clairement établis. Par ingestion, ces effets n'ont pas non plus été démontrés, puisque seuls des adénomes ou des sarcomes dans les poumons ont été observés jusqu'à maintenant (RIVM, 2009).

Selon le CIRC, il existe des preuves suffisantes chez les animaux expérimentaux sur la cancérogénicité de pentoxyde de vanadium, mais ce n'est pas le cas chez l'homme. Le CIRC a, par conséquent, placé le pentoxyde de vanadium dans le groupe 2B, ce qui signifie que cette substance est probablement cancérogène pour l'homme (CIRC, 2006).

Classement*	Organisme
2B	CIRC (2006)

*Sous forme de pentoxyde de vanadium

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne a classé le pentoxyde de vanadium comme mutagène de catégorie 3 (JOCE, 1998) et comme mutagène pour les cellules germinales de catégorie 2 (JOCE 2008).

En 2006, le CIRC a conclu que le pentoxyde de vanadium était mutagène *in vitro* et peut-être aussi *in vivo* chez la souris.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le pentoxyde de vanadium comme reprotoxique de catégorie 3 (JOCE, 1998) et toxique pour la reproduction de catégorie 2 (JOCE, 2008).

Les effets potentiels du vanadium sur le développement chez l'homme apparaissent comme limités, mais ils ont été observés chez les animaux de laboratoire. La diminution de la croissance des nouveaux-nés a été observée à des doses supérieures ou égales à 2,1 mg de vanadium.kg⁻¹.j⁻¹. À des doses plus élevées, une diminution de la survie des petits, ainsi que des anomalies du squelette et des malformations viscérales ont été signalées ; une diminution marquée du poids corporel maternel est également observée à ces niveaux de doses (ATSDR, 2009).

Les données disponibles suggèrent également que le vanadium peut être embryotoxique et gonadotoxique, cependant, les résultats indiquant la présence d'effet tératogène demandent confirmation selon l'ATSDR (ATSDR, 2009).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

▪ OEHHA, 1999 : 30 µg.m⁻³ / 1h (pentaoxyde de vanadium)

Cette REL est obtenue à partir de l'étude de Zenz et Berg (1967) qui a porté sur les réactions sensorielles chez l'Homme à l'exposition au pentaoxyde de vanadium (V₂O₅) chez 9 volontaires de sexe masculin. Les hommes ont été exposés pendant une période de 8 heures à 1,0, 0,25 ou 0,1 mg.m⁻³ de V₂O₅. Les deux volontaires exposés à 1,0 mg.m⁻³ ont commencé à tousser pendant la deuxième moitié de l'exposition. La toux a persisté pendant 8 jours après l'exposition. Cinq des neuf sujets ont été exposés à 0,25 mg.m⁻³. Le lendemain de leur exposition, les cinq sujets ont développé une toux productive (mucus), qui a duré 7 à 10 jours après exposition. Les deux volontaires exposés à 0,1 mg.m⁻³ en V₂O₅ n'ont montré aucun symptôme pendant ou immédiatement après l'exposition, mais dans les 24 heures ils ont développé un mucus important qui a diminué après 4 jours. À partir des résultats de cette étude, l'OEHHA a assimilé la concentration de 0,1 mg.m⁻³ à un « NOAEL/LOAEL » pour une durée de 8 heures et l'effet critique suivant : **toux et production de mucus** chez des individus sains. Pour ramener cette concentration à une concentration horaire, l'OEHHA a considéré que le rapport de temps (1h/8h) devait être proportionnel au rapport des carrés des « NOAEL/LOAEL » pouvant être obtenus pour 1 heure et 8 heures. Par conséquent, l'équation utilisée pour déterminer le NOAEL pour une durée de 1 heure (NOAEL_{1h}) est la suivante :

$$NOAEL_{1h} = \sqrt{NOAEL_{8h}^2 \times \frac{8}{1}} = 0,3$$

Le NOAEL_{1h} obtenue finalement par l'OEHHA est de 0,3 mg.m⁻³. La REL aiguë est obtenue après application d'un facteur d'incertitude de 10 correspondant à la variabilité de sensibilité dans la population humaine.

▪ **Expertise Ineris, 2011 : 0,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 1992)**

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8 heures correspondent à des seuils accidentels et ne sont pas retenus par l'INERIS dans ces choix de VTR.

L'INERIS propose de retenir la valeur de l'ATSDR de 2.10^{-4} mg V. m^{-3} pour une exposition aiguë par inhalation au vanadium et ses composés. Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR. Cette valeur est établie à partir d'une étude chez le volontaire sain (Zenz et Berg, 1967). mais la durée d'exposition est un peu courte. La construction de la VTR est claire et cohérente ainsi que le choix des facteurs d'incertitude.

Note NUMTECH : au moment de l'expertise Ineris, l'ATSDR, en 2009, avait publié une VTR provisoire de 0,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Elle est passée en statut définitif en 2012 et n'est pas intégrée à l'expertise.

▪ **ATSDR, 2012 : 0,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1-14 j (vanadium)**

