

NUMTECH

SETEC Environnement
Projet PEM / Two Lyon

Etude air et santé

ANNEXE E DU RAPPORT D'ETUDE

Réf.:284.1015/ETR – v1 – Juin 2016

Sommaire

ACETALDEHYDE (N° CAS 75-07-0)	3
AMMONIAC (N° CAS 7664-41-7)	12
ARSENIC (N° CAS 7440-38-2) ET SES DERIVES INORGANIQUES.....	22
ACROLEINE (N° CAS 107-02-8)	34
BENZENE (N° CAS 71-43-2).....	45
1,3-BUTADIENE (N° CAS 106-99-0).....	56
CHROME (N°7440-47-3) ET SES COMPOSES	67
ETHYLBENZENE (N° CAS 100-41-4)	81
FORMALDEHYDE (N° CAS 50-00-0).....	92
HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)	102
NICKEL (N° CAS 7440-02-0) ET SES COMPOSES	125
OXYDES D'AZOTE	139
POUSSIERES	147
PROPIONALDEHYDE (N° CAS 123-38-6).....	156

Acétaldéhyde (N° CAS 75-07-0)

I. Généralités

I.1. Identification

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

I.2. Utilisation

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

I.3. Sources d'exposition

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

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

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

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

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

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

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

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

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

I.5. Facteurs de conversion

1,8 mg.m⁻³ = 1 ppm (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

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

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

2.2. Toxicité aiguë

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

2.3. Toxicité chronique

La toxicité chronique est peu documentée.

2.3.1. Effets systémiques

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

2.3.2. Effets cancérigènes

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

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

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

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

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

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

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

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

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

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

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

3.2. VTR sur 8 heures

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

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

3.3. VTR intermédiaire

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

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 1991 : 9 $\mu\text{g.m}^{-3}$**

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

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

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

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

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

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

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 720 mg.m^{-3} d'acétaldéhyde et sur un NOAEL de 270 mg.m^{-3} , correspondant à une **dégénérescence de l'épithélium olfactif** chez des rats Wistar (10 à 40 animaux par

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

- **Expertise Ineris, 2011 : VTR = 140 µg.m⁻³ (OEHHA, 2008)**

Trois organismes (US EPA, Santé Canada et OEHHA) proposent des valeurs, tous les trois basent leur calcul sur les deux mêmes études sources Appelman *et al.*, (1982) ; Appelman *et al.*, (1986). La différence entre les raisonnements des trois organismes réside dans le choix des effets critiques, des valeurs critiques et dans les facteurs d'incertitude qui en résultent. L'US EPA propose à la fois un ajustement au temps et le calcul d'une concentration équivalente pour l'homme. Santé Canada propose une démarche par extrapolation. Dix sept ans après l'US EPA, l'OEHHA reprend la même démarche mais l'actualise en se basant sur le calcul d'une benchmark concentration. La démarche de l'OEHHA nous paraît très conservatrice. C'est la valeur de l'OEHHA que l'INERIS propose de retenir.

3.4.2. Effets cancérogènes

- **EPA, 1991 : 2,2.10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹**

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

- **Santé Canada, 2000 : 86 mg.m⁻³**

Santé Canada a établi une concentration tumorigène 5% (CT₀₅) qui représente la concentration pour laquelle une augmentation de 5% de l'incidence des cancers est observée. La CT₀₅ est de 86 mg.m⁻³ d'après une étude de Woutersen *et al.* (1986) pour **l'incidence accrue d'adénocarcinomes et de carcinomes épidermoïdes nasaux** (combinées) chez des rats Wistar mâles exposés pendant une période allant jusqu'à 28 mois.

- **OEHHA, 2009 : 2,7.10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹**

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

- **OMS, 1995 : 11-65 µg.m⁻³**

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

- **OMS-IPCS, 1995 : 300 µg.m⁻³**

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

- **Expertise Ineris, 2011 : VTR = 2,2.10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹ (EPA, 1991)**

Deux organismes (US EPA et Santé Canada) proposent une valeur. Ils se basent tous les deux sur la même étude source rapportée dans deux articles différents Woutersen *et al.*, (1984) et Woutersen *et al.*, (1986). La démarche rapportée par l'US EPA nous paraît plus clairement décrite. C'est donc la valeur de l'US EPA que

l'INERIS propose de retenir. L'INERIS s'interroge sur la pertinence de cette VTR sans seuil en raison du mécanisme d'action.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguës

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

4.2. VTR intermédiaires

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

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

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

4.3.2. Effets cancérigènes

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

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

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

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

Acétaldéhyde

Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	470 µg.m ⁻³	1h	H	Bronchoconstriction	LOAEL = 142 mg.m ⁻³	300	OEHHA 2008 (Prieto et al., 2000)
	8h	300 µg.m ⁻³	8h	A	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	BMD = 178 mg.m ⁻³	300	OEHHA 2008 (Appelman et al., 1982, 1986)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	140 µg.m ⁻³	-	A	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	NOAEL = 273 mg.m ⁻³	300	Expertise Ineris, 2011 (OEHHA, 2008)
	Chronique – effets cancérogènes	2.2 10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Tumeurs du tractus respiratoire	-	-	Expertise Ineris, 2011 (EPA, 1991)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

- **VTR = 470 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ sur 1h (OEHHA, 2008)**

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.2. VTR 8h respiratoire

- **VTR = 300 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ sur 8h (OEHHA, 2008)**

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.3. VTR intermédiaires respiratoire

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

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérogènes : VTR = 140 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (Expertise Ineris, 2011)**
- **Effets cancérogènes : VTR = 2,7 10^{-6} ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ (Expertise Ineris, 2011)**

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

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

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérogènes**

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

- **Effets cancérogènes**

La VTR de l'OEHHA ne peut pas être retenue pour les calculs de risque sanitaire car elle est dérivée à partir d'une étude respiratoire pour un effet local respiratoire.

Acétaldéhyde

Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	470 µg.m ⁻³	1h	H	Bronchoconstriction	LOAEL = 142 mg.m ⁻³	300	OEHHA 2008 (Prieto et al., 2000)
	8h	300 µg.m ⁻³	8h	A	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	BMD = 178 mg.m ⁻³	300	OEHHA 2008 (Appelman et al., 1982, 1986)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	140 µg.m ⁻³	-	A	Dégénérescence de l'épithélium olfactif	NOAEL = 273 mg.m ⁻³	300	Expertise Ineris, 2011 (OEHHA, 2008)
	Chronique – effets cancérogènes	2.2 10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Tumeurs du tractus respiratoire	-	-	Expertise Ineris, 2011 (EPA, 1991)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 180 mg.m⁻³ (INRS, 2008).

7. Bibliographie

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

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

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

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2008, Acétaldéhyde, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris-DRC 07-83451-14535A, version N°2-3- 2011, 93 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2004, Fiche toxicologique FT120, Aldéhyde acétique, 6 p.

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

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

JOCE, 2008, regulations (EC) n°1278/2008 of the European parliament and of the council of 16 decembre 2008 on classification, labeling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing directives 67/548/EEC and 1999/45/EEC and amending regulation (EC) 1907/2006. Tableau 3.1 de l'annexe VI de CLP, 6e ATP (2014)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels (chREELs) as on December 18, 2008, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixDI_final.pdf#page=5 (consulté en mars 2011).

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

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

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

Ammoniac (N° CAS 7664-41-7)

I. Généralités

I.1. Identification

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

I.2. Utilisation

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

I.3. Sources d'exposition

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

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

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

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

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

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

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

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

1.5. Facteurs de conversion

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

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

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

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

2.2. Toxicité aiguë

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

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

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

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

La toxicité chronique est peu documentée.

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

2.3.2. Effets cancérigènes

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

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

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

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

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

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

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

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

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

3. Valeurs toxicologique de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

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

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

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

Cette VTR est basée sur 4 études en population humaine :

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

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

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

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

Les effets critiques constatés sont des **irritations oculaire et respiratoire**. A partir des résultats des 4 études et d'une analyse probit log-normale, il est établi une BMC (benchmark concentration). La BMC_{0,5} est définie comme la limite basse de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration attendue pour produire une réponse de 5 %. Ainsi, la probabilité d'obtenir 5 % de réponse est de 20,1 ppm et la limite de confiance basse à 95 % de cette valeur est de 13,6 ppm. A cette BMC il est appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité intra-espèce.

- **Expertise Ineris, 2012 : 1200 µg.m⁻³ / 1-14 jours (ATSDR, 2004)**

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

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

3.2. VTR 8h

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

3.3. VTR intermédiaires

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

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 1991 : 100 µg.m⁻³**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude en milieu du travail, réalisée chez 52 ouvriers d'une usine de soude (moyenne d'âge 38,9 ans, durée d'exposition 12,2 ans) comparés à 31 ouvriers de magasins et de bureaux non exposés à la soude. Des concentrations d'exposition de 6,4 mg.m⁻³ ont été relevées par biomonitoring pour une durée de travail de 8,4 heures. A ces concentrations, il a été mis en évidence **une diminution non significative de la fonction pulmonaire et une modification symptomatologique subjective** (Holness *et al.*, 1989). Le NOAEL considéré est donc de 6,4 mg.m⁻³. Cette valeur, calculée pour une population de travailleurs (volume ventilatoire de 10 m³.jour⁻¹ et durée d'exposition de 5 jours par semaine), a été ajustée au débit respiratoire et à la durée d'exposition de la population générale (volume ventilatoire de 20 m³.jour⁻¹ et durée d'exposition de 7 jours par semaine) à la valeur de 2,3 mg.m⁻³ comme suit :

NOAEL ajusté = 6,4 mg.m⁻³ x (MVho/MVh) x 5 jours/7 jours = 2,3 mg.m⁻³

Avec - MVho = Volume ventilatoire humain considéré pour les travailleurs (« minute ventilatory volume for human in an occupational environment ») = 10 m³.jour⁻¹.

- MVh = volume ventilatoire humain considéré pour la population générale (« minute ventilatory volume for human ») = 20 m³.jour⁻¹.

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

- **ATSDR, 2004 : 0,1 ppm (71 µg.m⁻³)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude réalisée chez 52 travailleurs d'une usine de soude et 35 témoins (Holness *et al.*, 1989). Les travailleurs ont été exposés à des concentrations de moins de 6,25 ppm, 6,25 à 12,5 ppm ou plus de 12,5 ppm pendant une moyenne de 12,2 ans, 8,4 heures par jours. Cette VTR est basée sur un NOAEL de 9,2 ppm (6,5 mg.m⁻³) correspondant à la concentration moyenne d'exposition des travailleurs en

absence d'altération de la fonction pulmonaire. En effet, il n'a pas été trouvé d'association entre l'augmentation de la durée d'exposition et la diminution de la fonction pulmonaire. L'impact du niveau et de la durée d'exposition n'a pas pu être mis en évidence par manque de puissance statistique car il n'y avait que 8 travailleurs dans le groupe le plus exposé. Ce NOAEL a été ajusté pour tenir compte d'une exposition continue en population générale (24 H/24, 7 jours par semaine) :

NOAEL ajusté = 9,2 ppm x 8/24 heures x 5/7 jours = 2,2 ppm

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

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

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

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

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

3.4.2. Effets cancérigènes

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

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aigus

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

4.2. VTR intermédiaires

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

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

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

4.3.2. Effets cancérigènes

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

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

Ammoniac

Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGE d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteur de référence)
Respiratoire	Aiguë	1200 µg.m ⁻³	1-14j	H	Irritations légères des yeux	LOAEL = 35,5 mg.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2011 (ATSDR, 2004)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	200 µg.m ⁻³	-	H	Effets sur le système respiratoire	NOAEL = 6,4 mg.m ⁻³	10	Expertise Ineris, 2011 (OEHHA, 2000)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

- **VTR = 1200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ l / 14 j - Expertise Ineris, 2011 (ATSDR, 2004)**

5.2.2. VTR 8h respiratoire

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

5.2.3. VTR intermédiaires respiratoire

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

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérigènes : 200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ Expertise Ineris, 2011 (OEHHA, 2000)**
- **Effets cancérigènes**

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

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

- **Effets systémiques à seuil**

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

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérigènes**

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

- **Effets cancérigènes**

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

Ammoniac

Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteur de référence)
Respiratoire	Aiguë	1200 µg.m ⁻³	1-14j	H	Irritations légères des yeux	LOAEL = 35,5 mg.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2011 (ATSDR, 2004)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	200 µg.m ⁻³	-	H	Effets sur le système respiratoire	NOAEL = 6,4 mg.m ⁻³	10	Expertise Ineris, 2011 (OEHHA, 2000)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 7 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

VLCT = 14 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arsenic (N° CAS 7440-38-2) et ses dérivés inorganiques

I. Généralités

I.1. Identification

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

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

I.2. Utilisation

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

I.3. Sources d'exposition

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

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

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

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

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

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

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

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

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

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

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 2.21 mg.m⁻³ (OEHHA, 2009)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

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

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

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

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

2.2. Toxicité aiguë

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

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

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

2.3. Toxicité chronique

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

2.3.1. Effets systémiques

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

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

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

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

2.3.2. Effets cancérigènes

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

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

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

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

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

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

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

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

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

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

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

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

- **OEHHA, 2008 : 0,2 µg.m⁻³ / 4 heures**

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

3.2. VTR 8h

- **OEHHA, 2008 : 0,015 µg.m⁻³ / 8 heures**

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

3.3. VTR intermédiaires

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

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérigènes

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

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

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

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

3.4.2. Effets cancérigènes

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

Cette valeur se base sur des études épidémiologiques sur des travailleurs américains chez lesquels il a été observé des **cancers pulmonaires** :

