

Annexe 3 : Fiches toxicologiques

Sommaire

BENZENE (N° CAS 71-43-2) – REV 03/2021.....	3
CHLORURE D'HYDROGENE (N° CAS 7647-01-0) – REV 12/2014	13
DIOXINES, FURANES ET POLYCHLOROBIPHENYLES DE TYPE DIOXINE (N°CAS -) – REV 03/2021	21
DIOXYDE DE SOUFRE (N° CAS 7446-09-5) - REV 03/2021	32
MERCURE (N° CAS 7439-97-6) ET COMPOSES – 03/2021	39
MONOXYDE DE CARBONE (N° CAS 630-08-0) – REV 06/23	53
OXYDES D'AZOTE (N°CAS -) – REV 06/2023.....	59
POUSSIERES (N°CAS -) – REV 02/2023.....	66

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 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	1993
	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		
Eau	eaux de surfaces < 1 µg.L ⁻¹	-	Santé Canada, 1993	OMS, 1993
	eaux de surfaces < 1 µg.L ⁻¹	échantillons canadiens		
	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 cancérogène 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 µg.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 µg.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 µg.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 µg.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 x 10/20 x 6/7), la concentration équivalente humaine est de 0,204 ppm (660 µg.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 µg.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 µg.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 µg.m⁻³**

Pour une exposition chronique, l'EPA a établi en avril 2003 une concentration de référence de $30 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ 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 : $9,72 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$**

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 $9,7 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ (0,003 ppm).

- **Expertise Anses, 2012 : $10 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ (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 $10 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ retenue par l'Anses a été proposée par l'ATSDR en se basant sur une étude humaine par inhalation avec 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 : $3 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$**

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 BMCL_{0,5} 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 ($660 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$). 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 cancérigènes

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

Santé Canada a établi une concentration tumorigène CT₀₅ de 15 mg.m^{-3} à partir de l'étude chez l'Homme (Rinsky *et al.*, 1987), pour le **risque de leucémies**.

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

L'US-EPA propose en 2003 une VTR pour le **risque de leucémie** par la voie respiratoire allant de $2,2 \text{ à } 7,8 \text{ } 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}$ ⁻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 cancérigènes du benzène en raison d'une grande spécificité de l'exposition (pas de co-exposition à d'autres cancérigènes). 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 $8,1 \text{ } 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}$ ⁻¹ (US-EPA, 2003).

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

L'OMS s'appuie sur les mêmes études que l'US-EPA pour recommander une VTR de $4,4 \text{ à } 7,5 \text{ } 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}$ ⁻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 $6 \cdot 10^{-6}$ ($\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ peut être utilisée (OMS, 2000).

- **RIVM, 2001 : $5 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

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 $5 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$. 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 : $2,9 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

L'OEHHA a fixé un ERU de $2,9 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ 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 : $2,6 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

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 exposé 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 influer 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 : $4 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$**

En avril 2003, l'US-EPA a aussi établi une RfD de $4 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ 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 $1,2 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$. 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 : $0,5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$**

Depuis 2007, l'ATSDR propose une VTR de $0,5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ 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 m^3/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 existante au sein de la population humaine).

4.3.2. Effets cancérigènes

- **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 $1,6.10^{-3}$ (mg/L) $^{-1}$ ou entre $1,5.10^{-2}$ et $5,5.10^{-2}$ (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 m^3/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/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>

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 µg.m ⁻³	1-14j	A	Effets immunologiques	LOAEL = 33 mg.m ⁻³	300	Expertise Anses, 2012 (ATSDR, 2007)
	8h	3 µg.m ⁻³	8h	A	Effets hématologiques	BMCL = 1,5 mg.m ⁻³	200	OEHHA, 2014
	Intermédiaire	20 µg.m ⁻³	-	A	Effets immunologiques	LOAEL = 33 mg.m ⁻³	300	Expertise Anses, 2008 (ATSDR, 2007)
	Chronique – effets non cancérogènes	10 µg.m ⁻³	-	H	Effets hématologiques	BMD = 3.24 mg.m ⁻³	10	Anses, 2008
	Chronique – effets cancérogènes	2,6 10 ⁻⁵ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Leucémie	-	-	Anses, 2014
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Baisse du nombre de lymphocytes	BMC = 14 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	30	ATSDR, 2007
	Chronique – effets cancérogènes	1,5 10 ⁻² à 5,5 10 ⁻² (mg.kg ⁻¹ .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 cancérogène par inhalation pour le benzene. 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 cancérogénicité 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.