Cette VTR est issue d'une étude animale récente ayant porté sur des groupes de rats mâles et femelles (NTP, 2002). Ces rats F344 ont été exposés à des concentrations de 0, 1, 2 ou 4 mg. m^{-3} de V_2O_5 (0, 0,56, 1,1 ou 2,2 mg. m^{-3} en équivalent vanadium) sous forme d'aérosols 6 heures par jour, 5 jours par semaine. Après 6 et 13 jours, 10 rats ont été sacrifiés dans chaque groupe pour un examen histopathologique des poumons. Quatre rats par groupe ont été sacrifiés pour évaluer l'apparition et l'étendue des lésions pulmonaires après 1, 2, 5, 10 ou 16 jours d'exposition. Une hyperplasie (développement anormal de cellules normales) de l'épithélium au niveau des alvéoles et au niveau des bronches a été observée chez 100 % des rats exposés à 1,1 ou 2,2 mg. m^{-3} de vanadium pendant 6 et 13 jours. D'autres effets sont observés tels que des infiltrats histiocytaires (augmentation du nombre de macrophages dans les alvéoles) et une inflammation des poumons chez des rats exposés à 1,1 ou 2,2 mg. m^{-3} de vanadium après 6 et 13 jours et chez des rats exposés à 0,56 mg. m^{-3} de vanadium pendant 13 jours. Une augmentation significative de la fibrose (transformation fibreuse de certains tissus) a été observée chez des rats exposés à 2,2 mg. m^{-3} de vanadium pendant 13 jours. Aucune modification histopathologique n'a été observée chez les quatre rats femelles sacrifiées après le premier jour d'exposition. Après le deuxième jour, une inflammation des poumons et des infiltrats histiocytaires ont été observés chez les rats exposés à 2,2 mg. m^{-3} de vanadium. Une hyperplasie de l'épithélium alvéolaire et bronchiolaire a d'abord été observée au 5^{ème} jour chez les rats exposés à 1,1 ou 2,2 mg. m^{-3} de vanadium. Un LOAEL de 0,56 mg. m^{-3} a été choisi comme point de départ de la MRL pour une inflammation pulmonaire. Ce LOAEL a été ajusté en tenant compte de la durée d'exposition des animaux (5 jours par semaine et 8 heures par jour) et a abouti à un LOAEL_{ajusté} de 0,1 mg. m^{-3} . Le coefficient RDDR (regional deposited dose ratio) de l'EPA, lequel attribue un ratio en fonction du poids de l'individu, de la granulométrie de la particule inhalée (1,2 μm par défaut avec une variabilité standard de 1,9 μm) et de la localisation de la cible de l'effet (zone thoracique dans le cas présent) a ensuite été pris en compte (RDDR=0,732). Le produit du LOAEL_{ajusté} et de ce coefficient a mené à une concentration équivalente pour l'homme de 0,073 mg. m^{-3} de vanadium.

Un facteur d'incertitude de 90 a été utilisé pour l'obtention de la MRL (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour l'extrapolation inter espèce en utilisant des ajustements dosimétriques déjà effectués dans le calcul, et 10 pour la variabilité de sensibilité chez l'homme). La MRL aiguë par inhalation obtenue est donc de 0,0008 mg. m^{-3} de vanadium pour une **inflammation des poumons**.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR 8h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été retrouvé de VTR intermédiaire dans la littérature consultée.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

▪ **OMS, 2005 : 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (vanadium)**

L'OMS propose une VTR basée sur 3 études en milieu professionnel (Lewis, 1959 ; Kiviluoto et al., 1979 ; Nishiyama et al., 1977). Un LOAEL de 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$ a été dérivé pour des **symptômes sur les voies respiratoires supérieures** (toux, irritation) auquel est appliqué un facteur de protection de 20 (pour des effets minimaux à cette concentration et car aucune sous-population sensible n'a été identifiée). **Cette valeur peut être considérée comme une VTR.**

- **RIVM, 2009 ; 1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ – V_2O_5 ou autres composés du vanadium - provisoire**

Cette TCA est déduite d'une étude du NTP (2002) ayant porté sur le rat et la souris exposés à du pentoxyde de vanadium. Un LOAEL compris entre 0,5 et 1 $\text{mgV}_2\text{O}_5/\text{m}^3$ est obtenu pour des **adénomes et des sarcomes du poumon**. La VTR est obtenu après application d'un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL à la place d'un NOAEL, 10 pour l'extrapolation inter- et intraespèce) se traduirait par un TCA de 0,5-1 $\mu\text{gV}_2\text{O}_5/\text{m}^3$. **Le RIVM précise que dans une hypothèse majorante, cette VTR peut également être appliquée comme VTR provisoire pour d'autres composés de vanadium.**

- **Expertise Ineris, 2011 : 1 $\mu\text{gV}\cdot\text{m}^{-3}$ (RIVM, 2009) - vanadium et ses composés**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle du RIVM (l'Ineris ne considère par la VG de l'OMS comme une VTR). Cette valeur est basée sur une étude chronique chez le rat et la souris exposés au pentoxyde de vanadium (NTP, 2002). Une LOAEC pour des effets sur le développement est retenu. Un facteur d'incertitude de 1 000 est appliqué correspondant à un facteur de 10 pour l'utilisation d'un LOAEL, un facteur de 10 pour l'extrapolation inter-espèce et un facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine.

- **ATSDR, 2012 : 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (vanadium)**

Cette VTR est issue d'une étude animale récente ayant porté sur des groupes de rats mâles et femelles (NTP, 2002). Des groupes de 50 mâles et 50 femelles rats F344 ont été exposés à 0, 0,5, 1 ou 2 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ de pentoxyde de vanadium (0, 0,28, 0,56 et 1,1 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ en équivalent vanadium) pendant 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 104 semaines. Toutes les 4 semaines à partir de la 5^{ème} semaine et jusqu'à la 89^{ème} semaine, puis toutes les 2 semaines à partir de la 92^{ème} semaine et jusqu'à la fin, les observations cliniques suivantes ont été effectuées : mesure du poids corporel, autopsie complète, et examen microscopique des tissus et des organes principaux.

Aucune modification significative de la survie ou du gain de poids corporel n'a été observée chez les rats exposés au vanadium. Toutefois, un certain nombre de lésions ont été observées chez les rats mâles et femelles exposés à 0,28 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ de vanadium, en plus d'une hyperplasie de l'épithélium au niveau des alvéoles et des bronches, d'une inflammation chronique du larynx, d'une dégénérescence de l'épiglotte (cartilage placé derrière la base de la langue, destiné à recouvrir la glotte au moment de la déglutition), et d'une hyperplasie des cellules caliciformes respiratoires épithéliales (prolifération anormale des cellules à mucus au niveau de la surface interne du système respiratoire). L'incidence de ces lésions chez les rats mâles a été modélisée en utilisant le logiciel BMDS EPA (version 2.1). Finalement, les valeurs de BMCL_{10} (les plus basses valeurs de BMC associées à une incidence de 10 % de l'effet recherché) obtenues pour (1) l'hyperplasie épithéliale au niveau des alvéoles, (2) l'hyperplasie épithéliale au niveau des bronches, (3) l'inflammation chronique du larynx, (4) la dégénérescence de l'épithélium au niveau de l'épiglotte, et (5) l'hyperplasie des cellules caliciformes nasales, ont été respectivement de 0,09, 0,10, 0,07, 0,04, 0,16 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ en équivalent vanadium.