Brown and Chu, 1983 ; Lee-Feldstein, 1983 ; Higgins, 1982 : fonderie Anaconda (État du Montana) : ERU = $2,56\cdot 10^{-3} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **RIVM, 2001 : 1 µg.m⁻³**

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

- **Expertise Ineris, 2010 : 4,3.10⁻³ (µg.m⁻³)⁻¹ (EPA, 1998)**

Dans le cas de la voie respiratoire, la méthode de construction utilisée par Santé Canada pour l'établissement de sa VTR n'est pas décrite en détail. Il est donc préférable de ne pas la retenir. L'ensemble des données épidémiologiques montre une relation entre la mortalité due aux cancers du poumon et l'exposition à l'arsenic. L'US EPA retient six études réalisées dans des fonderies situées aux Etats-Unis et l'OEHHA retient une étude menée sur 8 fonderies différentes, localisées aux Etats-Unis. Les fonderies étudiées étant souvent les mêmes. La VTR proposée par l'OEHHA est issue de données de 8 fonderies, analysées dans la même étude et de la même façon, mais seuls les résultats d'une seule fonderie ont été pris en compte. En ce qui concerne la VTR recommandée par l'US EPA, à partir d'études où des niveaux (élevés, moyens ou faibles) de concentrations d'arsenic ont été mentionnés, des excès de risque unitaire ont été calculés. Une moyenne géométrique a ensuite été réalisée pour déterminer l'excès de risque final. Cette méthode est plus appropriée que celle utilisée par l'OEHHA et l'INERIS préconise donc de retenir la VTR établie par l'US EPA de 4,3.10⁻³ (µg.m⁻³)⁻¹. Il est toutefois intéressant d'indiquer que les VTR élaborées par l'OEHHA et par l'US EPA sont très proches, du fait de la prise en compte des mêmes cohortes initiales. Le mécanisme d'action cancérigène de l'arsenic étant controversé, il est conseillé pour l'instant de retenir par précaution une VTR sans seuil pour les effets cancérigènes induits par l'arsenic.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aigus

- **ATSDR, 2007 : 5 µg.kg⁻¹.j⁻¹ / I-14j**

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

4.2. VTR intermédiaires

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

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 1993 : 0,3 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

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

- **ATSDR, 2007 : 0,3 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

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

Il est à noter qu'une étude récente a permis de mieux réévaluer les paramètres relatifs à la population exposée, et aux niveaux d'exposition (Schoof et Evans, 1998) ce qui a permis d'établir un nouveau NOAEL de

0,016 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour des **lésions cutanées**. Mais ce nouveau NOAEL, plus solide, n'a pas été pris en compte dans la construction de la VTR.

- **OMS, 1994 : 2 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

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

- **EFSA, 2009 : entre 0.3 et 8 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

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

- **RIVM, 2001 : 1 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

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

- **OEHHA, 2008 : 3,5.10⁻³ µg.kg⁻¹.j⁻¹**

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

- **Ineris, 2007 : 0.07 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

Cette VTR repose sur une étude épidémiologique récente (Rahman et al, 2006) dans laquelle des **lésions cutanées** (hyperpigmentation, hypopigmentation et kératose) apparaissent pour des doses supérieures à 0,7 µg.kg⁻¹.j⁻¹. Dans cette étude, 504 personnes ont été retenues comme présentant des lésions cutanées liées à l'arsenic (après entretien, détermination de la consommation en eau, examen des lésions par des médecins généralistes puis par des dermatologues). L'âge, le sexe, l'éducation et le niveau d'habitation ont été pris en compte comme facteurs pouvant influencer l'exposition à l'arsenic. Les niveaux d'exposition sont < 10, 10-49, 50-149, 150-299, >299 µg.L⁻¹ et pour chaque individu, l'exposition historique cumulée et l'exposition moyenne en arsenic ont été calculées. Un groupe de 1830 individus, âgés de plus de 4 ans, résidents de la région concernée, sélectionnés aléatoirement au sein de la base de données du Système de Surveillance de la Démographie et de la Santé, est considéré comme population témoin.

Pour chaque sexe, une relation dose-réponse significative entre l'exposition moyenne ou cumulée en arsenic et le risque de développer des lésions cutanées a été mise en évidence, la catégorie d'exposition la plus faible étant utilisée comme témoin. Les hommes présentent un risque accru ; à la plus forte d'exposition, les odd ratio sont de 9,56 (IC 95 % : 4,20-21,8) pour les hommes et de 6,88 (IC 95 % : 3,06-15,5) pour les femmes.

Le LOAEL, déterminé à partir de ces résultats, est de 10 µg.L⁻¹. Par extrapolation, le NOAEL étant strictement inférieur à 10 µg.L⁻¹, pourrait être fixé à 9 µg/L, puisque le groupe exposé à une concentration inférieure à 10

$\mu\text{g.L}^{-1}$ ne présente pas d'augmentation significative des symptômes. Il faut noter que l'apport en arsenic via la nourriture n'a pas été pris en compte par les auteurs de cette étude.

NOAEL lésions cutanées = $9 \mu\text{g.L}^{-1}$ soit $0,7 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ *

* hypothèses de calcul : poids moyen des habitants 50 kg, consommation moyenne d'eau 4 L par jour (Rahman et al., 2003)

A partir de ce NOAEL, un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué (variabilité inter-humaine).

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

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

4.3.2. Effets cancérigènes

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

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

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

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

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

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

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

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

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

Arsenic

Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note d'information de la DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	0,2 µg.m ⁻³	4h	A	Baisse du poids fœtal	LOAEL = 197 µg/m ⁻³	1000	OEHHA, 2008 (Nagymajtenyi <i>et al.</i> , 1985)
	8h	0,015 µg.m ⁻³	8h	H	Effets sur le développement neurocomportemental	LOAEL = 0,23 µg/m ⁻³	30	OEHHA, 2008 (Wasserman <i>et al.</i> , 2004 ; Tsai <i>et al.</i> , 2003)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,015 µg.m ⁻³	-	H	Effets sur le développement neurocomportemental	LOAEL = 0,23 µg/m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2010 (OEHHA, 2008)
	Chronique – effets cancérogènes	4.3 10 ⁻³ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Cancer pulmonaire	-	-	Expertise Ineris, 2010 (US-EPA, 1998)
Digestive	Aiguë	5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14 j	H	Effets gastro-intestinaux et œdème de la face	LOAEL = 0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	10	ATSDR, 2007 (Mizuta <i>et al.</i> , 1956)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,45 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Effets cutanés	-	5	Expertise Ineris, 2010 (FoBig, 2009)
	Chronique – effets cancérogènes	1,5.10 ⁻³ (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	H	Cancer cutané	-	-	Expertise Ineris, 2010 (EPA, 1998)

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.*, (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

- **VTR = 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ sur 4h (OEHHA, 2008)**

Seule l'OEHHA a établie une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.2. VTR 8h respiratoire

- **VTR = 0,015 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ sur 8h (OEHHA, 2008)**

Seule l'OEHHA a établie une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.3. VTR intermédiaires respiratoire

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

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérigènes : VTR = 0,015 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (Expertise Ineris, 2010)**

La VTR déduite de l'expertise de l'Ineris est conservée car il s'agit d'un choix raisonné se basant sur les critères énoncés plus haut.

5.2.5. VTR aiguës digestive

- **Effets sur le système digestif : VTR = 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2007)**

Seule l'ATSDR a établie une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

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

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérigènes : VTR = 0.45 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (Expertise Ineris, 2010)**

La VTR déduite de l'expertise de l'Ineris est conservée car il s'agit d'un choix raisonné se basant sur les critères énoncés plus haut.

- **Effets cancérigènes : VTR = 1,5.10⁻³ ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$)⁻¹ (Expertise Ineris, 2010)**

La VTR déduite de l'expertise de l'Ineris est conservée car il s'agit d'un choix raisonné se basant sur les critères énoncés plus haut.

Arsenic

Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note d'information de la DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	0,2 µg.m ⁻³	4h	A	Baisse du poids fœtal	LOAEL = 197 µg/m ⁻³	1000	OEHHA, 2008 (Nagyajtenyi et al., 1985)
	8h	0,015 µg.m ⁻³	8h	H	Effets sur le développement neurocomportemental	LOAEL = 0,23 µg/m ⁻³	30	OEHHA, 2008 (Wasserman et al., 2004 ; Tsai et al., 2003)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,015 µg.m ⁻³	-	H	Effets sur le développement neurocomportemental	LOAEL = 0,23 µg/m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2010 (OEHHA, 2008)
	Chronique – effets cancérogènes	4.3 10 ⁻³ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Cancer pulmonaire	-	-	Expertise Ineris, 2010 (US-EPA, 1998)
Digestive	Aiguë	5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14 j	H	Effets gastro-intestinaux et œdème de la face	LOAEL = 0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	10	ATSDR, 2007 (Mizuta et al., 1956)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	0,45 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Effets cutanés	-	5	Expertise Ineris, 2010 (FoBig, 2009)
	Chronique – effets cancérogènes	1,5.10 ⁻³ (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	H	Cancer cutané	-	-	Expertise Ineris, 2010 (EPA, 1998)

6. Valeurs d'exposition professionnelles

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

7. Bibliographie

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

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

Anses, février 2010, Valeurs toxicologiques de référence. Elaboration des valeurs toxicologiques de référence, 39 p.

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

Efsa (Autorité européenne de sécurité des aliments)

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1351.pdf> (consulté le 29/08/13)

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

EPA (Environmental Protection Agency), 2009, Arsenic (CASRN 1327-53-3), Interim acute exposure guideline levels (AEGs) for NAS/COT Subcommittee for AEFLs, 49 p. http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/arsenictrioxide_interim_nd_dec2008_c.pdf

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acroléine (N° CAS 107-02-8)

I. Généralités

I.1. Identification

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

I.2. Utilisation

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

I.3. Sources d'exposition

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

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

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

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

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

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

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

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

Concentrations environnementales en acroléine

Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone rurale : 0,12 µg.m ⁻³ zone urbaine : 0,2 µg.m ⁻³	Etats-Unis, 1996	ATSDR, 2007

	1 µg.m ⁻³	Pays-Bas, 1985	IPCS, 1991
	zone rurale : < 0,1 µg.m ⁻³		
	zone urbaine : < 0,2 µg.m ⁻³	Canada, 189 à 1996	Santé Canada
	zone rurale, urbaine et suburbaine : 0,18 µg.m ⁻³ (0,05-2,47 µg.m ⁻³)		
Aliment	< 1 µg.g ⁻¹ (sauf huile végétale chauffée, certains types de fromages et vins rouge)	Différents pays	Santé Canada, 2000

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 2,3 mg.m⁻³ (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

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

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

2.2. Toxicité aiguë

L'acroléine est un irritant respiratoire et muqueux (dyspnée, toux, expectoration) et un irritant cutané et oculaire.

Les intoxications par voie orale conduisent à des signes locaux d'irritation avec des lésions corrosives au niveau oculaire, respiratoire, cutané et digestif (INRS, 1999).

2.3. Toxicité chronique

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

2.3.1. Effets systémiques

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

2.3.2. Effets cancérigènes

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

Classements cancérigène de l'acroléine

Classement	Organisme
3	CIRC (1995)

2.3.3. Effets génotoxiques

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

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

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

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

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

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

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

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 690 $\mu\text{g.m}^{-3}$ obtenu dans une étude sur 46 hommes et femmes exposés pendant 60 minutes à 690 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (Weber-Tschopp *et al.*, 1977). Les effets d'irritation des yeux, du nez et pulmonaires sont recueillis toutes les 5 minutes. Le score le plus élevé pour les **irritations du nez et des poumons** est atteint au bout de 40 minutes. Il est observé une diminution du taux respiratoire de 20 %. Une seule concentration a été testée et il n'y a pas de groupe témoin. Il est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'utilisation d'un LOEAL et 10 pour la variabilité humaine).

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

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

3.2. VTR 8h

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

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

3.3. VTR intermédiaires

- **ATSDR, 2007 : 4.10⁻⁵ ppm (9,2 10⁻² $\mu\text{g.m}^{-3}$) / 14-365 jours**

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

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérogènes

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

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

Cette concentration a ensuite été ajustée à 0.02 mg.m⁻³ pour tenir compte des différences allométriques entre l'espèce animale et l'Homme, selon le calcul suivant : $LOAEL_H = LOAEL_A \times (VA/SAA)/(VH/SAH)$

Avec :

$LOAEL_H = LOAEL$ chez l'Homme

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

VA = taux de ventilation chez le rat = 0.20 m³/j

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

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

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

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

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

▪ **Santé Canada, 2000 : 0,4 µg.m⁻³**

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

▪ **OMS-IPCS, 2002 : 0,4 µg.m⁻³**

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

▪ **OEHHA, 2008 : 0,35 µg.m⁻³**

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

3.4.2. Effets cancérigènes

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

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aigus

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

4.2. VTR intermédiaires

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

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

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

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

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

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

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

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

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

4.3.2. Effets sans seuil

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

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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

Par mesure de simplification, dans la mesure où il n'existe pas de méthode de choix faisant consensus, il est recommandé de sélectionner en premier lieu les VTR construites par l'ANSES même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données. A 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.