Chlorure d'hydrogène (N° CAS 7647-01-0) – REV 12/2014

I. Généralités

1.1. 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).

1.2. 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 industriel 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).

1.3. 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).

1.4. 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	-	-	-

1.5. Facteurs de conversion

1,49 mg.m⁻³ = 1 ppm (OEHHA, 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 phycèles 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 sanguins. 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 cancérigènes

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 ; OEHHA, 2008 ; INRS, 2010).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguë

■ OEHHA, 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 (1,8 ppm * 0,75 h = C * 1 h).

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

- **EPA, 1995 : 20 µg.m⁻³ (20 µg.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 µg.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 cancérogènes

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 cancérogènes

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

4.3.2. Effets cancérogènes

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, 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-%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	1 h	H	Maux de gorge et d'écoulement nasal (système respiratoire)	NOAEL = 2,7 mg.m ⁻³	I	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
Digestive	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	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/arc/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).

Dioxines, furanes et polychlorobiphényles de type dioxine (N°CAS-) – REV 03/2021

I. Généralités

1.1. 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.

1.2. 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.

1.3. 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).

1.4. 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 Allemand 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 hemorrhagic 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 cancérogènes

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 cutané. 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 thyroidienne) (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 cancérogènes

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 cancérogènes des dioxines		
Composé	Classement	Organisme
2,3,7,8-TCDD	I	CIRC (1997)
Autres PCDD et PCDF	3	CIRC (1997)
Polychlorobiphényles (PCB)	2A B2	CIRC (1987) 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 consommé 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 cancérogènes

- **OEHHA, 2000 : 40 pg.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 pg.kg⁻¹.jour⁻¹ soit 3500 µg.m⁻³ pour 1 mg.kg⁻¹.j⁻¹our). 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 alkaline, 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 ng.kg⁻¹.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 µg TEQ.m⁻³ (OEHHA, 2000)**

3.4.2. Effets cancérogènes

- **OEHHA, 2009 : différentes VTR pour les congénères des dioxines et furanes**

Congénères des dioxines	Unit risk (µg.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 (µg.m⁻³)⁻¹
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofurane	3,8
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofurane	1,9
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane	1,9
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 : $2 \cdot 10^{-4} \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD) / 1-14j**

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 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$. Un NOAEL de 0,005 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ 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 :**
 - $2 \cdot 10^{-4} \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD) / 1-14j (ATSDR, 1998)
 - $1 \cdot 10^{-3} \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (2,3,4,7,8-PeCDF) / 1-14j (ATSDR, 1994)

4.2. VTR intermédiaire

- **ATSDR, 2004 : $2 \cdot 10^{-5} \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD) / 15-365j**

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 guinéa (n=20) à des concentrations de 0,0001, 0,0007, 0,05 et 0,028 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ de 2,3,7,8-TCDD pendant 90j. Un NOAEL de 0,0007 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ 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 :**
 - $2 \cdot 10^{-5} \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (2,3,7,8-TCDD) (ATSDR, 1998)
 - $3 \cdot 10^{-5} \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (2,3,4,7,8-PeCDF) (ATSDR, 1998)

4.3. VTR chronique

4.3.1. Effets non cancérogènes

- **RIVM, 2001 : 1-4 $\text{pg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (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.