L'adaptation de ces valeurs à l'Homme a été obtenue en dérivant ces données pour une exposition continue (24 h par jour et 7 j par semaine) et du coefficient RDDR (regional deposited dose ratio). Dans le cas présent, trois coefficients ont été attribués pour les trois zones concernées, à savoir (1) la zone pulmonaire (hyperplasie épithéliale au niveau des alvéoles), (2) la zone thoracique (hyperplasie épithéliale au niveau des bronches) et (3) la zone extra thoracique (inflammation chronique du larynx, dégénérescence de l'épithélium au niveau de l'épiglotte, hyperplasie des cellules caliciformes nasales).

Finalement, après ajustement à l'Homme, la BMCL la plus faible correspond à une **dégénérescence de l'épithélium au niveau de l'épiglotte**. A cette BMCL ajustée de 0,003 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$, un facteur d'incertitude de 30 a été pris en compte (3 pour l'extrapolation inter espèce et 10 pour la variabilité de sensibilité chez l'Homme). La MRL obtenue est donc 0,0001 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ en équivalent vanadium.

3.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé de VTR aiguë dans la littérature consultée.

4.2. VTR intermédiaire

- **Expertise Ineris, 2011 : 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 1992) - vanadium et ses composés**

L'INERIS propose de retenir la valeur de l'ATSDR de $3.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition subchronique par voie orale au vanadium et ses composés. Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR. L'étude retenue (Domingo et al., 1985) est bien menée et de durée compatible avec une VTR pour des expositions sub-chronique, le calcul est transparent et les facteurs d'incertitude transparents.

- **ATSDR, 2012 : 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ - vanadium**

Cette VTR est basée sur une étude d'exposition humaine (Fawcette et al., 1997). Un groupe de 11 hommes et 4 femmes ont été exposés pendant 1 an, par voie orale, à $0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de vanadium et un autre groupe de 12 hommes et 4 femmes ont été exposés à $0,12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de vanadium. Un NOAEL de $0,12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de vanadium a été observé pour des **effets hématologiques et des effets sur la pression sanguine**, auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 (pour la variabilité humaine).

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

- **US-EPA, 1996 : 9 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ – V_2O_5**

Cette RfC est issue de l'étude de Stokinger et al. (1953). Les résultats n'ayant pas été publiés, l'EPA a utilisé les résultats de cette étude cités dans la troisième édition du Patty's Industrial Hygiene and Toxicology de 1981. Dans le cadre de cette étude, un nombre indéterminé de rats a été exposé pendant deux ans et demi à un régime alimentaire comprenant 10 ou 100 ppm de vanadium (environ 17,9 ou 179 ppm de pentoxyde de vanadium). Les résultats de cette étude non publiée ont été résumés par Stokinger et al. (1981). Les paramètres utilisés pour évaluer la toxicité du vanadium ont été les taux de croissance et de survie, et le contenu en cystine des poils. D'après le résumé de l'étude, le seul changement significatif déterminé sur les animaux ingérant du vanadium a été une **diminution de la quantité de cystine dans leurs poils**.

Parmi les études animales subchroniques et chroniques disponibles, la dose ingérée la plus faible est reportée par Stokinger et al. (1953) est de 10 ppm de vanadium (17,9 ppm de pentoxyde de vanadium correspondant à $0,89 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). Cette étude conduit au NOAEL le plus fort à partir duquel une VTR peut être obtenue. Une dose de référence par voie orale de $0,009 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ($0,62 \text{ mg / jour}$ pour une personne de 70 kg) peut être calculée en considérant que les rats mangent l'équivalent de 5 % de leur poids corporel par jour, et en appliquant un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité inter espèces et 10 pour la variabilité de sensibilité dans la population humaine).

- **RIVM, 2009 : 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (provisoire)**

La TDI du RIVM est établie à partir d'une étude portant sur la reproduction chez le rat de Domingo et al., (1986). Les rats étaient exposés à différents composés de vanadium et un LOAEL de 2,1 mg de vanadium/kg/jour ($5 \text{ mg NaVO}_3/\text{kg / jour}$) a été estimé pour des **effets sur le développement**. La VTR est obtenue après application d'un facteur d'incertitude de 1000. Les résultats portant sur la reproduction et ayant eu recours à d'autres composés du vanadium comme l'orthovanadate de sodium (NOAEL = 2 mg vanadium/kg/jour pour la toxicité maternelle) et du sulfate de vanadyle (LOAEL = 7,5 mg de vanadium/kg/jour pour les effets embryotoxiques) indiquent que cette TDI provisoire peut également être appliquée en d'autres composés de vanadium.

- **Expertise Ineris, 2011 : 9 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1996) – V_2O_5**

L'INERIS propose de retenir la valeur de l'US EPA de $9.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale au pentoxyde de vanadium. Deux organismes proposent des VTR, l'US EPA et le RIVM. La valeur du RIVM (Tiesjema et Baars, 2009) qui vient d'être revue est toujours provisoire. La valeur de l'US EPA est établie à partir d'une étude expérimentale chronique chez le rat non publiée de Stokinger et al. (1953) mais résumée par Stokinger et al. (1981). L'effet retenu est une diminution de la teneur en cystine totale dans les poils. Un facteur d'incertitude de 100 est appliqué correspondant à un facteur de 10 pour l'extrapolation inter-espèces et un facteur de 10 pour tenir compte

des populations humaines sensibles. Malgré ses limites la construction proposée par l'US EPA est mieux décrites et les arguments plus solides.

▪ **Expertise Anses, 2016 : Aucune VTR**

Dans le cadre de son rapport relatif à l'Alimentation Totale Infantile (EATi), l'Anses a considéré en 2016 qu'il n'existait pas de VTR applicable pour cette substance et cette voie d'exposition.

4.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-air-interieur-vgai>

Vanadium et ses composés Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée de l'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	0,8 µg.m ⁻³	1-14j	A	Respiratoire	LOAEL = 0,56 mg.m ⁻³	90	ATSDR, 2012
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	0,1 µg.m ⁻³	-	A	Respiratoire	BMD = 0.04 mg.m ⁻³	30	ATSDR, 2012
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestif	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	0,01 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365j	H	Effets hématologiques et sur la pression sanguine	NOAEL = 0,12 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	10	ATSDR, 2012
	Chronique – Effets non cancérogènes	Aucune VTR	-	-	-	-	-	Expertise Anses, 2016
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 0,05 mg.m⁻³ (exprimé en V₂O₅) pour le vanadium sous forme de poussières et de fumées (INRS, 2008).