Acroléine								
Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	6,9 µg.m ⁻³	1-14 j	H	Irritations du nez et des poumons	LOAEL = 690 µg.m ⁻³	100	ATSDR, 2007 (Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977)
	8h	0,7 µg.m ⁻³	8h	A	Lésions de l'épithélium respiratoire	NOAEL = 0,14 mg.m ⁻³	200	OEHHA, 2008 (Dorman <i>et al.</i> , 2008)
	Intermédiaire	9,2 10 ⁻² µg.m ⁻³	14 -365 j	A	Modifications histopathologiques nasales	LOAEL = 0,9 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2007 (Feron <i>et al.</i> , 1978)
	Chronique – effets non cancérogènes	0,02 µg.m ⁻³	-	A	Modifications histopathologiques nasales	LOAEL = 0,09 mg.m ⁻³	1000	EPA, 2003 (Feron <i>et al.</i> , 1978)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	0,004 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365 j	A	Desquamations épithéliales de l'estomac	BMD10 = 0,36 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	ATSDR, 2007 (NTP, 2006)
	Chronique – effets non cancérogènes	0,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Diminution de la survie	NOAEL = 0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	EPA, 2003 (Parent <i>et al.</i> , 1992)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.*, (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

- **Effets sur le système oculaire : 2,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ sur 1h (OEHHA, 2008)**

La VTR de l'OEHHA est retenue car elle est basée sur 2 études clés, dont celle qui a servi à élaborer la VTR de l'ATSDR.

5.2.2. VTR 8h respiratoire

- **VTR = 0,7 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ sur 8h (OEHHA, 2008)**

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.3. VTR intermédiaires respiratoire

- **VTR = 9,2 10^{-2} $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (ATSDR, 2007)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérigènes (système respiratoire) : 0,35 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (OEHHA, 2008)**

La VTR de l'OEHHA est préférée aux VTR de l'EPA et de Santé Canada car l'étude princeps est beaucoup plus récente (2008). La revue de la littérature prend en compte les études utilisées par l'EPA et Santé Canada.

- **Effets cancérigènes**

Il n'a pas été retrouvé de VTR pour cette voie d'exposition et cette durée d'exposition. A noter par ailleurs que l'acroléine n'est pas génotoxique, il s'agit donc d'une substance cancérigène à seuil de dose.

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

- **Effets systémique à seuil (système digestif) : 0,004 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2007)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérigènes (système digestif) : 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (Santé Canada, 2000 ; OMS-IPCS, 2002)**

Les VTR de Santé Canada et de l'OMS sont strictement identiques pour des effets sur le système digestif.

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

Parmi les 3 VTR disponibles, 2 sont identiques et sont issues des mêmes études source. Les 2 VTR restantes sont jugées de qualité équivalente (tests effectués sur des animaux et étude princeps récentes). Par conséquent, la VTR la plus sévère est finalement retenue. Il s'agit de la VTR de 0.5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ proposée par l'EPA.

- **Effets cancérigènes**

Il n'a pas été retrouvé de VTR à seuil pour cette voie d'exposition et cette durée d'exposition. A noter par ailleurs que l'acroléine n'est pas génotoxique, il s'agit donc une substance cancérigène à seuil de dose.

Acroléine

Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Références bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	6,9 µg.m ⁻³	1-14 j	H	Irritations du nez et des poumons	LOAEL = 690 µg.m ⁻³	100	ATSDR, 2007 (Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977)
		2,5 µg.m ⁻³	1h	H	Irritations oculaires	LOAEL = 149,5 µg.m ⁻³	60	OEHHA, 2008 (Darley <i>et al.</i> , 1960 ; Weber-Tschopp <i>et al.</i> , 1977)
	8h	0,7 µg.m ⁻³	8h	A	Lésion de l'épithélium respiratoire	NOAEL = 0,46 µg.m ⁻³	200	OEHHA, 2008 (Dorman <i>et al.</i> , 2008)
	Intermédiaire	9,2 10 ⁻² µg.m ⁻³	14 -365 j	A	Modifications histopathologiques nasales	LOAEL = 0,02 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2007 (Feron <i>et al.</i> , 1978)
	Chronique – effets non cancérogènes	0,35 µg.m ⁻³	-	A	Lésions de l'épithélium respiratoire	NOAEL = 0,07 mg.m ⁻³	200	OEHHA, 2008 (Dorman <i>et al.</i> , 2008)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	0,004 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365 j	A	Desquamations épithéliales de l'estomac	BMD10 = 40 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	ATSDR, 2007 (NTP, 2006)
	Chronique – effets non cancérogènes	7,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Lésions du système gastro-intestinal	NOAEL = 0,75 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Santé Canada, 2000 ; OMS-IPCS, 2002 (NTP, 1998)
		0,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Diminution de la survie	NOAEL = 0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	EPA, 2003 (Parent <i>et al.</i> , 1992)
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VLE = 0,25 mg.m⁻³ (INRS, 2008).

7. Bibliographie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Benzène (N° CAS 71-43-2)

I. Généralités

I.1. Identification

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

I.2. Utilisation

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

I.3. Sources d'exposition

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

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

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

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

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

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

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

Concentrations environnementales en benzène

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

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 3,24 mg.m⁻³ (OEHHA, 1999)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

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

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

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

2.2. Toxicité aiguë

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

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

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

2.3.2. Effets cancérigènes

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

Classements cancérigène du benzène	
Classement	Organisme
I	JOCE (2004) ¹
IA	JOCE (2008) ²
I	CIRC (1987)
A	EPA (1998)
cancérigène 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 IB 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 aiguës

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

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

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

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 16 mg.m^{-3} pour **des effets toxiques sur les fœtus** (baisse du nombre de cellules rouge) chez des souris en gestation exposées 6 heures par jours pendant 10 jours (6^{ème} au 15^{ème} jours 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 8h

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

Cette VTR a été établie à partir des résultats d'une étude chez une cohorte de 250 travailleurs d'une manufacture de chaussures exposés au benzène 8 heures par jour, 6 jours par semaine pendant une durée moyenne de 6,1 ans (Lan *et al.*, 2004). Cette VTR est basée sur une 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 $\mu\text{g.m}^{-3}$). Un facteur de sécurité de 200 est appliqué (3 pour une durée d'exposition sub-chronique et 60 pour la variabilité intra-espèce). La VTR sur 8h est la même que la VTR chronique.

3.3. VTR intermédiaires

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

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

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérigènes

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

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

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

L'ATSDR a proposé, en 2007, une CAA de 0,003 ppm en s'appuyant sur l'apparition d'une hématotoxicité chez des travailleurs chinois d'une manufacture de chaussures, exposés pendant environ 6 ans ($\pm 2,9$ ans) à de faibles niveaux de benzène, décrite dans l'étude (Lan *et al.*, 2004) : 250 travailleurs dont 2 tiers de femmes et 140 travailleurs témoins. Pour dériver sa VTR, l'ATSDR a utilisé une approche BMD (Benchmark dose) car l'étude princeps n'identifiait pas de NOAEL, mais un LOAEL. La BMD estimé était de 0,1 ppm (0,324 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).

- **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 $\text{BMCL}_{0,5}$ 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

- **Anses, 2013 : $2,6 \cdot 10^{-5} (\text{ }\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$**

L'Anses a élaboré une VTR sans seuil de dose à partir de la ré-analyse des données de la cohorte de travailleurs « Pliofilm » (Richardson, 2008). Ces travailleurs ($n=748$) ont été exposés au benzène de 1940 à 1949 et suivi jusqu'en 1981. La cohorte « Pliofilm » de l'Ohio constitue une base de données valable pour l'évaluation du risque de cancer chez l'Homme découlant d'une exposition au benzène. En effet, cette cohorte est celle qui a été le moins exposée en milieu de travail à d'autres substances potentiellement cancérigènes qui pourraient influencer sur l'analyse du risque associé au benzène. De plus, les travailleurs de « Pliofilm » ont été exposés à un plus grand éventail de concentrations estimées de benzène que les travailleurs impliqués dans d'autres études de cohortes. Les études épidémiologiques fournissent des preuves significatives d'une association causale entre l'exposition au benzène et certaines leucémies (leucémie myéloblastique aiguë, leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie myéloïde chronique). L'Anses retient donc comme effet critique l'augmentation de **l'incidence des leucémies**. La VTR cancérigène 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.

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

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

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

L'US-EPA propose en 2003 une VTR pour le **risque de leucémie** par la voie respiratoire allant de $2,2 \text{ à } 7,8 \cdot 10^{-6} (\text{ }\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$. Elle est dérivée d'une étude de cohorte professionnelle (travailleurs de Pliofilm, Rinsky *et al.* 1981, 1987) jugée plus valide que les nombreuses autres études épidémiologiques sur les effets 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 $8,1 \cdot 10^{-6} (\text{ }\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (US-EPA, 2003).

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

L'OMS s'appuie sur les mêmes études que l'US-EPA pour recommander une VTR de $4,4 \text{ à } 7,5 \cdot 10^{-6} (\text{ }\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ correspondant au risque de **leucémie**. La différence entre les deux étendues de valeur vient d'un choix différent concernant la méthode d'estimation des expositions. L'OMS précise que la moyenne géométrique de $6 \cdot 10^{-6} (\text{ }\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ peut être utilisée (OMS, 2000).

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

Le RIVM utilise une valeur limite de $20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ construite en 1999 par un groupe de travail européen qui correspond à un risque cancérigène de 10^{-4} (approche linéaire) vie entière. Cette concentration correspond à un excès de risque unitaire de $5\cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$. 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 : $2,9\cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$**

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

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguës

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

4.2. VTR intermédiaires

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

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

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

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

Depuis 2007, l'ATSDR propose une VTR de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ 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 $96 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, en considérant le poids moyen d'un adulte de 70 kg, un taux d'inhalation de $20 \text{m}^3/\text{jour}$ 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 $14 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ ($= 96 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3} \times 20 \text{m}^3/\text{jour} \times 0,5 / 70 \text{kg}$). Un facteur d'incertitude de 30 a ensuite été appliqué (3 pour l'extrapolation voie-à-voie et 10 pour la variabilité existant au sein de la population humaine).

4.3.2. Effets cancérigènes

▪ **EPA, 2000 : $1,5\cdot 10^{-5}$ et $5,5\cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$**

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 $4,4\cdot 10^{-4}$ et $1,6\cdot 10^{-3} (\text{mg}/\text{L})^{-1}$ ou entre $1,5\cdot 10^{-2}$ et $5,5\cdot 10^{-2} (\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{j})^{-1}$. Celui-ci est établi par extrapolation des résultats pour la voie respiratoire pour un homme de 70 kg, un débit respiratoire de $20 \text{m}^3/\text{j}$, un taux d'absorption par inhalation estimé à 50% de celui par voie orale. En utilisant ces valeurs, une concentration de $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ est extrapolée à une dose de $0,143 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ ($= 1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3} \times 20 \text{m}^3/\text{j} \times 50\% / 70 \text{kg}$). En divisant les valeurs de $2,2\cdot 10^{-6}$ et $7,8\cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ 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 µg/L.

- **RIVM, 2001 : $3,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ (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 : $1,0 \cdot 10^{-1} (\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$**

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

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

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 bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	29 µg.m ⁻³	1-14j	A	Effets immunologiques	LOAEL = 33 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2007 (Rozen <i>et al.</i> , 1984)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	19,4 µg.m ⁻³	15-365 j	A	Réaction lymphocytaire retardée	LOAEL = 32,4 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2007 (Rosenteht et Snyder, 2007)
	Chronique – effets non cancérogènes	9,7 µg.m ⁻³	-	H	Baisse du nombre de lymphocytesB	BMC = 0,324 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2007 (Lans <i>et al.</i> , 2004)
	Chronique – effets cancérogènes	2,6 10 ⁻⁵ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Leucémie	-	-	Anses, 2014 (Richardson, 2008)
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 (Lans <i>et al.</i> , 2004)
	Chronique – effets cancérogènes	1,5 10 ⁻² à 5,5 10 ⁻² (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	H	Leucémie	-	-	EPA, 2000 (Rinsky <i>et al.</i> , 1981, 1987;)

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

- **VTR = 27 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 1h (OEHHA, 2014)**

Le VTR de l'OEHHA est retenue par rapport à celle de l'ATSDR, elle a été revue en 2014. D'autre part, les valeurs sont très proches.

5.2.2. VTR 8h respiratoire

- **VTR = 3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 8h (OEHHA, 2014)**

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR. Cette VTR est encore provisoire.

5.2.3. VTR intermédiaire respiratoire

- **VTR = 19,4 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 15-365j (ATSDR, 2007)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR.

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérigènes : VTR = 3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (OEHHA, 2014)**

L'Anses a émis un avis dans le cadre de l'établissement des valeurs guides dans l'air intérieur (VGAI) en 2008. Depuis, l'OEHHA a révisé sa VTR en 2014. L'expertise de l'Anses ne peut donc pas être suivie comme le recommande la note de la DGS d'octobre 2014. La VTR de l'EPA n'est pas retenue car elle est basée sur une étude clé plus ancienne que celle de l'ATSDR et de l'OEHHA. Ces 2 dernières VTR sont basées sur la même étude clé. La VTR de l'OEHHA est retenue car elle a été révisée en 2014.

- **Effets cancérigènes (système hématopoïétique et immunologique) : 2,6 10^{-5} ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-1}$)⁻¹ (Anses, 2014)**

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix. L'expertise de l'Anses est doc retenue.

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

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

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérigènes (système hématopoïétique et immunologique) : 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2007)**

La VTR de l'ATSDR est préférée à celle de l'US-EPA car le nombre d'individus de l'étude princeps est plus important (240 versus 44), le nombre de groupes d'exposition est plus important (3 versus 2) et les concentrations d'exposition au benzène sont plus faibles.