- **OEHHA, 2000 : 10 $\text{pg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (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'excration urinaire de porphyrines et d'acide delta-aminolevulinique, une**

augmentation de l'activité sérique de la phosphatase alkaline, 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 ng.kg⁻¹.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 pg.kg⁻¹.j⁻¹ (2,3,7,8-TCDD)**

Cette valeur est basée sur un LOAEL de 0,12 ng.kg⁻¹.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 pg TEQ.kg⁻¹.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 pg.kg⁻¹.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 pg.kg⁻¹PC.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 pg TEQ OMS.kg⁻¹ PC mois⁻¹ (soit 2,33 pg TEQOMS.kg⁻¹PC.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) appliqués 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毒ique) (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 µg/kg p.c./jour (Chu et al., 1996). Les études toxicologiques menées chez le singe aux stades précoce 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 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 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 mg.kg⁻¹.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 : $7 \cdot 10^{-7} \text{ } \mu\text{g TEQ.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (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 cancérigènes

- **OEHHA, 2009 : 130 000 ($\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)⁻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 ($\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)⁻¹
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3 \cdot 10^{+5}$
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3 \cdot 10^{+5}$
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3 \cdot 10^{+4}$
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3 \cdot 10^{+4}$
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3 \cdot 10^{+4}$
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3 \cdot 10^{+3}$
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzo-p-dioxine	$1,3 \cdot 10^{+1}$
Congénères des furanes	Slope factor ($\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)⁻¹
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofurane	$1,3 \cdot 10^{+4}$
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofurane	$6,5 \cdot 10^{+3}$
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane	$6,5 \cdot 10^{+4}$
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofurane	$1,3 \cdot 10^{+4}$
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane	$1,3 \cdot 10^{+4}$
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzofurane	$1,3 \cdot 10^{+4}$
2,3,4,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane	$1,3 \cdot 10^{+4}$
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzofurane	$1,3 \cdot 10^{+3}$
1,2,3,4,7,8,9-Heptachlorodibenzofurane	$1,3 \cdot 10^{+3}$
1,2,3,4,5,6,7,8-Octachlorodibenzofurane	$1,3 \cdot 10^{+1}$

- **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 concréteries 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, 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-%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 µg.m ⁻³	-	A	Effets sur les systèmes digestif, reproductif et développemental, endocrinien, respiratoire, hématopoïétique	100	Expertise Ineris, 2013 (OEHHA, 2000)	
	Chronique – effets cancérogènes (2,3,7,8-TCDD)	Aucune retenue	-					Expertise Ineris, 2013
	Aiguë (2,3,7,8-TCDD)	2 10 ⁻⁴ µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14j	A	Effet sur le système respiratoire et	30	Expertise Ineris, 2013 (ATSDR, 1998)	
Digestif	Aiguë (2,3,4,7,8-PeCDF)	1 10 ⁻³ µg.kg ⁻¹ .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 µg.kg ⁻¹ .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 µg.kg ⁻¹ .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 µgTEQ OMS.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Effets sur la reproduction et le développement	30	Expertise Anses, 2016 (USEPA, 2012)	
	Chronique – effets non cancérogènes : 6 PCB NDL	10 ng.kg ⁻¹ .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> (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 Biphenyls 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/lspip1_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 (OEHHA, 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 détoxicification 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 oblitrante 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 $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$ (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 \mu g.m^{-3}) et américaines (moyenne : 18 \mu g.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 cancérigènes

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 \mu g.m^{-3} par 24 heures). Si ce seuil existe, il doit être très bas (OMS, 2006).

Classements cancérigène 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 SO_2 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 SO_2 dans une usine en Inde (Yadav and Kaushik, 1996) et de 0,13 à 4,57 ppm de SO_2 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 SO_2 (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 µg.m⁻³ / 1 à 14 jours

Dans l'étude princeps (Sheppard *et al.*, 1981), un LOAEL¹ de 262 µg.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 LOAEL 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 µg.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 LOAEL 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 LOAEL 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 µg.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 µg.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 cancérogènes

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

3.4.2. Effets cancérogènes

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-%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)

Mercure (N° CAS 7439-97-6) et composés – 03/2021

I. Généralités

1.1. 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).

1.2. 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).

1.3. 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 minéraux et des énergies fossiles, aux rejets industriels et aux incinérateurs de déchets (Ineris, 2010).