7. Bibliographie

Anses, Etude de l'Alimentation Totale Infantile - Evaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation, Tomes 1 & 2. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2009, Draft toxicological profile for vanadium, 261 p, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp58.pdf> (consulté en novembre 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), 1998, Vanadium pentoxide (CASRN 1314-62-1), disponible sous <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0125.htm> (consulté en novembre 2011).

IARC (International Agency for Research on Cancer), 2006, Volume 86, Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate / Gallium Arsenide / Indium Phosphide / Vanadium Pentoxide - Summary of Data Reported and Evaluation, 15p. <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol86/volume86.pdf> (consulté en août 2010).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelles aux agents chimiques en France, Aide-mémoire technique (ED 984), 23 p. [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Ed%20984/\\$File/ed984.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/Ed%20984/$File/ed984.pdf) (consulté en août 2010).

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem, Environmental Health Criteria for vanadium, Volume 81, 1988, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc81.htm> (consulté en novembre 2011).

JOCE, 1998, Commission directive 93/72/EC, 25th ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999), http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=298 (consulté en novembre 2011).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf (consulté en novembre 2011).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2001, Vanadium pentoxide and other inorganic vanadium compounds, Concise International Chemical Assessment Document (CICADS) 29, <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/9241530294.pdf> (consulté en novembre 2011).

Xylènes (N° CAS 1330-20-7) REV – 06/2023

I. Généralités

I.1. Identification

Les xylènes sont un liquide mobile, incolore, d'odeur agréable (INRS, 2004).

I.2. Utilisation

Les xylènes sont un solvant très utilisé dans la fabrication des peintures, des vernis, des colles, des encres d'imprimerie, des insecticides, des matières colorantes dans l'industrie du caoutchouc et des produits pharmaceutiques (Ineris, 2006).

I.3. Sources d'exposition

Les xylènes ont une origine à la fois anthropique et naturelle. Naturellement les xylènes viennent du pétrole et des feux de forêt. Les sources anthropiques sont le trafic automobile, les stations services, les raffineries et les industries utilisant des xylènes. Ils sont également dispersés lors de traitement insecticides et herbicides agricoles et domestiques. On en trouve dans la fumée de cigarette (Ineris, 2006).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, 99,8 % des xylènes libérés dans l'environnement se retrouvent dans l'atmosphère.

Dans l'eau, les xylènes ne sont pas persistants car volatils.

Dans les sols, les xylènes ne sont pas persistants car volatils.

Dans les végétaux, il n'a pas été retrouvé de donnée sur le comportement des xylènes (Ineris, 2006).

Concentrations environnementales en xylènes (mélange)			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	bruit de fond : 1 $\mu\text{g.m}^{-3}$		
	zone suburbaine : 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$	synthèse des références IPCS	IPCS, 1997
	zone urbaine < 100 $\mu\text{g.m}^{-3}$		
	zone éloignée : maximum 0,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$	synthèse des références ATSDR	ATSDR, 2007
	zone rurale : 0,8-6,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$		
	zone urbaine : 4-121 $\mu\text{g.m}^{-3}$		
Eau	zone rurale : 2,2 mg.m^{-3}	Canada, 1989	Santé Canada, 1993
	zone urbaine : 25,9 mg.m^{-3}		
	eau de surface < 0,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$	synthèse des références IPCS	IPCS, 1997
	eau potable < 12 $\mu\text{g.L}^{-1}$		
	eau de surface < 2 $\mu\text{g.L}^{-1}$	synthèse des références ATSDR	ATSDR, 2007
	eau d'approvisionnement en eau potable < 1 mg.L^{-1}	Canada, 1982	Santé Canada, 1993

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 4,34 mg.m^{-3} (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Par voie pulmonaire, les xylènes inhalés sont absorbés à environ 65 %. L'absorption à partir de la voie orale doit être importante mais est peu renseignée. La distribution des xylènes se fait dans l'estomac, le foie, les reins, le cerveau, le myocarde et les tissus adipeux. 95 % de la quantité de xylènes absorbés sont oxydés dans le foie. 90 à 95 % des xylènes absorbés sont éliminés dans l'urine, le reste est excrété dans l'air et dans les fecès (INRS, 2004 ; Ineris, 2006).

2.2. Toxicité aiguë

L'inhalation entraîne des effets sur le système nerveux central qui sont réversibles. Les symptômes les plus fréquents sont céphalées, asthénies (environ 200 ppm), puis une sensation de vertiges et des nausées (INRS, 2004). On recense également des troubles respiratoires et cardiovasculaires et gastro-intestinaux (Ineris, 2006).

L'ingestion entraîne des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée), une dépression du système nerveux central (syndrome d'ébriété, troubles de la conscience) et une pneumopathie (INRS, 2004).

2.3. Toxicité chronique

Les effets produits par les xylènes ne sont pas spécifiques de ceux constatés avec les autres solvants.

2.3.1. Effets systémiques

Ce sont essentiellement des syndromes psycho-organiques (troubles de la mémoire et de la concentration, insomnie, diminution des performances intellectuelles, troubles de la personnalité) (INRS, 2004).

2.3.2. Effets cancérigènes

Aucune donnée chez l'Homme ou chez l'animal ne permet de statuer sur le caractère cancérigène des xylènes par exposition respiratoire ou orale. Par application cutanée, les xylènes pourraient être des promoteurs des cancers de la peau. Les xylènes n'auraient pas d'effet génotoxique (Ineris, 2006).

Classements cancérigènes des xylènes	
Classement	Organisme
3	CIRC (1989)
D	EPA (1987)

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le xylène comme mutagène (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008).

Les études de génotoxicité (sur différentes espèces in vitro et in vivo et sur l'homme portant sur une exposition à un mélange de xylènes ou à des isomères individuels, ont permis de conclure que le xylène n'est pas mutagène pour l'Homme (ATSDR, 2007).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le xylène comme reprotoxique (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008).