- **Effets cancérigènes (système hématopoïétique et immunologique) : 1,5 à 5,5 10^{-2} $(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$ (EPA, 2000)**

La VTR de l'US-EPA est préférée à celle de l'OEHHA car elle dérive exclusivement de données épidémiologiques alors que celle de l'OEHHA est établie à partir de données animales et humaines.

Benzène
Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
	Aiguë	27 µg.m ⁻³	1h	A	Baisse du nombre de cellules rouge chez le fœtus	LOAEL = 16 mg.m ⁻³	600	OEHHA, 2014 (Keller and Snyder, 1988)
	8h	3 µg.m ⁻³	-	H	Effets hématologiques	BMCL = 1,5 mg.m ⁻³	200	OEHHA, 2014 (Lan et al., 2004)
Respiratoire	Intermédiaire	19,4 µg.m ⁻³	15-365 j	A	Réaction lymphocytaire retardée	LOAEL = 32,4 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2007 (Rosenteht et Snyder, 2007)
	Chronique – effets non cancérogènes	3 µg.m ⁻³	-	H	Diminution du nombre de lymphocytes B	BMD = 1542 µg.m ⁻³	200	OEHHA, 2014 (Lan et al., 2004)
	Chronique – effets cancérogènes	2,6 10 ⁻⁵ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Leucémie	-	-	Anses, 2014 (Richardson, 2008)
	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Chronique – effets non cancérogènes	0,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	H	Diminution du nombre de lymphocytes B	BMD = 96 µg.m ⁻³	30	ATSDR, 2007 (Lan et al., 2004)
	Chronique – effets cancérogènes	1,5 à 5,5 10 ⁻² (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	H	Leucémie	-	-	EPA, 2000 (Rinsky et al., 1981, 1987)

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 5 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

VLCT = 10 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

I,3-butadiène (N° CAS 106-99-0)

I. Généralités

I.1. Identification

Le I,3-butadiène est, à température et pression ambiante, un gaz incolore, à odeur légèrement aromatique (semblable à celle de l'essence automobile) détectable à partir de 4 mg.m⁻³ (INRS, 2002). Il est extrêmement inflammable.

I.2. Utilisation

Le I,3-butadiène est utilisé dans la fabrication des caoutchoucs synthétiques, des résines thermoplastiques, des émulsions de latex-styrène-I,3-butadiène (peinture et toilage des tapis et moquettes) et comme intermédiaire de fabrication du néoprène (INRS, 2002).

I.3. Sources d'exposition

Le I,3-butadiène est le produit d'une combustion incomplète naturelle ou d'origine anthropique. Dans ce dernier cas, il est susceptible de se dégager lors des opérations de raffinage de pétrole, des pleins d'essence et de GPL, des gaz d'échappement et de la combustion des cigarettes (205 à 361 µg.cigarette-1) (OMS, 2000).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le I,3-butadiène est sous forme gazeuse. Il est rapidement oxydé par les radicaux hydroxyls (demi-vie de 0,24 à 10 heures) (Santé Canada, 2000). L'air intérieur de locaux enfumés (10-20 µg.m⁻³ ; OMS, 2000) peut présenter des concentrations supérieures à l'air extérieur.

Dans l'eau, le principal processus de transformation du I,3-butadiène est la volatilisation, puis la biodégradation et l'oxydation. La demi-vie dans l'eau varie de 4,2 à 28 jours (Santé Canada, 2000).

Dans les sols, le I,3-butadiène est peu mobile. Il se volatilise rapidement et s'adsorbe peu. Il ne percole donc vraisemblablement pas jusqu'aux eaux souterraines. Sa demi-vie serait de 7 à 41,7 jours (Santé Canada, 2000).

Dans les végétaux : il n'a pas été retrouvé, dans la littérature consultée d'information sur le comportement et les concentrations en I,3-butadiène dans les végétaux.

Concentrations environnementales en I,3-butadiène

Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone urbaine : 2-20 µg.m ⁻³	-	OMS, 2000

zone rurale : 0,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$	2 échantillons	
zone suburbaine : 0,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$	196 échantillons	ATSDR, 2009
zone urbaine : 0,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$	385 échantillons	
	entre 1970 et 1987 aux Etats-Unis	
Moyenne zones urbaines, périurbaines et rurales : 0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$	9168 échantillons de 24H entre 1989 et 1996 dans 7 provinces canadiennes	Santé Canada, 2000

1.5. Facteurs de conversion

1ppm = 2,21 mg.m^{-3} (OEHHA, 2009)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Le 1,3-butadiène pénètre dans l'organisme principalement par le tractus respiratoire. Il se distribue largement dans l'organisme. Il est éliminé sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré et sous forme conjugué dans les urines (INRS, 2002).

2.2. Toxicité aiguë

Le 1,3-butadiène est faiblement toxique en exposition aiguë. L'organe cible, à fortes concentrations, est le système nerveux central.

Chez des volontaires exposés pendant 7 heures à des concentrations de 4,42 g.m^{-3} , il est observé une irritation moyenne des yeux, de la gorge et des voies respiratoires.

Après inhalation de concentrations supérieures à 22,1 g.m^{-3} les sujets présentent une toux, des signes d'ébriété et une sensation de fatigue. Ces signes peuvent s'accompagner de céphalées ou de flous visuels.

Le butadiène est peu irritant par contact cutané mais peut entraîner des brûlures par le froid (INRS, 2002).

2.3. Toxicité chronique

La toxicité chronique humaine est peu documentée.

2.3.1. Effets systémiques

Il est recensé des pathologies cardiaques, sanguines et pulmonaires chez les travailleurs exposés au 1,3-butadiène (ATSDR, 2009). Mais l'association de ces pathologies avec l'exposition au 1,3-butadiène est difficile étant donné que l'exposition est relative à un mélange de composés.

2.3.2. Effets cancérigènes

Le poids des données épidémiologiques et toxicologiques disponibles amène à considérer le butadiène comme très probablement cancérigène pour l'être humain et probablement génotoxique (Santé Canada, 2000) :

- Administré par inhalation, le butadiène est cancérigène pour les souris et les rats, provoquant l'apparition de tumeurs en de nombreux sièges, à toutes les concentrations éprouvées, dans toutes les études retrouvées. En outre, il est génotoxique pour les cellules somatiques et germinales des rongeurs.
- Une association entre l'exposition au butadiène en milieu de travail et la leucémie a été mise en évidence par plusieurs études épidémiologiques. Les plus récentes portent sur des travailleurs de caoutchouc synthétique aux Etats-Unis et au Canada. Dans l'industrie du butadiène monomère il est

également constaté une augmentation significative du nombre de cancers hématopoïétiques (INRS, 2002 ; Santé Canada, 2000).

Classements cancérigène du 1,3-butadiène	
Classement	Organisme
I	Union européenne (JOCE, 2001) ¹
IA	Union européenne (JOCE, 2008) ²
I	CIRC (2008)
B2	EPA (2002)
Probablement cancérigène	Santé Canada (2000)

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 1,3-butadiène comme mutagène de catégorie 2 (JOCE, 2001) et comme mutagène pour les cellules germinales de catégorie IB (JOCE, 2008).

Selon certaines données concernant l'exposition professionnelle mais qui restent toutefois limitées, le 1,3-butadiène serait génotoxique pour l'Homme et provoquerait des lésions mutagènes et clastogènes dans les cellules somatiques (OMS-IPCS, 2001).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le 1,3-butadiène comme reprotoxique (JOCE, 2001 ; JOCE, 2008).

Le 1,3-butadiène provoque des effets sur les gonades et les portées animales, mais on ne dispose pas de donnée relative à la reproduction humaine (INRS, 2002).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

- OEHHA, 2013: 660 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (1h)

La VTR est établie à partir d'une étude sur des souris CD-1 en gestation et leur descendance (Hackett *et al.*, 1987) exposés pendant 6h/j entre le 6^{ème} et le 15^{ème} jour de gestation, à des concentrations de 0, 40, 200, ou 1000 ppm. Une BMCL₀₅ de 17,7 ppm (39,1 mg/m^3) a été déterminée pour **des effets sur le développement** (diminution du poids fœtal des mâles au 18^{ème} jour de gestation), à partir duquel une BMCL₀₅eq humain de 29,7 ppm a été estimée à laquelle a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (3 pour la variabilité inter-espèce et 30 pour la variabilité intra-espèce).

3.2. VTR 8h

- OEHHA, 2013: 9 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (8h)

La VTR est établie à partir d'une étude sur des souris B6C3F1 (NTP *et al.*, 1993) exposés pendant 6h/j, 5j/semaine pendant 9 à 24 mois à des concentrations de 0, 6,25, 20, 62,5, 200 et 625 ppm. Une BMCL₀₅ de 1,01 ppm (2,23 mg/m^3) a été déterminée pour **des effets sur le développement** (augmentation des incidences des atrophies ovariennes). La BMCL₀₅ a été ajustée sur la durée d'exposition (1,01 ppm X 6/8 h/j) puis une BMCL₀₅eq humain a été estimée de 1,27 ppm à laquelle a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour la variabilité inter-espèce et 30 pour la variabilité intra-espèce).

3.3. VTR intermédiaires

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérigènes

▪ **EPA, 2002 : 0,9 ppb (2 µg.m⁻³)**

Cette VTR a été établie à partir des résultats d'une étude d'exposition au 1,3-butadiène de souris B6C3F1, par voie respiratoire, pendant 2 ans (NTP, 1993). 70 souris femelles ont été exposées 6 heures par jour, 5 jours par semaine à des doses de 0, 6,25, 20, 62,5 et 200 ppm de 1,3-butadiène pendant plus de 103 semaines et 90 femelles ont été exposées à 625 ppm. L'effet le plus sensible et le plus reproductible dans tous les groupes exposés, retenu comme effet critique, est une **atrophie ovarienne**. Par ailleurs, il est à noter qu'il a également été observé des atrophies testiculaires chez les mâles mais essentiellement à des doses élevées. Les atrophies ovariennes ont été observées pour des expositions à 6,25 ppm (13,75 mg.m⁻³). Cette concentration a été convertie en Benchmark concentration (BMC) pour une exposition continue :

$$BMC_{10} = 6,25 \times 6/24 \times 5/7 = 1,0 \text{ ppm}$$

La BMC₁₀ a été ensuite convertie en BMCL₁₀ (HEC) = 0,88 ppm

avec :

- BMCL10 = « Benchmark Concentration Level at 10 % incidence » = Niveau de concentration Benchmark pour 10 % d'incidence
- et HEC = « Human Equivalent Concentration » = Concentration équivalente chez l'homme

Il a été appliqué un facteur de sécurité de 1000 (3 pour l'extrapolation inter-espèce, 10 pour la variabilité intra-espèce, 3 pour le manque de donnée et 10 pour l'extrapolation à un niveau d'effet en dessous de 10 % (analogue à l'extrapolation d'un LOAEL à un NOAEL).

▪ **OEHHA, 2013 : 2 µg.m⁻³**

Cette VTR a été établie à partir des résultats d'une étude sur des souris B6C3F1 (NTP, 1993) exposées par voie respiratoire à des concentrations de 0, 6,25, 20, 62,5, 200 et 625 ppm, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 9 à 24 mois. Une BMCL05 de 1,01 ppm a été déterminée pour des **effets sur le développement** (augmentation des incidences des atrophies ovariennes). La BMCL₀₅ a été ajustée sur la durée d'exposition (1,01 ppm X 6/24 h X 5/7 j) puis une BMCL₀₅seq humain a été estimée de 1,27 ppm à laquelle a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour la variabilité inter-espèce et 30 pour la variabilité intra-espèce).

3.4.2. Effets cancérigènes

▪ **EPA, 2002 : 3.10⁻⁵ (µg.m⁻³)⁻¹**

L'étude source ayant servi à construire cet ERU est une étude de cohorte portant sur 15 000 travailleurs d'une usine de production de caoutchouc utilisant du styrène et du 1,3-butadiène (Delzell *et al.*, 1995). L'effet observé est l'**incidence des leucémies**. L'exposition cumulée a été déterminée pour chaque poste, dans chaque lieu, chaque année. L'ERU de 3.10⁻⁵ (µg.m⁻³)⁻¹ a été établi à l'aide d'un modèle d'extrapolation linéaire du LEC₀₁ (0,254 ppm). Le LEC₀₁ est la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration associée à une augmentation du risque de 1 %. Le LEC₀₁ est lui même dérivé d'un modèle linéaire (RR=1+bx), mis en œuvre par Santé Canada, utilisant les données d'incidence des leucémies. « x » représente l'exposition cumulée en 1,3-butadiène en ppm-années. Il est opéré un ajustement sur l'exposition au styrène, sur l'âge, sur la période d'exposition et le nombre d'années depuis l'embauche. L'exposition a été ajustée à une exposition continue (240/365 jours) et sur un volume d'air respiré moyen (10/20 m³). Il est appliqué un facteur d'ajustement de 2 pour tenir compte du fait que les leucémies chez l'homme sous-estiment les leucémies dans la population générale.

▪ **Santé Canada, 2000 : 1,7 mg.m⁻³**

Santé Canada a calculé une concentration cancérigène TC₀₁, qui est la concentration tumorigène correspondant à une augmentation de 1 % de l'incidence du cancer ou de la mortalité due à ce dernier. Cette TC₀₁ a été calculée à partir des résultats de l'étude épidémiologique de Delzell *et al.* (1995), déjà décrite dans les paragraphes précédents. Dans un premier temps, la relation entre l'exposition et le **décès par leucémie** a été modélisée au sein de la cohorte. Ensuite, il a été déterminé le TC₀₁ en se référant au taux de mortalité dans la population canadienne. 4 modèles différents de relations exposition-réponse ont été testés. Comme pour les expositions à seuil, des ajustements ont été réalisés sur la durée d'exposition, l'âge et la race.