1.4. 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 chélatisé 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		
	zone urbaine : 0,1-5 ng.m ⁻³	Union européenne	OMS, 2003 ; IPCS, 1989
	zone industrielle : 0,5-20 ng.m ⁻³		
	zone urbaine : 10-20 ng.m ⁻³	Synthèse de la littérature	ATSDR, (EPA, 1980) 1999
	zone non urbaine < 6 ng.m ⁻³		
	1-4 ng.m ⁻³	-	Ineris, 2010
Eau	5-100 ng.L ⁻¹ (moyenne = 25 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, IPCS, 1989 1999 ;
	0,01 – 5,4 mg.kg ⁻¹ (médiane = 0,05 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).

Mercure 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 erythrocytes (moins d'une heure), puis dans le plasma (environ 10 heures).

Mercure 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.

Mercure 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).
- Amalgame 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

Mercure 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 $50 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 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 ($18 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3} = 25 * 5/7$) 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 :

$$\text{LOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{LOAEL expérimental} \times (\text{V}_T/\text{V}_H) \times 5/7$$

Avec :

- $\text{LOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{LOAEL ajusté pour une exposition 24H/24}$

- 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 :

- $\text{LOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{LOAEL} \text{ ajusté pour une exposition 24H/24}$

- 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 $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ 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 $0,009 \text{ mg.m}^{-3}$: $\text{LOAEL expérimental} \times 10 \text{ m}^3.\text{j}^{-1}/20 \text{ m}^3.\text{j}^{-1} \times 5/7$

Avec :

- $10 \text{ m}^3.\text{j}^{-1} = V_T$ = taux de ventilation chez les travailleurs pendant 8 heures de travail,

- $20 \text{ m}^3.\text{j}^{-1} = V_H$ = 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 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (mercure inorganique)**

L'OMS (2000) recommande la VTR de $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ 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 $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne $22,5 \mu\text{g.m}^{-3}$), 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 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (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 $0,3 \mu\text{g.m}^{-3}$ selon le mode de calcul et de $0,03 \mu\text{g.m}^{-3}$.

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 cancérigènes

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 ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) (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 $14,8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de dichlorure de mercure, quotidiennement pendant 14 jours (sauf les week-end), via l'ingestion d'eau. Un NOAEL de $0,93 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été considéré pour **des effets sur le rein**. Un NOAEL ajusté pour une exposition continue a été calculé ($0,66 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} = 0,93 \times 5/7$) 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 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (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 ($0,16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} = 0,23 \times 5/7$) 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 Faroë 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 Faroë. 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 $8 \cdot 10^{-5}$ 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 $3 \cdot 10^{-4}$ 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 calculé, 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 Faroë).

- **RIVM, 2001: 0,1 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (mercure organique)**

Le RIVM (2001) établit une VTR de $1 \cdot 10^{-4}$ 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 µg.kg⁻¹.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 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (mercure inorganique)**

L'US-EPA (1995) établit une VTR de $3 \cdot 10^{-4}$ mg.kg⁻¹.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 mg.kg⁻¹.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 mg.kg⁻¹.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 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (mercure inorganique)**

Le RIVM (2001) établit une VTR de $2 \cdot 10^{-3}$ mg.kg⁻¹.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 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un NOAEL de 0,23 mg.kg⁻¹.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).

■ **OEHHA, 2008: 0,16 µg.kg⁻¹.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 mg.kg⁻¹.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 µg.kg⁻¹.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 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été calculé pour des **effets sur le rein**. Un NOAEL ajusté de 0,16 mg.kg⁻¹.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 µg/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 mg/kg/j, exprimée en chlorure mercurique avec une BMDL₁₀ correspondante de 0,112 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 mg/kg p.c. par jour, exprimée en mercure et une BMDL₁₀ de 0,06 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 µg kg p.w., exprimée en mercure (FAO/OMS, 2011).

○ **1.3 µg/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 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 µg/kg. Aucun facteur d'incertitude n'est précisé dans le document de l'EFSA.