Aucune étude n'est disponible chez l'Homme pour une exposition par voie orale et les quelques études disponibles pour la voie inhalation ne permettent pas de conclure sur le rôle du xylène sur la reproduction et le développement car l'exposition au xylène est concomitante avec d'autres solvants (Ineris, 2006)

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2007 : 2 ppm (8,7 mg.m⁻³) / 1-14 jours**

Cette VTR est établie à partir d'un LOAEL de 217 mg.m⁻³ pour une réduction de la capacité vitale respiratoire, une augmentation de l'inconfort respiratoire et des difficultés respiratoires et une neurotoxicité (maux de tête, étourdissements) (Ernstgard *et al.*, 2002). 56 volontaires (28 hommes et 28 femmes) de 20 à 49 ans ont été exposés à 50 ppm de m-xylènes. Les effets ont été observés après 60 à 118 minutes chez les deux sexes. Il y est appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

- **OEHHA, 2008 : 22 000 µg.m⁻³ / 1 heure**

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 860 mg.m⁻³ de xylènes et un NOAEL de 430 mg.m⁻³, correspondant à une **irritation des yeux, du nez et des poumons** chez 50 personnes exposées pendant 30 minutes à 430, 860 ou 1720 mg.m⁻³ (Hastings *et al.*, 1984 avec l'appui de Carpenter *et al.*, 1975 et Nelson *et al.*, 1943). Le NOAEL a été converti pour une concentration d'une heure à 220 mg.m⁻³. Il a ensuite été appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité humaine.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé de VTR 8 h dans la littérature consultée.

3.3. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2007 : 0,6 ppm (2,6 mg.m⁻³) / 14-365 jours**

Des groupes de rats Wistar (12- à 24 par niveaux de concentration) ont été exposés à des niveaux d'exposition de 0, 50, et 100 ppm de m-xylène 6 heures/jours, 5 jours/semaine pendant 3 mois (Korsak *et al.*, 1994). La VTR est établie à partir d'un LOAEL équivalent humain de 50 ppm (217 mg.m⁻³) pour **des effets neurologiques** auquel il est appliqué un facteur d'incertitude de 90 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérogènes

- **Santé Canada, 1991 : 180 µg.m⁻³ (provisoire)**

Santé Canada (1991) propose la valeur de 180 µg.m⁻³ à partir de la définition d'un LOAEL de 250 mg.m⁻³ obtenu chez le rat pour l'observation **d'effets foetotoxiques** (Ungvary and Tatrai, 1985). Il est appliqué au LOAEL un facteur d'incertitude de 1000 pour tenir compte des variations intraespèce et interespèces et pour avoir établi la valeur guide à partir d'un LOAEL plutôt qu'à partir d'un NOAEL.

- **OMS, 1997 : 870 µg.m⁻³**

Cette valeur guide a été établie à partir d'étude animales. Un LOAEL de 870 mg.m⁻³ pour des **effets neurotoxiques sur le développement** (Hass and Jakobsen, 1993). Il y est appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité humaine).

- **OEHHA, 2000 : 700 µg.m⁻³**

Cette valeur a été calculée à partir d'une étude sur 175 travailleurs d'une usine de xylènes et 241 travailleurs d'un groupe témoin (Uchida *et al.*, 1993). Au LOAEL de 14,2 ppm (moyenne géométrique des concentrations d'exposition) a été déterminé pour une **augmentation de la prévalence de l'irritation oculaire, de l'angine, de la sensation de flottement et d'un faible appétit** chez les travailleurs exposés par voie respiratoire 8 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant , en moyenne, 7 ans. Les effets critiques sont dose-dépendants. Le LOAEL a été ramené à une exposition continue de 5,1 ppm ($\times 10/20 \times 5/7$) en considérant que le taux respiratoire est de 10 m³/jour chez les travailleurs. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité au sein de la population humaine).

- **RIVM, 2001 : 870 µg.m⁻³**

Le RIVM a proposé en 1999 une TCA de $870 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour un LOAEL de 870 mg.m^{-3} auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (soit 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL, 10 pour les variations interspèces et 10 pour les variations interindividuelles) pour une **toxicité sur le développement** chez le rat. Cette valeur s'appuie sur une étude de Hass et Jakobsen (1993). Cette valeur de référence est identique à celle de l'IPCS (1997) et déterminée selon les mêmes critères.

- **EPA, 2003 : $100 \mu\text{g.m}^{-3}$**

A partir d'une étude expérimentale sur le rat, l'US-EPA a déterminé, en 2003, une CAA égale à $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour l'effet critique altération de la coordination motrice. Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat exposé par inhalation à 0, 50 ou 100 ppm de m-xylène durant 3 mois (6 h/j, 5 j/semaine) (Korsak *et al.*, 1994). L'effet critique retenu est la **une diminution de la coordination motrice**. Pour cet effet, un NOAEL de 50 ppm (soit 217 mg.m^{-3}) a été retenu soit un NOAEL équivalent humain de 39 mg.m^{-3} auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme, 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, 3 pour l'extrapolation de données sub-chroniques à chroniques, et 3 car il n'existe pas d'étude de reproduction sur deux générations pour le xylène).

- **ATSDR, 2007 : 0,05 ppm ($217 \mu\text{g.m}^{-3}$)**

Cette valeur a été calculée à partir d'un LOAEL de 14 ppm (61 mg.m^{-3}) obtenu pour un mélange de xylènes et pour **des effets neurotoxiques, une irritation du nez et des yeux** chez des travailleurs (Uchida *et al.*, 1993). Un facteur d'incertitude de 300 est appliqué (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour la variabilité au sein de la population et 3 pour tenir compte du manque d'étude évaluant les effets neurotoxiques lors d'exposition chronique).

- **Expertise Anses, 2010 : $200 \mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2007)**

Dans son rapport relatif aux activités professionnelles et qualité de l'air des parcs de stationnement couverts, l'Anses retient en 2010 la VTR proposée par l'ATSDR en 2007.