- **OEHHA, 2009 : $1,7 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$**

Cet ERU a été établi à partir de l'étude de l'incidence de l'ensemble des tumeurs chez des rats et des souris. Ils ont été soumis à des doses de 0, 6,25, 20, 62,5, 200 et 625 ppm. Les animaux ont été sacrifiés à 40 et 65 semaines pour observer les lésions. Il a été observé des hémangiosarcomes au cœur, des lymphomes hématopoïétiques, des néoplasmes stomachaux, des néoplasmes bronchoalvéolaires et/ou des adénocarcinomes des glandes mammaires. L'effet le plus sensible retenu est les **néoplasmes alvéolaires et bronchiolaires** chez la souris femelle (Melnick *et al.*, 1990). Il est trouvé un potentiel cancérigène ajusté à l'homme de $4,4 \cdot 10^{-6}$ à $3,6 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$, correspondant aux résultats obtenus d'après les rats et les souris. L'OEHHA a finalement jugé les données sur les souris de meilleure qualité que les données obtenues sur les rats.

- **OMS-IPCS, 2001 : $1,7 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$**

L'OMS a repris la monographie de Santé Canada.

- **Expertise Ineris, 2007 : $1,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ (EPA, 2002)**

D'après l'expertise de l'Ineris « la VTR proposée par l'OEHHA a été établie à partir d'une étude menée chez la souris. Cette VTR n'est pas retenue en raison de la non cohérence entre les données humaines et animales sur les effets cancérigènes induits par le 1,3-butadiène. Le 1,3-butadiène est un cancérigène multi-site chez les animaux alors qu'il induit des tumeurs hématopoïétique chez l'homme. Les VTR de Santé Canada et de l'US-EPA ont été établies à partir de la même étude épidémiologique et du même modèle mathématique [...] Ainsi l'Ineris propose de retenir la démarche de construction suivie par l'US-EPA et de s'arrêter à l'étape 1 du calcul. Soit, une VTR de $1,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ calculée pour l'augmentation de la mortalité par leucémies, sans application du facteur 2.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguës

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

4.2. VTR intermédiaires

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

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

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

4.3.2. Effets cancérigènes

- **OEHHA, 2009 : $6,0 \cdot 10^{-1} (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$**

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

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

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

1,3-butadiène

Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	660 µg.m ⁻³	1h	A	Diminution du poids des mâles au 18 ^{ème} jour de gestation	BMCL ₀₅ =39,1 mg.m ⁻³	100	OEHHA, 2013 (Hackett et al, 1987)
	8h	9 µg.m ⁻³	8h	-	-	BMCL ₀₅ =2,2 mg.m ⁻³	300	OEHHA, 2013 (NTP et al, 1993)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	2 µg.m ⁻³	-	A	Atrophie ovarienne	BMC = 13,75 mg.m ⁻³	1000	EPA, 2002 (NTP, 1993)
	Chronique – effets cancérogènes	1,3 10 ⁻⁵ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Incidence des leucémies	-	-	Ineris, 2007 (EPA, 2002)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

- **Effets sur le système reproductif et développemental : VTR = 660 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (OEHHA, 2013)**

5.2.2. VTR 8h respiratoire

- **Effets sur le système reproductif et développemental : VTR = 9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (OEHHA, 2013)**

5.2.3. VTR intermédiaires respiratoire

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

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérigènes : VTR = 2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (EPA, 2002)**

La littérature fournit 2 VTR basée sur la même étude clé et la dérivation d'une BMC. Seul le facteur d'incertitude appliqué à la BMC varie. Sans critère toxicologique pour préciser, nous retenons la VTR la plus contraignante à savoir celle de l'EPA.

- **Effets cancérigènes : VTR = 1,3 10^{-5} ($\mu\text{g.m}^{-3}$)⁻¹ (Expertise Ineris, 2007 ; EPA, 2002)**

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

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

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérigènes**

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

- **Effets cancérigènes**

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

1,3-butadiène

Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	660 µg.m ⁻³	1h	A	Diminution du poids des mâles au 18 ^{ème} jour de gestation	BMCL ₀₅ =39,1 mg.m ⁻³	100	OEHHA, 2013 (Hackett et al, 1987)
	8h	9 µg.m ⁻³	8h	-	-	BMCL ₀₅ =2,2 mg.m ⁻³	300	OEHHA, 2013 (NTP et al, 1993)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	2 µg.m ⁻³	-	A	Atrophie ovarienne	BMC = 13,75 mg.m ⁻³	1000	EPA, 2002 (NTP, 1993)
	Chronique – effets cancérogènes	1,3 10 ⁻⁵ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Incidence des leucémies	-	-	Ineris, 2007 (EPA, 2002)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

-

7. Bibliographie

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2009, Toxicological Profile for 1,3-butadiene, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp28.html> (consulté en mai 2011).

CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), 2008, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 97 (2008), 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide), p 45-184, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol97/mono97-6.pdf>, (dernière consultation le 09/06/2009).

EPA (Environmental Protection Agency), 2002, 1,3-Butadiene (CASRN 106-99-0), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0139.htm#quainhal> (consulté en mai 2011).

Santé Canada, 2000, Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. 1,3-butadiène, 120 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2002, 1,3-butadiène, Fiche toxicologique N°241, 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.

Ineris. 2009. Point sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR). Rapport d'étude 17/03/2009 ; 62p.

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

IPCS-Inchem, 2001, Cicad, document 30. 1,3-butadiène : human health aspect. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad30.htm> (consulté en mai 2011).

JOCE, 2001, Commission directive 2001/59/EC, 28ATP, 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), Individual acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels summaries, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD1_final.pdf#page=212 (consulté en juin 2015)

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 mai 2011).

Chrome (N°7440-47-3) et ses composés

I. Généralités

I.1. Identification

Le chrome est un métal gris, dur, retrouvé sous la dénomination de « métaux lourds ». Il se présente sous forme d'un solide cristallisé qui n'existe pas à l'état natif.

Le minéral renfermant le plus de chrome est la chromite (FeCr_2O_4) (Ineris, 2005).

I.2. Utilisation

Le chrome entre dans la composition d'aciers inoxydables (pour l'industrie automobile et aérospatiale), d'aciers spéciaux et d'alliages (avec le cuivre en électricité). Il améliore la dureté des matériaux et leur résistance à la corrosion (Santé Canada, 1994).

I.3. Sources d'exposition

Le chrome n'existe pas à l'état natif. Les principales sources d'émissions de chrome dans l'atmosphère sont l'industrie chimique, la combustion de gaz naturel, d'huile et de charbon. Il peut y être ajouté les routes, les émissions de cimenteries et les industries utilisant du chrome (Ineris, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'environnement, le chrome n'est pas à l'état élémentaire, mais sous le degré d'oxydation -II à +VI.

Dans l'air, le chrome est sous forme de fines particules. Il n'est pas volatil. Près des sources de combustion et de traitement du chrome, on s'attend à trouver des oxydes de chrome (III) et près des usines de transformation et de production de chromate on s'attend à trouver du chrome VI (Santé Canada, 1994).

Dans l'eau, le chrome VI est fortement soluble et le chrome III faiblement soluble (Ineris, 2005).

Dans les sols, le chrome se trouve essentiellement sous la forme +III et peu sous la forme +VI. Les formes chrome VI sont transformées en chrome III dans les sols et les sédiments. Le chrome III s'adsorbe plus que le chrome VI (Ineris, 2005).

Dans les végétaux, le chrome est retenu dans les racines et peu transféré dans les parties supérieures des plantes (ATSDR, 1994).

Concentrations environnementales en chrome			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone éloignée : 0-3 ng.m ⁻³	union européenne	OMS, 2000
	zone urbaine : 4-70 ng.m ⁻³		
	zone industrielle : 5-200 ng.m ⁻³		
	15 ng.m ⁻³	base de données américaine (1964)	IPCS, 1988
	zone rurale < 10 ng.m ⁻³	États-Unis	ATSDR, 1994
	zone urbaine : 10 - 30 ng.m ⁻³		
	3-9 ng.m ⁻³	12 villes canadiennes de 1987 à 1990	Santé Canada, 1994
< 1 ng.m ⁻³	zone non urbaine canadienne		
Eau	1 – 10 µg.L ⁻¹	eau de surface aux États-Unis	IPCS, 1988
	- rivières : <1-30 µg.L ⁻¹ (médiane : 10 µg.L ⁻¹) - lacs : < 5 µg.L ⁻¹	États-Unis	ATSDR, 1994
	< 1 µg.L ⁻¹	eau de surface et de mer non contaminées	Santé Canada, 1994
	1 - 2000 mg.kg ⁻¹ (moyenne : 37 mg.kg ⁻¹)	1319 sols américains non caractérisés	ATSDR, 1994
Sol	53 mg.kg ⁻¹	863 sols américains	IPCS, 1988
	< 2-691 mg.kg ⁻¹ (médiane = 66,3 mg.kg ⁻¹)	815 échantillons de sols français notoirement non contaminés	D. Baize (INRA), 2000
	10 – 100 mg.kg ⁻¹	173 sites canadiens	Santé Canada, 1994

1.5. Facteurs de conversion

Non applicable pour les particules et les vapeurs.

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

L'absorption pulmonaire du chrome VI est supérieure à l'absorption du chrome III. L'absorption intestinale est faible (0,5 à 2 %) car le chrome VI est réduit en chrome III dans l'estomac. La pénétration cutanée des chromes VI et III est faible.

La majorité du chrome VI absorbé est réduit, donc la majorité du chrome présent dans l'organisme est sous le degré +III. Il est distribué dans tout l'organisme.

Le chrome est éliminé par excrétion urinaire (demi-vie urinaire du chrome VI = 15-41 heures). 10 % du chrome est éliminé par voie biliaire.

Le chrome est un métal essentiel au métabolisme humain (Ineris, 2005).

2.2. Toxicité aiguë

L'ingestion massive de sels de chrome entraîne une inflammation massive du tube digestif suivie d'une nécrose. L'ingestion de fortes doses de chrome VI entraîne vertiges, sensation de soif, douleurs abdominales, diarrhée hémorragique. La dose létale de trioxyde de chrome est estimée à 1 à 3 g et 50 à 70 mg.kg⁻¹ de poids corporel pour les chromates.

Des cas mortels ont également été rapportés par exposition cutanée à des dérivés du chrome VI (Ineris, 2005). Les effets de l'intoxication aiguë au chrome par voie respiratoire ne sont pas renseignés.

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

L'exposition par inhalation aux composés du chrome III ou du chrome VI a pour cible le tractus respiratoire (épistaxis, rhinorrhée, irritation et démangeaisons nasales, atrophie de la muqueuse nasale, ulcérations et perforation du septum nasal, bronchite, pneumoconiose, diminution des fonctions pulmonaires et pneumonie). L'exposition par voie orale aux composés solubles du chrome peut avoir un effet sensibilisant se traduisant par de l'asthme et des dermatites.

L'exposition cutanée amène à des dermatites eczématiformes (éruptions localisées aux avant-bras) (Ineris, 2005).

2.3.2. Effets cancérigènes

De nombreuses études en milieu professionnel ont mis en évidence des excès de mortalité par cancer pulmonaire en lien avec une exposition au chrome VI (chromates, en particulier de calcium et de zinc) (Ineris, 2005).

Classements cancérigène du chrome et ses composés		
Composé	Classement	Organisme
composés du chrome VI	I	CIRC (1990)
	A	EPA (1998)
	I	Santé Canada (1994)
	2	Union Européenne (JOCE, 1996) ¹
	IB	Union européenne (JOCE, 2008) ²
trioxyde de chrome	I	Union Européenne (JOCE, 2004) ¹
	IA	Union européenne (JOCE, 2008) ²
composés du chrome III	3	CIRC (1990)
	D	EPA (1998)
	2	Union Européenne (JOCE, 2004) ¹
	IB	Union européenne (JOCE, 2008) ²

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne a classé le trioxyde de chrome comme mutagène de catégorie IB. Les autres composés du chrome n'ont pas été classés comme mutagène (JOCE, 2008).

Le chrome VI est génotoxique dans la majorité des études rapportées. La génotoxicité est dépendante de la solubilité du chrome et de la biodisponibilité de la cible. Les études en milieu professionnel, bien que l'exposition puisse être concomitante avec une autre substance potentiellement génotoxique, ont montré que le chrome VI induit des dommages à l'ADN, des aberrations chromosomiques, une augmentation des échanges de chromatides sœurs.... Ces résultats sont supportés par les résultats des études *in vivo* chez l'animal et *in vitro* sur différentes type de cellules (ATSDR, 2008).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le trioxyde de chrome comme reprotoxique de catégorie 2. Les autres composés du chrome n'ont pas été classés comme reprotoxique (JOCE 2008).