■ **Expertise Ineris, 2014 :**

- **0,1 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (US-EPA, 2001) méthylmercure**
- **0,08 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (US-EPA, 1996) acétate de phénylmercure**
- **0,66 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (Ineris, 2014) mercure inorganique**

■ **Expertise Anses, 2016 :**

- **0,6 µg/kg/j (EFSA, 2012) –mercure inorganique**
- **0,2 µg/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 cancérigènes

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-%C3%A9%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
	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
Respiratoire	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 phénylemercure)	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%20alimentation-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://efsajournals.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
	Bruit de fond : 0,06 – 0,14 mg.m ⁻³		OMS, 2000
Air	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 µg.m⁻³ / 15 minutes
- 60 000 µg.m⁻³ / 30 minutes
- 30 000 µg.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 carboxyhémoglobinémie 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 µg.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 : VGA1

- 100 000 µg.m⁻³ / 15 minutes

- **30 000 µg.m⁻³ / 1 heure**
- OMS, 200 et 2021 :
 - **OMS, 2000, VG sur 1 heure : 30 000 mg/m³**
 - **OMS, 2000, VG sur 8 heures : 10 000 µg.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 **carboxyhémoglobinémie 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 µg/m³**

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/m³ ou 2 mg/m³ (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 µg.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-%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	1 h	H	Angine de poitrine	LOAEL = 23 mg.m ⁻³	I	Expertise Ineris, 2018 (Afssut, 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

Afset (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).

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 tetraoxyde 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 tetraoxyde 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 nitrification, 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	
	NO : 12 µg.m ⁻³	Moyenne en 2003 dans 62 stations urbaines françaises	MEDD, 2003

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 méthémoglobin (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.
- Cédème 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 µg.m⁻³. Bien que la concentration minimale de NO₂ montrant un effet direct sur la fonction pulmonaire des asthmatiques soit de 560 µg.m⁻³, les études sur la réactivité bronchique laissent à penser qu'elle augmente pour des concentrations supérieures ou égales à 200 µg.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 méthémoglobin).

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 % prédict) 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 cancérogène 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 µg.m⁻³ (NO₂) 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 µg.m⁻³ (NO₂) 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 µg.m⁻³ (NO₂) 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 NO₂ comprises entre 0,25 et 0,50 ppm (0,47 et 0,9 mg/m³) : 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/m³) de NO₂. D'autres investigations ne reportent aucune augmentation de réactivité des voies respiratoires chez les asthmatiques exposés au NO₂ pour des concentrations inférieures ou égales à 0,25 ppm (0,47 mg/m³) (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 NO₂ 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 NO₂ (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 µg.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 µg.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 µg.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 lesquels 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. A noter toutefois que l'OMS suggère des objectifs intermédiaires pour atteindre la valeur guide de 10 µg/m³ à partir de la valeur guide précédente de 40 µg/m³ présentée dans son rapport de référence en 2005 relatif aux valeurs guide de la qualité de l'air extérieur :

Recommendation	NO₂ (µg/m³)
Interim target 1	40
Interim target 2	30
Interim target 3	20
AQG level	10

- **Anses, 2013 : 20 µg.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 µg.m⁻³.

3.3.2. Effets cancérigènes

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, 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-%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	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/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.

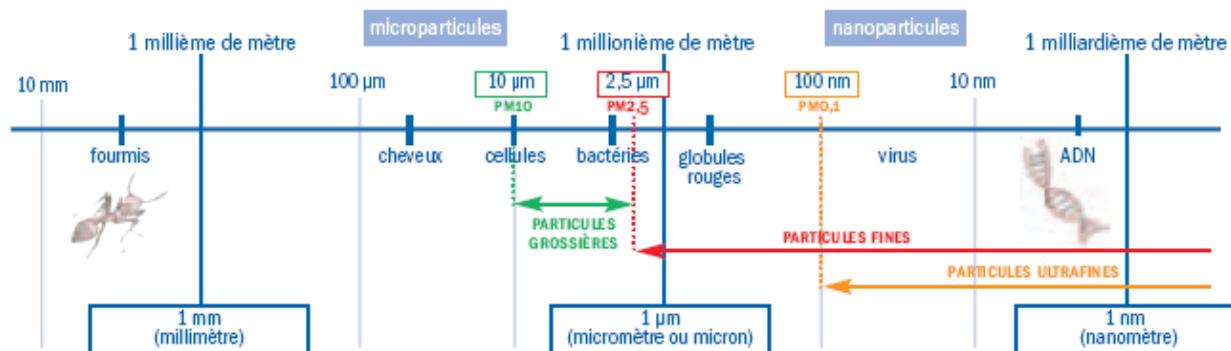
OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2010, Guidelines for indoor air quality, 484p.