- **Expertise INERIS, 2020 : $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (EPA, 2003)**

3.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR chronique pour des effets sans seuil dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

- **ATSDR, 2007: $1000 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 1-14 j**

Cette VTR est établie à partir de l'étude de Dyer *et al.*, 1988, qui a exposé des rats Long-Evans (14 à 16 par niveau d'exposition), à des concentrations de 0, 125, 250 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de p-xylènes par gavage. Un NOAEL de $125 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été estimé pour une **altération de la vision** auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2007: $400 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 14-365 j**

Cette VTR est établie à partir de l'étude du NTP, 1986, qui a exposé des souris B6C3F1 (50 par sexe et par niveau d'exposition), à des concentrations de 500 ou 1000 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'un mélange de xylènes par gavage, 5 jours par semaine pendant 103 semaines. Un NOAEL de $500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été estimé pour une **hyperréactivité**. Un NOAEL ajusté sur la durée d'exposition a été calculé ($360 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme, 10 pour la variabilité humaine et 10 pour le manque de données).

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **Santé Canada, 1991 : $1500 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Santé Canada (1991) propose la valeur de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Cette valeur est établie à partir d'un NOAEL de $150 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sur des rats (Condie *et al.*, 1988). L'organe cible est **le foie**. Il est utilisé un facteur d'incertitude de 100 pour tenir compte des variations intra- et interespèces. Il n'est pas utilisé de facteur d'incertitude pour se ramener à une exposition vie entière puisque les effets observés à hautes doses dans les études chroniques (NTP, 1986) sont limités à l'observation d'une réduction du poids corporel.

▪ **RIVM, 2001 : $150 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Le RIVM (2001) propose une VTR de $150 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale à un mélange de xylènes. Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale de gavage chez le rat, exposé à un mélange de xylènes à 150, 750 ou $1500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ durant 90 jours (Condie *et al.*, 1988). Un LOAEL de $150 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été retenu pour **l'augmentation de l'incidence des néphropathies** chez le rat femelle auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme, 10 pour la variabilité au sein de la population et 10 pour l'extrapolation d'une durée intermédiaire à chronique).

▪ **EPA, 2003 : $200 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur est établie à partir d'une autre étude expérimentale du NTP (1986) sur des rats et des souris, gavés avec de l'huile de maïs, 5 jours par semaine pendant 103 semaines. L'effet critique retenu est la **diminution pondérale**. Pour cet effet, un NOAEL de $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est retenu. Un facteur de pondération 5 jours/7 jours a été pris en compte pour extrapoler à une exposition continue. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué : 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme, 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et 10 pour le manque de données disponibles concernant les effets neurotoxiques du xylène.

▪ **ATSDR, 2007 : $200 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette valeur est établie à partir d'une autre étude expérimentale du NTP (1986) sur des rats et des souris, gavés avec de l'huile de maïs, 5 jours par semaine pendant 103 semaines à des concentrations de $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ou $500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. A la dose de $500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, il a été observé une **diminution pondérale** mais celle-ci est non significative par rapport aux rats non exposés. De plus, le **taux de survie est plus faible** après une exposition à cette dose. Aucun effet histopathologique n'a été mis en évidence à ce niveau d'exposition. Il a été retenu un NOAEL de $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Un facteur de pondération 5 jours/7 jours a été pris en compte pour extrapoler à une exposition continue. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué : 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme, 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et 10 pour le manque de données disponibles concernant les effets neurotoxiques du xylène.

▪ **OMS, 2006 : $179 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

Cette VTR a été établie à partir d'un NOAEL de $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une **baisse du poids corporel** chez des rats nourris par gavage 5 jours par semaine, pendant 103 semaines. Il est appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour les limites relatives au point critique, 10 pour l'extrapolation inter-espèce et 10 pour la variabilité humaine).

4.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR chronique pour des effets sans seuil dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivants : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet,

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualit%C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

Xylènes Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	8700 µg.m ⁻³	1-14j	H	Effets respiratoires et neurotoxiques	LOAEL = 217 mg.m ⁻³	30	ATSDR, 2007
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	2600 µg.m ⁻³	14-365j	A	Effets neurologiques	LOAEL = 217 mg.m ⁻³	90	ATSDR, 2007
	Chronique – Effets non cancérogènes	100 µg.m ⁻³	-	H	Irritations nasale et oculaire	LOAEL = 61 mg.m ⁻³	300	Expertise INERIS, 2020 (ATSDR, 2007)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	1000 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14j	A	Altération de la vision	NOAEL = 125 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	ATSDR, 2007
	Intermédiaire	400 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365j	A	hyperréactivité	NOAEL = 500 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	ATSDR, 2007
	Chronique – Effets non cancérogènes	200 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Diminution pondérale	NOAEL = 250 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	ATSDR, 2007
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 221 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

VLCT = 442mg/m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Anses, Activités professionnelles et qualité de l'air des parcs de stationnement couverts, Avis de l'Anses -Rapport d'expertise collective, 2010. Disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR-Ra-Parking.pdf> (consulté en mai 2018)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2007, Toxicological Profile for Xylenes, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp71.html> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals, Volume 9, 2010, 462p. http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/xylenes_final_volume_9_2010.pdf (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), 2003, Xylenes (CASRN 1330-20-7), 2003, <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0270.htm> (consulté en juillet 2011).

Santé Canada, 1993, Xylènes, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 42 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2006, o-, m-, p-xylènes et leurs mélanges, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris-DRC 01-25590-01DR027.doc , version N°2-1-juin 06, 80 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2004, Fiche toxicologique N°77, Xylènes, 6 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1997, Environmental Health Criteria 190 Xylenes, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc190.htm> (consulté en juillet 2011).

JOCE, 1998, Commission directive 98/73/EC, 25st ATP, Council Directive 67/548/EEC

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=602 (consulté en juillet 2011)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=312 (consulté en juillet 2011)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2008, Guidelines for drinking water, vol 1 – 3ème édition, 668p. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

Zinc (N° CAS 7440-66-6) – REV 05/2018

I. Généralités

I.1. Identification

Le zinc est un métal bleuâtre-blanc luisant, retrouvé sous la dénomination de « métaux lourds ». Il se présente sous forme d'un solide pulvérulent.

Les principaux composés du zinc sont le chlorure de zinc (Cl_2Zn), le distéarate de zinc ($\text{Zn}(\text{C}_8\text{H}_{35}\text{O}_2)_2$), l'oxyde de zinc (ZnO), le phosphate de zinc ($\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$) et le sulfate de zinc (ZnSO_4) (Ineris, 2007).