Les études disponibles ne permettent pas de conclure quant aux effets du chrome sur la reproduction ou le développement (Ineris, 2005).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

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

3.2. VTR 8h

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

3.3. VTR intermédiaires

▪ ATSDR, 2012 : 5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome III particules insolubles)

La VTR est établie à partir de l'étude de Derelanko *et al.* (1999) qui a porté sur des rats Wistars (15 par groupe) exposés à 0, 3, 10 et 30 mg.m^{-3} de chrome III, 6 heures/j, 5 jours / semaine pendant 13 semaines. Un LOAEL de 3 mg.m^{-3} de chrome III a été observé **pour une légère hyperplasie des cellules septales et une inflammation chroniques des poumons**. Un LOAEL équivalent humain de 0,43 mg.m^{-3} de chrome III a été calculé auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 90 (3 pour l'utilisation d'un NOAEL, 3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ ATSDR, 2012 : 0,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome III particules solubles)

La VTR est établie à partir de l'étude de Derelanko *et al.* (1999) qui a porté sur des rats Wistars (15 par groupe) exposés à 0, 3, 10 et 30 mg.m^{-3} de chrome III, 6 heures/j, 5 jours / semaine pendant 13 semaines. Un LOAEL de 3 mg.m^{-3} de chrome III a été observé pour **des lésions nasales et du larynx**. Un LOAEL équivalent humain de 0,4 mg.m^{-3} de chrome III a été calculé auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour l'utilisation d'un NOAEL, 3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ ATSDR, 2012 : 5 $10^{-3} \mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome VI poussières d'aérosol)

La VTR est établie à partir de l'étude de Lindberg *et al.* (1983) qui a porté sur 85 hommes et 19 femmes exposés sur leur lieu de travail à de l'acide chromique. Ils ont été comparés à un groupe de référence de 119 hommes qui n'étaient pas exposés au chrome. Un LOAEL de 0,002 mg.m^{-3} de chrome VI a été observé pour des effets **sur les voies respiratoires supérieures**. Un LOAEL ajusté de 0,005 mg.m^{-3} de chrome VI a été calculé pour une exposition continue (sur 24 heures et sur 7 jours) auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

▪ ATSDR, 2012 : 0,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (chrome VI particules)

La VTR est établie à partir de l'étude de Glaser *et al.* (1990) qui a exposé des rats Wistars (30 par groupe) exposés à 0, 0,05, 0,1 0,2 et 0,4 mg.m^{-3} de chrome VI, 22 heures/j, 7 jours / semaine pendant 30 à 90 jours. Une BMC de 0,016 mg.m^{-3} de chrome VI a été observée pour une **altération des niveaux de lactate déshydrogénase dans le liquide bronchoalvéolaire**. Une BMC équivalent humain de 0,01 mg.m^{-3} de chrome VI a été calculée à laquelle a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérogènes

▪ EPA, 1998: 8 ng.m^{-3} (chrome VI aérosols)

Cette VTR a été établie à partir d'une étude en milieu professionnel où des employés (n=100) étaient exposés à des vapeurs d'acide chromique et pour une exposition subchronique (Lindberg and Hedenstrierna., 1983). Cette valeur est basée sur un LOAEL de $2.10^{-3} \text{mg.m}^{-3}$, **pour des atrophies du septum nasal**, extrapolé à une exposition continue de $7,14.10^{-4} \text{mg.m}^{-3}$ selon le calcul suivant :

$$\text{LOAEL}_{\text{exposition continue}} = \text{LOAEL} \times (V_T/V_H) \times 5/7$$

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

V_T = taux de ventilation chez le travailleur pendant 8 heures de travail = $10 \text{ m}^3/\text{j}$

V_H = taux de ventilation pour une exposition continue de 24 heures = $20 \text{ m}^3/\text{j}$

Cette valeur a été divisée par un facteur de sécurité de 90 (3 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique, 3 pour l'extrapolation d'un LOAEL à un NOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **EPA, 1998: 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (chrome VI particules)**

Cette VTR est établie à partir des études de Glaser *et al.*, 1990 et Malsch *et al.*, 1994, qui ont porté sur l'exposition de rats au chrome VI. Cette valeur est établie pour une Benchmark (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % correspondant à une variation relative de 10 % par rapport au groupe témoin) de 0,016 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour la **présence de lactate déshydrogénase dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire**. Une BMD ajustée de 0,034 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour tenir compte des différences pharmacocinétiques de dépôt de particules dans le tractus respiratoire entre l'espèce humaine et les espèces animales testées (rat) a été calculée auquel un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué (3 pour les différences pharmacocinétiques entre espèces, 10 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique et 10 pour des variabilités au sein de l'espèce humaine).

▪ **RIVM, 2001: 60 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (chrome III)**

Le RIVM propose en 2001 une Concentration Tolérable dans l'Air (TCA) de $6\cdot 10^{-2}$ $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition au chrome III insoluble par inhalation (Baars *et al.*, 2001). Un NOAEC de 0,6 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ a été rapporté pour une exposition par inhalation chez l'Homme. Des études utilisant des composés insolubles au chrome III ont abouti à des NOAEC d'environ 2 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. Les effets associés ne sont pas reportés (RIVM, 2001). D'après ces valeurs, le RIVM propose une TCA de 60 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Un facteur d'incertitude de 10 est appliqué pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine.

▪ **OEHHA, 2003: 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (composés solubles de chrome VI)**

Cette valeur est issue d'une étude expérimentale au cours de laquelle des rats ont été exposés par inhalation durant 90 jours (22h/j, 7j/semaine) à 0, 54, 109, 204 ou 403 μg Cr (IV) $\cdot\text{m}^{-3}$ sous forme d'un aérosol de dichromate (Glaser *et al.*, 1990). Un LOAEL de 50 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ a été établi pour les **effets pulmonaires (hyperplasie bronchoalvéolaire)** et une concentration repère 0,5 % (BMC_{05}) a été calculée à 12,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Selon l'OEHHA une BMC équivaut à un NOAEL. Ajustée à une exposition continue, la BMC_{05} est de 11,46 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (12,5×22 h/24). La concentration équivalente chez l'Homme est de 24,47 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué à la BMC_{05} ajustée (3 pour l'extrapolation des données à l'Homme, 10 pour tenir compte des variations de sensibilité au sein de l'espèce humaine et 3 pour l'extrapolation d'une durée subchronique à une durée chronique).

▪ **OEHHA, 2003: 0,002 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (oxyde de chrome CrO_3)**

Cette VTR a été établie à partir d'une étude en milieu professionnel où des employés (n=100 exposés) étaient exposés à des vapeurs d'acide chromique et pour une exposition subchronique (Lindberg and Hedenstrierna., 1983). Un LOAEL de 1,9 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ a été établi pour **les effets sur le système respiratoire (ulcérations et perforations nasales, changements transitoires des fonctions pulmonaires)**. Un LOAEL ajusté pour une exposition continue de 0,68 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ a été calculé auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL, 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine et 10 pour la faible durée d'exposition moyenne des travailleurs).

▪ **OMS/IPCS, 2013: 0,005 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (trioxyde de chrome, CrO_3)**

Cette VTR (concentration tolérable) a été établie à partir d'une étude en milieu professionnel où des employés (n=100 exposés) étaient exposés à des vapeurs d'acide chromique et pour une exposition subchronique (Lindberg and Hedenstrierna., 1983). Un LOAEC de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ a été établi pour **les effets sur le système respiratoire (irritations nasales)**. Un LOAEC ajusté pour une exposition continue de 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (2 x 8/24 x 5/7) a été calculé auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation d'un LOAEC à un NOAEC et 10 pour la variabilité interindividuel).

▪ **OMS/IPCS, 2013: 0,03 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (sels de chrome VI)**

Cette VTR est établie à partir de l'étude de Glaser *et al.*, 1990 qui a porté sur l'exposition de rats au chrome VI. Cette valeur est établie pour une Benchmark (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % correspondant à une variation relative de 10 % par rapport au groupe témoin) de 16 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour la **présence de lactate déshydrogénase dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire**. Une BMD ajustée de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour tenir compte des différences pharmacocinétiques de dépôt de particules dans le tractus respiratoire entre l'espèce humaine et les espèces animales testées (rat) a été calculée auquel un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué (3 pour les différences pharmacocinétiques entre espèces, 10 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique et 10 pour des variabilités au sein de l'espèce humaine).

- **ATSDR, 2012 : $5 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (chrome VI sous forme de poussières d'aérosol)**

La VTR est établie à partir de l'étude de Lindberg *et al.* (1983) qui a porté sur 85 hommes et 19 femmes exposés sur leur lieu de travail à de l'acide chromique. Ils ont été comparés à un groupe de référence de 119 hommes qui n'étaient pas exposés au chrome. Un LOAEL de $0,002 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ de chrome VI a été observé pour des effets **sur les voies respiratoires supérieures**. Un LOAEL ajusté de $0,005 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ de chrome VI a été calculé pour une exposition continue (sur 24 heures et sur 7 jours) auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Ineris, 2007 : $8 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (chrome VI aérosol – EPA, 1998)
 $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (chrome VI particulaire – EPA, 1998)
 $60 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (chrome III – RIVM, 2001)**

Chrome VI Aérosol : l'ATSDR propose une VTR subchronique. Or dans l'étude clé retenue, les salariés ont été exposés pendant une moyenne de 2,5 ans et l'ATSDR considère que ces VTR sont applicables à partir d'un an d'exposition. Il est alors difficile de comprendre pourquoi l'ATSDR propose une VTR sub-chronique. De plus, l'ajustement d'une exposition discontinue à une exposition continue par les volumes d'air expiré paraît plus scientifique que l'ajustement par les heures d'exposition. Ainsi, en 2007, l'Ineris conseille de retenir les valeurs de l'EPA et de l'OEHHA.

Chrome VI Particulaire : Pour une exposition chronique, l'Ineris conseille en 2007 de retenir la VTR de l'EPA parue en 1998.

Chrome III : Parmi les 6 bases de données, seule une VTR proposée par le RIVM est disponible

3.4.2. Effets cancérogènes

- **Santé Canada, 1993: $4,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (chrome total); $0,66 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (chrome VI)**

Santé Canada propose en 1993 une $\text{CT}_{0,05}$ de $4,6 \cdot 10^{-3} \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition au chrome total et une $\text{CT}_{0,05}$ de $6,6 \cdot 10^{-4} \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition au chrome VI par inhalation (Mancuso, 1975). Dans cette étude la mort par **cancer pulmonaire** est corrélée avec l'exposition aux dérivés solubles du chrome VI. A partir de la courbe dose réponse, la dose causant une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs a été estimée à $4,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour le chrome total. D'après une étude plus ancienne, on peut estimer les concentrations en chrome VI à 1/7 des concentrations totales en chrome. Ceci conduit à une $\text{CT}_{0,05}$ de $0,66 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ($4,6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}/7$) pour le chrome VI.

- **EPA, 1998: $1,2 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (chrome VI)**

Cette valeur se base sur une étude de cohorte réalisée sur 332 salariés masculins employés entre 1931 à 1951 jusqu'en 1974 (Mancuso, 1975). L'exploitation des données jusqu'en 1993 a montré que sur les 283 employés décédés, 65 % sont décédés d'un **cancer pulmonaire** (23 % de l'ensemble des décès). Le taux de cancer pulmonaire a été relié à l'exposition au chrome total (Mancuso, 1997).

- **OMS, 2000: $4 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (chrome VI)**

L'OMS a fixé en 2000 un ERU de $4 \cdot 10^{-2}$ pour cette même exposition. Il s'agit de la moyenne géométrique des valeurs de risques comprises entre $1,1 \cdot 10^{-2}$ et $13 \cdot 10^{-2}$ estimées à partir de différentes études épidémiologiques, pour des **cancers pulmonaires** (Hayes *et al.*, 1979 ; Langard, 1980 ; Langard *et al.*, 1990).

- **OMS/IPCS, 2013: $4 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (chrome VI)**

A partir de l'étude de Gibb *et al.* (2000) qui a porté sur des travailleurs exposés à du trioxyde de chrome, et en utilisant un modèle de régression linéaire de Poisson, en ajustant sur la durée d'exposition (pour passer d'une exposition professionnelle à une exposition environnementale), il est retrouvé un excès de risque pour le **cancer du poumon** de $4 \cdot 10^{-2}$ pour une exposition à une concentration de $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de chrome VI.

- **OEHHA, 2005: $1,5 \cdot 10^{-1} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (chrome VI)**

L'OEHHA propose un ERU de $1,5 \cdot 10^{-1}$ pour une exposition de $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ au chrome hexavalent par inhalation. Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Mancuso, (1975), sur 332 travailleurs d'une usine embauchés entre 1931 et 1937. Une association entre le nombre de décès par **cancer du poumon** et l'exposition au chrome a été mise en évidence.

- **RIVM, 2001: $4,2 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (chrome VI)**

Le RIVM a établi en 2001 un CR_{inhal} de $2,5 \cdot 10^{-6} \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition au chrome VI par inhalation pour un **cancer pulmonaire** (Baars *et al.*, 2001). Cette valeur correspond à un excès de risque cancérogène de $1 \cdot 10^{-4}$.

Elle a été établie à partir d'un risque "vie entière" de 4.10^{-2} pour une exposition à $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, calculé d'après des études réalisées chez des travailleurs (Sloff et al., 1990, OMS, 1994).