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 PM₁₀ et les PM_{2,5} :

- Les PM₁₀ (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 PM₁₀ 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 diesels (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 entrent 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 $\mu\text{g.m}^{-3}$	moyenne de 60 villes françaises en 2003	MEDD, 2003
	zones urbaines nord-européenne = 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$	parmi 28 sites européens, hiver 1993-1994	OMS, 2005
	zone éloignée : 4-11 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Amérique du nord	
	station urbaine : 11-42 $\mu\text{g.m}^{-3}$ station rurale : 11- 17 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Canada, 1980 à 1990	Santé Canada, 2000
$\text{PM}_{2,5}$	15,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$	moyenne de 15 villes françaises en 2003	MEDD, 2003
	zone éloignée : 1-5 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Amérique du nord	
	station urbaine : 6,9-20,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ station rurale : 7- 10,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Canada, 1980 à 1990	Santé Canada, 2000

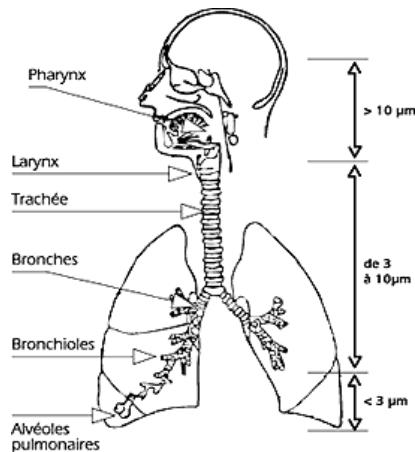
1.5. Facteurs de conversion

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 (mouchage, 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 les 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 PM₁₀. 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 PM₁₀ 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'aît 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 PM₁₀ et aux PM_{2,5}.

Classement cancérogène 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 reprotoxicité 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 µg.m⁻³ et PM₁₀ = 45 µg.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 : $\text{PM}_{2,5} = 5 \mu\text{g.m}^{-3}$ et $\text{PM}_{10} = 15 \mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne annuelle)
- VG**

La valeur guide annuelle moyenne de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour les $\text{PM}_{2,5}$ 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 $\text{PM}_{2,5}$ et la mortalité. La moyenne historique en $\text{PM}_{2,5}$ était de $18 \mu\text{g.m}^{-3}$ ($11.0-29.6 \mu\text{g.m}^{-3}$) dans l'étude des six villes et $20 \mu\text{g.m}^{-3}$ ($9.0-33.5 \mu\text{g.m}^{-3}$) 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 $13 \mu\text{g.m}^{-3}$. 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 $\text{PM}_{2,5}$ (11 et $12,5 \mu\text{g.m}^{-3}$). L'augmentation du risque est significative pour des concentrations en $\text{PM}_{2,5}$ de $14,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ (effets probables de 11 à $15 \mu\text{g.m}^{-3}$). Par conséquent, une concentration annuelle de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ 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 : $(1.28.10^{-2} \mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

Depuis janvier 2023, l'ANSES propose une nouvelle VTR relative aux poussières fines ($\text{PM}_{2,5}$). 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 accidentielles, 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 $\text{PM}_{2,5}$ [$4,9 - 30 \mu\text{g.m}^{-3}$].

La VTR retenue pour les particules de l'air ambiant est l'ERU de décès toutes causes non accidentielles de $1,28.10^{-2} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ et la fonction paramétrique associée $\text{ELR} = 2,19.10^{-5} \times [\text{PM}_{2,5}]^3 - 1,51.10^{-3} \times [\text{PM}_{2,5}]^2 + 3,61.10^{-2} \times [\text{PM}_{2,5}] - 8,83.10^{-2}$. 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-%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
	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	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratoire	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⁾⁻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).