I.2. Utilisation

Le zinc est utilisé pour le revêtement des métaux contre la corrosion. Il entre dans la composition de divers alliages (laiton, bronze, alliages légers). Il est utilisé dans la construction immobilière, les équipements pour l'automobile, les chemins de fer et dans la fabrication de produits laminés ou formés (Ineris, 2007).

I.3. Sources d'exposition

Dans la nature le zinc est essentiellement présent sous forme de sulfure (blende). Les sources anthropiques de zinc sont les industries minières et industrielles, les épandages agricoles et les activités urbaines et le trafic (Ineris, 2007).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Le zinc n'est pas présent à l'état naturel sous la forme métallique, mais sous la forme Zn (II).

Dans l'air, le zinc est lié à des particules qui sont souvent de taille inhalable. Il est déposé ensuite sur le sol (dépôt sec ou humide), à des distances de la source d'émission, qui peuvent être importantes.

Dans l'eau, le zinc existe sous forme hydratée, complexée ou adsorbée. Des études en rivière européenne ont rapporté que la forme libre du zinc représenterait 30 % et la forme complexée 70 % (Ineris, 2007).

Dans les sols, le zinc est peu sous forme soluble, sa mobilité est donc très lente.

Dans les végétaux, le zinc se concentre préférentiellement dans les feuilles matures de la plante. Les racines n'accumulent du zinc que sur les sols contaminés.

Concentrations environnementales en zinc			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone rurale : < 30-300 ng.m ⁻³	Synthèse de données européennes	IPCS, 2001
	zone urbaine : 400-1000 ng.m ⁻³		
	< 1000 ng.m ⁻³	Synthèse de la littérature	ATSDR, 2005
Eau	< 50 µg.L ⁻¹	Synthèse de la littérature	ATSDR, 2005
	5-43 µg.L ⁻¹	8000 relevés en Europe du Nord en 1992	IPCS, 1981
	5-2900 mg.kg ⁻¹ (moyenne : 60 mg.kg ⁻¹)	Synthèse de la littérature	ATSDR, 2005
Sol	40-90 mg.kg ⁻¹	Sols non contaminés de plusieurs pays	IPCS, 2001
	< 5-3820 mg.kg ⁻¹ (médiane = 80 mg.kg ⁻¹)	815 échantillons de sols français notoirement non contaminés	D. Baize (INRA), 2000

I.5. Facteurs de conversion

Sans objet

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le zinc est l'un des oligo-éléments les plus abondants chez l'Homme. Il intervient au niveau de la croissance, du développement osseux et cérébral, de la reproduction, du développement foetal, du goût et de l'odorat, des fonctions immunitaires et de la cicatrisation des blessures (Ineris, 2007).

Les quantités recommandées varient de 10 à 15 mg.j⁻¹ en fonction de l'âge, du sexe et des sources de données.

La principale voie d'exposition est la voie orale. La voie respiratoire est limitée aux professions exposées aux poussières de zinc et la voie cutanée est limitée bien que certaines préparations pharmaceutiques et cosmétiques contiennent du zinc.

L'absorption digestive est de 8 à 81 %, l'absorption respiratoire n'est pas connue. Le zinc se répartit largement dans les organes et tissus.

L'élimination du zinc inhalé est inconnue (au moins en partie par voie urinaire). Le zinc ingéré est essentiellement éliminé par les fécès.

2.2. Toxicité aiguë

Le zinc sous forme métallique est peu toxique. Ce sont les composés du zinc qui présentent des effets néfastes sur la santé humaine.

Par voie respiratoire, le principal organe cible est le système respiratoire. Les expositions professionnelles provoquant la « fièvre des fondeurs » sont relatives à des émissions d'oxyde de zinc. Elles se manifestent par une gorge sèche et douloureuse, toux, dyspnée, douleurs musculaires, fièvre, céphalées et goût métallique dans la bouche.

Par voie orale, il a été décrit des désordres gastro-intestinaux suite à l'ingestion de sulfate de zinc et des symptômes de vertige, léthargie, difficulté à marcher et à écrire suite à l'ingestion de zinc métallique (Ineris, 2007).

Par voie cutanée, le chlorure de zinc est irritant, mais pas l'oxyde, le sulfate et le stéarate de zinc.

2.3. Toxicité chronique

Le zinc sous forme métallique est peu toxique. Ce sont les composés du zinc qui présentent des effets néfastes sur la santé humaine.

2.3.1. Effets systémiques

Les effets suite à l'exposition par voie respiratoire au zinc sont peu connus.

Par voie orale il a été observé des effets digestifs (des crampes d'estomac, des nausées et des vomissements (sulfate de zinc ou oxyde de zinc)), des effets hématologiques (anémie (sulfate de zinc)) et des effets immunitaires (altération de la réponse immunitaire (sulfate de zinc)) (Ineris, 2007).

2.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été montré d'augmentation significative des cancers en lien avec l'exposition au zinc (Ineris, 2007).

Classement cancérigène du zinc	
Classement	Organisme
D	EPA, 2005

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le zinc comme mutagène (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008).

Les études de génotoxicité conduites *in vitro* et *in vivo* mettent en évidence un effet génotoxique du zinc (ATSDR, 2005).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le zinc comme reprotoxique (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008).

Par voie respiratoire, les effets du zinc sur la reproduction et le développement ne sont pas connus. Par voie orale, il n'a pas été mis en évidence d'effets du zinc sur la reproduction et le développement (Ineris, 2007).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.2. VTR sur 8 heures

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.3. VTR intermédiaire

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

3.4. VTR chronique

3.4.1. Effets non cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

3.4.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguë

Il n'a pas été trouvé de VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2005 : 300 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$**

La VTR est établie à partir de l'étude de Yadrick *et al.*, (1989) portant sur 18 femmes âgées de 25 à 40 ans ayant reçu un supplément de zinc 2 fois par jour (50 mg/jour ou 0,83 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour un poids moyen de 60 kg) pendant 10 semaines. La dose de 0,83 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est considérée comme un NOAEL pour des effets hématologiques auquel il est appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité humaine.