- **Expertise Ineris, 2007 : $4.10^{-2} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (chrome VI – OMS, 2000)**

La VTR proposée par l'OMS a été calculée à partir de 3 études différentes (1979, 1980 et 1990), alors que celle recommandée par l'US-EPA est basée sur une seule étude de 1975. De plus, lors de la détermination de l'ERU_i proposé par l'OMS, la concentration d'exposition au chrome hexavalent est prise en compte alors que la VTR proposée par l'US-EPA est calculée à partir de l'exposition au chrome total.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aiguës

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

4.2. VTR intermédiaires

- **ATSDR, 2012: $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (chrome VI)**

La VTR est établie à partir de l'étude du NTP (2008) qui a exposé de jeunes rats mâles F344/N (50 par groupes) à des concentrations de 0, 14,3, 57,3, 172 et 516 mg de dichromate de sodium dihydraté/L dans de l'eau de boisson. Une BMC de $0,52 \text{ mg}(\text{CrVI})\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour une **anémie hypochronique** a été observée à laquelle a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 1998: $1500 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (chrome III insoluble)**

Cette VTR a été établie pour une exposition chronique par voie orale aux sels insolubles de Cr (III) (oxydes de chrome et sulfate de chrome) à partir d'une étude expérimentale chez le rat (Ivankovic et al., 1975). Il a été établi un NOAEL de $1,8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ pour l'oxyde chromique ce qui correspond à un NOAEL de $1,46.10^3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour le chrome III. Il a été appliqué un facteur de sécurité de 1000 (10 pour l'extrapolation de données expérimentale à l'Homme, 10 pour tenir compte de la différence de sensibilité au sein de l'espèce humaine et 10 pour le manque de données en particulier chez les non rongeurs et sur la reproduction). L'étude sur laquelle s'appuie ce NOAEL (Ivankovic et al., 1975) est réalisée chez des rats chez lesquels il n'a été **observé aucun effet** quelle que soit la dose appliquée aux rats dans l'expérimentation. Il est donc appliqué un facteur supplémentaire de 10 pour rendre compte du manque de données expérimentales disponibles.

- **EPA, 1998: $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (sels solubles chrome VI)**

Cette valeur est basée sur un NOAEL de $2,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ chez le rat (**aucun effet observé**), ajusté d'un facteur de sécurité de 900 (10 pour tenir compte des variabilités inter espèces, 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine et 3 pour compenser les extrapolations de durée de l'exposition. (MacKenzie et al., 1958). Il est encore ajouté un facteur modificateur de 3 pour tenir compte des incertitudes soulevées par l'étude de Zhang et Li (1987) concernant les effets gastro-intestinaux consécutifs à l'exposition par l'eau de boisson dans une population résidentielle en Chine.

- **ATSDR, 2012: $0,9 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (chrome VI)**

Cette valeur est basée sur une benchmark dose de $0,09 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ établi chez des souris B6C3F1 (50 souris par sexe et par groupe de dose) exposées pendant 2 ans à des concentrations de 0, 14,3, 57,3, 172 ou 516 mg de dichromate de sodium dihydraté par litre d'eau de boisson (NTP, 2008). L'effet mesuré est une **hyperplasie épithéliale du duodenum**. Il est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **RIVM, 2001: $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (chrome VI) / provisoire**

Le RIVM a établi en 2001 une TDI provisoire (Tolerable Daily Intake) de $5.10^{-3} \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au chrome VI par voie orale (Baars et al., 2001). L'étude sur laquelle s'appuie cette valeur est réalisée chez des rats exposés au chrome VI (MacKenzie et al., 1958). Un NOAEL de $2,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ a été défini pour le chrome VI. Un facteur d'incertitude de 500 est appliqué à ce NOAEL ajusté (10 pour l'extrapolation des

données expérimentales à l'Homme, 10 pour la différence de sensibilité au sein de l'espèce humaine et 5 pour tenir compte de la faible durée d'exposition).

▪ **RIVM, 2001: 5000 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome III insoluble) et 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome III soluble)**

Le RIVM a fixé aussi en 2001 une autre TDI de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par ingestion au chrome III insoluble et une TDI de $5.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au chrome III soluble par voie orale. (Baars et al., 2001). **Aucun effet critique** n'a été rapporté. Un NOAEL de $2040 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été établi chez le rat après exposition à l'oxyde de chrome III (insoluble), un NOAEL de $3,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ après exposition au chlorure de chrome III (peu soluble) et un NOAEL de $0,46 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ après exposition à l'acétate de chrome III (très soluble). La toxicité des composés de chrome dépend de leur solubilité dans l'eau, elle est environ 1000 fois plus faible pour les composés insolubles du chrome III, une TDI de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a donc été calculée pour les composés insolubles du chrome III (incluant le chrome métallique). Le NOAEL de $0,46 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a servi à calculer une TDI pour les composés solubles du chrome III. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué à ces NOAEL (10 pour l'extrapolation des données expérimentales à l'Homme et 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine).

Le RIVM fait référence à la monographie de l'ATSDR de 1998 qui a depuis été mise à jour (2008).

▪ **OEHHA, 2003: 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome VI soluble)**

L'OEHHA a établi en 2003 un REL de $2.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition au chrome VI soluble (sauf CrO_3) par voie orale. Cette valeur est issue de la même étude que celle utilisée par l'US-EPA pour calculer sa RfD (MacKenzie et al., 1958). Des rats ont été exposés au chrome VI dans l'eau de boisson durant 1 an. **Aucun effet** n'a été noté quelle que soit la dose. Un NOAEL de $2,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été fixé. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données à l'Homme, 10 pour tenir compte des différences de sensibilité au sein de l'espèce humaine).

▪ **OMS/IPCS, 2013: 0,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome VI)**

Cette valeur est basée sur une benchmark dose de $0,094 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ établi chez des souris B6C3F1 (50 souris par sexe et par groupe de dose) exposées pendant 2 ans à des concentrations de 0, 14,3, 57,3, 172 ou 516 mg de dichromate de sodium dihydraté par litre d'eau de boisson (NTP, 2008). L'effet mesuré est une **hyperplasie épithéliale du duodenum**. Il est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour la variabilité humaine). Cette étude est supportée par l'étude de Gibb et al (2000) sur des travailleurs.

▪ **Expertise Ineris, 2007 : 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome VI – EPA, 1998)
1500 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chrome III – EPA, 1998)**

Chrome VI : La valeur du RIVM n'est pas retenue car il s'agit d'une valeur provisoire. Les valeurs proposées par l'US-EPA et l'OEHHA sont basées sur la même étude source. La différence réside dans le choix des facteurs d'incertitude qui sont appliqués. Par défaut, l'Ineris conseille de retenir la valeur la plus pénalisante entre ces 2 VTR.

Chrome III : L'Ineris recommande cette VTR car c'est la seule pour laquelle l'étude source est clairement rapportée ainsi que la démarche d'élaboration.

4.3.2. Effets cancérigènes

▪ **OEHHA, 2005: 4,2 $10^{-1} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (chrome VI)**

L'OEHHA a établi en 2002 un ERU de 0,42 pour une exposition de $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ au chrome hexavalent par voie orale. Cette valeur a été calculée à partir d'une étude de cancérogenèse expérimentale chez la souris exposée à 1 mg de chrome VI par jour pendant deux ans. Chez les souris femelles, une augmentation significative de l'incidence des carcinomes stomacaux a été notée. Chez les deux sexes, une incidence plus élevée de tumeurs bénignes de l'estomac (papillomes et hyperkératomes) a également été observée. En utilisant un modèle multiétapes linéarisé, le risque a été estimé à $3,17.10^{-2}$ pour une exposition de $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez la souris. L'extrapolation à l'Homme (poids moyen estimé à 70 kg) a été faite en calculant un facteur d'extrapolation de $13,1 (70 \text{ kg}/0,031 \text{ kg (poids moyen estimé des souris)})^{1/3}$, ce qui donne un ERU de 0,42 ($3,17.10^{-2} \cdot 13,1$) pour des **tumeurs bénignes et malignes de l'estomac** observées chez la souris femelle..

▪ **Expertise Ineris, 2007 : 4,2 $10^{-1} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (chrome VI - OEHHA, 2005)**

Parmi les 6 bases de données, seule la VTR proposée par l'OEHHA est disponible.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la circulaire

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 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.

Chrome
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
Respiratoire	Intermédiaire chrome VI (particules)	0,3 µg.m ⁻³	14-365j	A	Effets respiratoires	BMC = 0,016 mg.m ⁻³	30	ATSDR, 2012 (Glaser <i>et al.</i> , 1990)
	Intermédiaire chrome VI (poussières d'aérosols)	0,005 µg.m ⁻³	14-365j	H	Effets respiratoires	LOAEL = 0,002 mg.m ⁻³	100	ATSDR, 2012 (Lindberg <i>et al.</i> , 1983)
	Intermédiaire chrome III (particules non solubles)	5 µg.m ⁻³	14-365j	A	Effets respiratoires	LOAEL = 0,43 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2012 (Derelanko <i>et al.</i> , 1999)
	Intermédiaire chrome III (particules solubles)	0,1 µg.m ⁻³	14-365j	A	Effets respiratoires	LOAEL = 3 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2012 (Derelanko <i>et al.</i> , 1999)
	Chronique chrome VI – effets non cancérigènes (particules)	0,1 µg.m ⁻³	-	A	Effets respiratoires	BMD= 0,016 µg.m ⁻³	300	Expertise Ineris, 2007 (EPA, 1998)
	Chronique chrome III – effets non cancérigènes (particules)	60 µg.m ⁻³	-	H	Aucun effet reporté	NOAEC= 0,6 mg.m ⁻³	10	Expertise Ineris, 2007 (RIVM, 2001)
	Chronique chrome VI – effets cancérigènes	4 10 ⁻² (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Cancer pulmonaire	-	-	Expertise Ineris, 2007 (OMS, 2000)
		Aiguë	-	-	-	-	-	-
Digestive	Intermédiaire chrome VI	5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365j	A	Anémie hypochronique	BMC = 0,52 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	ATSDR, 2012 (NTP, 2008)
	Chronique chrome VI – effets non cancérigènes	0,9 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	hyperplasie épithéliale du duodenum	BMD= 0,09 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	ATSDR, 2012 (NTP, 2008)
	Chronique chrome III – effets non cancérigènes	1500 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Aucun effet observé	NOAEL= 1,8 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	Expertise Ineris, 2007 (EPA, 1998)
	Chronique chrome VI – effets cancérigènes	4,2 10 ⁻⁴ (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	A	Tumeurs bénignes et malignes de l'estomac	-	-	Expertise Ineris, 2007 (OEHHA, 2005)

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

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

5.2.2. VTR 8h respiratoire

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

5.2.3. VTR intermédiaire respiratoire

- **VTR = 0,3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (ATSDR, 2012 - Cr VI particules)**
- **VTR = 0.005 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (ATSDR, 2012 - Cr VI poussières d'aérosols)**
- **VTR = 5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (ATSDR, 2012 - Cr III particules)**
- **VTR = 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (ATSDR, 2012 - Cr III poussières d'aérosols)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérigènes :**
 - **VTR = 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (Expertise Ineris, 2007 - Cr VI particules - EPA, 1998)**
 - **VTR = 60 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (Expertise Ineris, 2007 - Cr III particules – RIVM, 2001)**
- **Effets cancérigènes :**
 - **VTR = 0.04 ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ (Expertise Ineris, 2007 - Cr VI - EPA, 1998)**

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

- **VTR = 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2012 - chrome VI)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cette voie et cette durée d'exposition et cette forme de chrome.

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérigènes :**
 - **VTR = 0.9 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (ATSDR, 2012/OMS, 2013 - chrome VI)**

L'ATSDR et l'OMS proposent une même VTR basée sur une même étude princeps qui estime une VTR à partir d'une BMD. Cette VTR est préférée aux VTR de l'EPA et de l'OEHHA car basée sur une étude source plus récente (2008 vs 1958). A noter par ailleurs qu'elle repose sur l'absence d'un effet observé contrairement aux VTR de l'EPA et de l'OEHHA qui propose une VTR sans avoir observé le moindre effet critique.

- **Effets cancérigènes :**

- **VTR = $4,2 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$ (OEHHA, 2005) (chrome VI)**

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

Chrome								
Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
Respiratoire	Intermédiaire chrome VI (particules)	0,3 µg.m ⁻³	14-365j	A	Effets respiratoires	BMC = 0,016 mg.m ⁻³	30	ATSDR, 2012 (Glaser <i>et al.</i> , 1990)
	Intermédiaire chrome VI (poussières d'aérosols)	0.005 µg.m ⁻³	14-365j	H	Effets respiratoires	LOAEL = 0.002 mg.m ⁻³	100	ATSDR, 2012 (Lindberg <i>et al.</i> , 1983)
	Intermédiaire chrome III (particules non solubles)	5 µg.m ⁻³	14-365j	A	Effets respiratoires	LOAEL = 0.43 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2012 (Derelanko <i>et al.</i> , 1999)
	Intermédiaire chrome III (particules solubles)	0.1 µg.m ⁻³	14-365j	A	Effets respiratoires	LOAEL = 3 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2012 (Derelanko <i>et al.</i> , 1999)
	Chronique chrome VI – effets non cancérigènes (particules)	0,1 µg.m ⁻³	-	A	Effets respiratoires	BMD= 0,016 µg.m ⁻³	300	Expertise Ineris, 2007 (EPA, 1998)
	Chronique chrome III – effets non cancérigènes (particules)	60 µg.m ⁻³	-	H	Aucun effet reporté	NOAEC= 0,6 mg.m ⁻³	10	Expertise Ineris, 2007 (RIVM, 2001)
	Chronique chrome VI – effets cancérigènes	4 10 ⁻² (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Cancer pulmonaire	-	-	Expertise OMS, 2007 (OMS, 2000)
	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Intermédiaire chrome VI	5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14-365j	A	Anémie hypochronique	BMC = 0,52 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	ATSDR, 2012 (NTP, 2008)
	Chronique chrome VI – effets non cancérigènes	0.9 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	hyperplasie épithéliale du duodenum	BMD= 0.09 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	ATSDR, 2012 (NTP, 2008)
	Chronique chrome III – effets non cancérigènes	1500 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Aucun effet observé	NOAEL= 1.8 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	Expertise Ineris, 2007 (EPA, 1998)
	Chronique chrome VI – effets cancérigènes	4,2 10 ⁻⁴ (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	A	Tumeurs bénignes et malignes de l'estomac	-	-	Expertise Ineris, 2007 (OEHHA, 2005)

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Composés du chrome VI, trioxyde de chrome (en chrome) : VME = 0,05 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Chrome métal : VME = 0,5 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Métal chrome, composés de chrome inorganique (II) et composés de chrome inorganiques insolubles (III) : VME = 2 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2008, Toxicological Profile for Chromium, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7-c8.pdf>.