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 1990 : 300 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (phosphore de zinc)**

L'US-EPA a fixé en 1990, une RfD de $3.10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au **phosphore de zinc** (rodenticide : qui a la propriété de tuer les rongeurs) par voie orale. Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale chez des rats femelles supplémentées en phosphore de zinc durant 13 semaines (Bai *et al.*, 1980). Une **réduction de la prise de nourriture et donc du poids corporel** a été notée dans les groupes. Pour cet effet, un LOAEL de 3,48 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été établi. Un facteur d'incertitude de 10000 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données animales à des données humaines, 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, 10 pour l'extrapolation d'une durée subchronique à chronique et 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL).

- **EPA, 1996 : 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (cyanure de zinc)**

L'US-EPA a proposé en 1996 une RfD de $5.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition **au cyanure de zinc** par voie orale, sachant que cette RfD a été établie pour les cyanures (CN), qui sont beaucoup plus toxiques que le zinc. Cette valeur a été fixée à partir d'études réalisées chez le rat. Dans une première étude (Howard *et Hanzal*, 1955), les doses de

cyanure de zinc ingérées *via* leur nourriture par les rats n'ont entraîné aucune toxicité. Un NOAEL de 10,8 mg CN.mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été calculé, converti en 24,3 mg cyanure de zinc.kg⁻¹.j⁻¹. Dans une deuxième étude de Philbrick *et al* en 1979 un LOAEL de 30 mg CN.kg⁻¹.j⁻¹, converti en 67,5 mg cyanure de zinc.kg⁻¹.j⁻¹ pour une **diminution du poids et des niveaux en thyroxine (hormone de la glande thyroïdienne) ainsi qu'une dégénérescence de la myéline (gaine des fibres nerveuses)** a été établi. Un facteur d'incertitude de 500 (10 pour l'extrapolation inter espèces, 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de la population, et 5 pour tenir compte du fait que les cyanures sont mieux tolérés lorsqu'ils sont ingérés avec de la nourriture plutôt que par gavage ou dans l'eau de boisson).

▪ **RIVM, 2001 : 500 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (zinc)**

Le RIVM a fixé en 2001, une TDI (Tolérable Dose Intake) de 0,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique au zinc par voie orale (Baars *et al.*, 2001). Cette valeur est issue d'un LOAEL de 1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ défini par l'ATSDR en 1994, pour **les effets sanguins** chez l'Homme. Selon la Commission Européenne (1994) et le Health Council of the Netherlands (1998), une marge de sécurité de 2 est suffisante. Cela donne une TDI de 0,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Cette valeur est proche de la dose journalière recommandée en zinc qui est de 0,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

▪ **EPA, 2005 : 300 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (zinc et ses composés)**

Cette valeur a été établie à partir des LOAEL de 4 études chez l'Homme :

- Yadrick *et al.* (1989) : Femmes exposées à 50 mg supplémentaire de zinc.j⁻¹. LOAEL = 0,99 mg.kg⁻¹.j⁻¹.
 - Fischer *et al.* (1984) : 13 adultes sains mâles et femelles exposés à 0 ou 25 mg supplémentaire de zinc, 2 fois par jour pendant 6 semaines. LOAEL = 0,94 mg.kg⁻¹.j⁻¹.
 - Davis *et al.* (2000) et Milne *et al.* (2001) : Femmes ménopausées exposées à 50 mg supplémentaire de zinc.j⁻¹ et à un supplément de 1 à 3 mg supplémentaire de cuivre.j⁻¹. LOAEL = 0,81 mg.kg⁻¹.j⁻¹.
- A partir de ces 3 LOAEL, il a été établi un LOAEL moyen de 0,91 mg.kg⁻¹.j⁻¹ des **effets hématologiques** chez des volontaires sains. Il y a été appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte de la variabilité humaine.

▪ **ATSDR, 2005 : 300 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (zinc et ses composés)**

L'ATSDR a adopté la VTR intermédiaire pour une exposition chronique, les études disponibles n'étant pas suffisantes pour établir une VTR chronique.

4.3.2. Effets cancérogènes

Il n'a pas été retrouvé de VTR associée à ce type d'effets dans la littérature consultée.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

D'après la note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, il est recommandé de sélectionner la VTR proposée par l'un des organismes suivant : Anses, US-EPA, ATSDR, OMS/IPCS, Santé Canada, RIVM, OEHHA, EFSA.

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A ce stade de la sélection, NUMTECH considère les VGAI de l'Anses comme des VTR à part entière car fondée exclusivement sur des critères sanitaires¹ et pour une absence d'effet, comme une VTR. A défaut, si pour une substance une expertise nationale a été menée et a abouti à une sélection approfondie parmi les VTR disponibles, alors cette VTR doit être retenue, sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente.

En l'absence d'expertise nationale, la VTR à retenir correspond à la plus récente parmi les trois bases de données : US-EPA, ATSDR ou OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas basée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée.

Si aucune VTR n'était retrouvée dans les 4 bases de données précédemment citées (Anses, US-EPA, ATSDR et OMS), la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'EFSA est utilisée.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai>

Zinc								
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	300 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365j	H	Effets hématologiques	NOAEL = 0,83 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	3	ATSDR, 2005
	Chronique – Effets non cancérogènes	300 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Effets hématologiques	LOAEL = 0,91 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	3	ATSDR, 2005 / EPA, 2005
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Fumées de chlorure de zinc VME = 1 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Fumées d'oxyde de zinc VME = 5 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Poussières d'oxyde de zinc, stéarate de zinc VME = 10 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2005, Toxicological Profile for Zinc, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp60.html> (consulté en décembre 2014).

Denis Baise, INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), 2000, Teneurs totales en "métaux lourds" dans les sols français : Résultats généraux du programme ASPITET, Courrier de l'environnement n°39.

EPA (Environmental Protection Agency), 2005, Zinc and compounds (CASRN 7440-66-6), <http://www.epa.gov/iris/subst/0426.htm#reforal> (consulté en décembre 2014).

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2005, Zinc et ses dérivés, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris –DRC-01-25590-00DF259.doc, Version N°2-2 mars 2005, 69 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), juin 2008, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED 984, 23 p.

InVS (Institut de Veille Sanitaire), septembre 2009. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations, p71.

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 2001, Environmental Health Criteria 221 Zinc, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc221.htm> (consulté en décembre 2014).

JOCE, 2004, Commission directive 2004/73/EC, 29st ATP, Council Directive 67/548/EEC

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006.

Ineris, Point sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR) – mars 2009, 59 p.