CIRC (Centre international de recherché sur le cancer), <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>

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

EPA (Environmental Protection Agency), 1998, Chrome VI (CASRN 18540-29-9), <http://www.epa.gov/iris/subst/0144.htm>.

EPA (Environmental Protection Agency), 1998, Chrome III, insoluble salts (CASRN 16065-83-1), <http://www.epa.gov/iris/subst/0028.htm>.

Santé Canada, 1994, Composés du chrome hexavalent, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 72 p.

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

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2005, Chrome et ses dérivés, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris –DRC-01-05590-00DF253.doc, Version N°2-4-février 05, 80 p.

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

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1988, Environmental Health Criteria 61 Chromium, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc61.htm>.

JOCE, 1996, Commission directive 96/54/EC, 22ATP, Council Directive 67/548/EEC.

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

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999), http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=138

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

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2000, Air Quality Guidelines for Europe - 2nd édition, 14 p. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2013, Concise International Chemical Assessment Document 78, inorganic chromium (VI) compound, http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad_78.pdf?ua=1

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

Ethylbenzène (N° CAS 100-41-4)

I. Généralités

I.1. Identification

L'éthylbenzène est un liquide incolore à température et pression ambiante. Son seuil de détection serait de 2 mg.m⁻³ dans l'air et de 138 mg.L⁻¹ dans l'eau à 15°C (IPCS, 1996). L'éthylbenzène est une substance organique volatile (Santé Canada, 2005).

I.2. Utilisation

L'éthylbenzène est principalement utilisé dans la fabrication du styrène (lui-même utilisé dans la production de polystyrène, matières plastiques et caoutchoucs synthétiques). Il est utilisé comme solvant pour les peintures et les laques. Il est utilisé comme intermédiaire chimique. Il entre dans la composition de l'essence automobile (rôle antidétonant) (Ineris, 2005).

I.3. Sources d'exposition

L'éthylbenzène émis dans l'environnement provient essentiellement des émissions du trafic automobile ou d'émissions lors de sa production ou de ses utilisations industrielles (Ineris, 2005). L'éthylbenzène est présent naturellement dans le pétrole brut et les huiles de pétrole (Santé Canada, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, l'éthylbenzène est uniquement sous forme gazeuse. Il est dégradé par réactions avec les radicaux hydroxyls (complètement en 2,9 jours).

Dans l'eau, l'éthylbenzène peut s'adsorber sur les particules. Il se volatilise à partir de l'eau de surface.

Dans les sols, la mobilité de l'éthylbenzène est modérée.

Dans les végétaux : il n'a pas été retrouvé, dans la littérature consultée d'information sur le comportement et les concentrations de l'éthylbenzène dans les végétaux.

Concentrations environnementales en éthylbenzène

Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone rurale < 2 µg.m ⁻³ zone urbaine : 0,74-100 µg.m ⁻³	Synthèse de la littérature	IPCS, 1996

	médiane : 1,1 $\mu\text{g.m}^{-3}$	8723 échantillons dans 93 sites américains (Kelly <i>et al.</i> , 1994)	ATSDR, 2007
	zone éloignée : 0,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$	médiane de 6 sites	
	zone rurale : 0,06 $\mu\text{g.m}^{-3}$	médiane de 122 sites	ATSDR, 2007
	zone urbaine et suburbaine : 2,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$	médiane de 886 sites urbains et 1532 sites suburbains américains en 1980	
Eau	eau de surface en zone non industrielle < 0,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$	synthèse de la littérature	IPCS, 1996
	eau souterraine en zone non industrielle < 0,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$		
	eau de surface < 5 $\mu\text{g.L}^{-1}$	médiane de 1100 échantillons américains de 1980 à 1982	ATSDR, 2007
Sol	sédiments de zone non industrielle < 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	synthèse de la littérature	IPCS, 1996
	sédiments : 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$	médiane sites américains de 1980 à 1982	ATSDR, 2007

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 4,35 mg.m^{-3} (OEHHA, 2000)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Les principales voies d'exposition humaine à l'éthylbenzène sont les voies respiratoire et cutanée. Environ la moitié de l'éthylbenzène inspiré est absorbé. Environ 5 % est éliminé par expiration, inchangé, le reste est métabolisé en acides ménéliques (Ineris, 2005).

2.2. Toxicité aiguë

A partir de 442 à 882 mg.m^{-3} , il est rapporté que les vapeurs d'éthylbenzène peuvent provoquer une irritation des yeux, du nez et des muqueuses. Des concentrations plus élevées peuvent provoquer une dépression du système nerveux central et des atteintes hépatiques et rénales (Ineris, 2005 ; IPCS, 1996).

Il n'y a pas d'étude sur les effets digestifs et cutanés de l'éthylbenzène en toxicité aiguë (Ineris, 2005).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Aucune étude chez l'homme ne permet actuellement de décrire les effets de l'éthylbenzène, quelle que soit la voie d'exposition (Ineris, 2005).

Chez l'animal, les organes cibles de l'éthylbenzène après une exposition chronique par voie respiratoire sont le foie (augmentation du poids du foie et activation du métabolisme hépatique) et les reins (augmentation du poids des reins) (Ineris, 2005).

2.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été trouvé d'association entre l'exposition par voie respiratoire à l'éthylbenzène et le cancer. L'exposition par voie digestive et cutanée n'a pas été étudiée (Ineris, 2005).

Classements cancérigènes de l'éthylbenzène	
Classement	Organisme
2B	CIRC (2000)
D	EPA (1991)

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé l'éthylbenzène comme génotoxique (JOCE, 1993 ; JOCE, 2008). En général, les résultats disponibles sur les études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* suggèrent que l'éthylbenzène n'est pas génotoxique. Quelques études montrent des résultats positifs mais la signification de ces résultats positifs n'est pas connue (ATSDR, 2010).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé l'éthylbenzène comme reprotoxique (JOCE, 1993 ; JOCE ; 2008). Aucune étude sur l'homme n'est disponible dans la littérature consultée, quelle que soit la voie d'exposition. (Ineris, 2005).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

- **ATSDR, 2010 : 5 ppm (22 mg.m⁻³) / 1-14 j**

La VTR est établie à partir des résultats de l'étude de Cappaert *et al.* (2000). L'étude porte sur l'exposition de rats Wag/Rij (8 rats par groupe, sans séparation des sexes) à des concentrations de 0, 300, 400 ou 550 ppm d'éthylbenzène (pureté à 99 %), 8 heures par jour pendant 5 jours. Le poids des animaux est mesuré chaque semaine. 3 à 6 semaines après la dernière exposition, il est réalisé différentes mesures acoustiques (mesure du produit de distorsion des émissions oto-acoustiques, mesure du potentiel d'action, comptage de cellules ciliées). Une BMDL de 81,10 µmol.L⁻¹ correspondant à la concentration moyenne d'éthylbenzène mesurée dans le sang a servi à établir la VTR. Le modèle de Hill a permis de convertir la dose interne d'éthylbenzène en concentration équivalente humaine soit 154,26 ppm (671,03 mg.m⁻³). L'effet critique observé correspondant à une **détérioration significative des niveaux d'audition** mesurés par le potentiel d'action. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme avec des ajustements dosimétriques et 10 pour la variabilité humaine).

3.2. VTR 8h

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

3.3. VTR intermédiaires

- **ATSDR, 2010 : 2 ppm (9 mg.m⁻³) / 15-365j**

La VTR est établie à partir des résultats de l'étude de Gagnaire *et al.* (2007). L'étude porte sur l'exposition de rats Sprague-Dawley (14 rats par niveau d'exposition) à des concentrations de 0, 200, 400, 600 ou 8000 ppm d'éthylbenzène (pureté à 99 %), 6 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 13 semaines. Une BMDL de 19,94 µmol.L⁻¹ correspondant à la concentration moyenne d'éthylbenzène mesurée dans le sang a servi à établir la VTR. Le modèle PBPK a permis de convertir la dose interne d'éthylbenzène en concentration équivalente humaine soit 63,64 ppm (276,83 mg.m⁻³). L'effet critique observé correspondant à une **détérioration significative des niveaux d'audition**. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme avec des ajustements dosimétriques et 10 pour la variabilité humaine).

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérogènes

- **EPA, 1991 : 1 mg.m⁻³**

Cette VTR est établie à partir des études d'Andrew *et al.* (1981) et Hardin *et al.* (1981). Les expérimentations ont porté sur des rats Wistar (n=78-107 par concentration) et des lapins blancs de Nouvelle-Zélande (n= 29-30 par concentration) exposés 6 à 7 heures par jour, 7 jours par semaine durant 1 à 19 jours et 1 à 24 jours de gestation respectivement, à des concentrations de 0, 100 ou 1000 ppm (434 ou 4342 mg.m⁻³) (Andrew *et al.*,

1981). Les animaux sont sacrifiés 1 jour avant le terme (21 jours pour les rats et 30 jours pour les lapins). Il est effectué un examen histopathologique des organes maternels et du fœtus. Un NOAEL de 434 mg.m⁻³ est déterminé chez les lapins. Cette valeur est considérée également comme le NOAEL équivalent pour l'homme étant donné que les valeurs expiratoires ne sont pas connues pour le lapin (facteur 1 par défaut). Un LOAEL de 1000 ppm (434 mg.m⁻³) a été déterminé chez les rats pour **des retards du développement chez le fœtus**. Il est appliqué au NOAEL de 434 mg.m⁻³ un facteur d'incertitude 300 (3 pour la conversion interespèces, 10 pour la protection des individus particulièrement sensibles et 10 pour l'absence de reproduction multigénérationnelle et pour l'absence d'étude chronique).

- **ATSDR, 2010 : 0,06 ppm (0,3 mg.m⁻³)**

Cette VTR est établie à partir d'une étude du NTP (1999). Elle porte sur des rats F344/N et des souris B6C3F1 (50 animaux par sexe et par dose) exposés à des concentrations de 0, 75, 250 ou 750 ppm d'éthylbenzène par voie respiratoire, 5 jours par semaine, 6 heures par jour pendant 104 semaines pour les rats et pendant 103 semaines pour les souris. Les animaux sont examinés mensuellement. Les animaux survivants sont tués et leurs organes examinés. Il n'est pas établi de NOAEL. Il est établi un LOAEL de 75 ppm (326 mg.m⁻³) et un LOAEL ajusté de 17,45 ppm (75 mg.m⁻³) pour une **augmentation significative de néphropathies sévères** chez les rats femelles après 2 ans d'exposition. Il est appliqué au LOAEL ajusté un facteur d'incertitude de 300 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme avec des ajustements dosimétriques et 10 pour la variabilité humaine).

- **IPCS, 1996 : 22 mg.m⁻³**

L'IPCS propose une valeur guide établie à partir d'un NOEL de 2150 mg.m⁻³ et d'un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité interespèces, 5 pour la variabilité intraespèces et 2 pour le manque de données sur la toxicité chronique). L'IPCS précise que le NOAEL (dose n'entraînant pas d'effet délétère) est plus élevé que la dose la plus forte testée (1000 ppm). En effet, **l'augmentation du poids du foie** associée au NOEL n'a pas d'effet histopathologique. La description de ces éléments nous amène à penser que l'IPCS doit s'appuyer sur les résultats de l'étude d'Andrew *et al.* (1981).

- **RIVM, 2001 : 770 µg.m⁻³**

Cette VTR s'appuie sur les résultats de l'étude de cancérogénicité NTP (1999) sur les rats et les souris. Les effets critiques sont des **effets hépatiques et rénaux**. Le NOAEL déterminé pour établir la VTR est issue d'une étude subchronique du NTP de 1992 car le NOAEL déterminé lors de l'étude du NTP de 1999 est plus élevé (430 mg.m⁻³ versus 1075 mg.m⁻³). L'extrapolation à une exposition continue (24 heures par jour, 7 jours par semaine) aboutit à une concentration de 77 µg.m⁻³. A cette concentration il est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation interespèces et 10 pour l'extrapolation intraespèces).

- **OEHHA, 2000 : 2 mg.m⁻³**

Cette VTR est établie à partir de l'étude NTP (1999) présentée plus haut et sur l'étude de Chan *et al.* (1998). La VTR est établie à partir du NOAEL expérimental de 75 ppm pour des effets critiques de **néphrotoxicité, de réduction du poids du corps chez les rats, d'hyperplasie de la glande pituitaire, d'altération et de nécrose des cellules hépatiques** chez la souris. Il est ensuite calculé un NOAEL moyen expérimental de 13 ppm (56,6 mg.m⁻³) et un NOAEL équivalent chez l'homme de 13 ppm également (rapport par défaut de 1 pour les effets systémiques du gaz chez les 2 espèces, animale et humaine). A ce NOAEL il est appliqué un facteur d'incertitude de 30 (10 pour la variabilité intraespèce et 3 pour la variabilité interespèce).

3.4.2. Effets cancérigènes

- **OEHHA, 2009 : 2,5.10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹**

Cette VTR a été établie à partir des données de **tumeurs rénales** chez le rat mâle (NTP, 1999). L'étude a été décrite précédemment pour les effets à seuil. Il est utilisé un modèle linéaire multi-étapes et des méthodes de benchmark doses.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aigus

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

4.2. VTR intermédiaires

- **ATSDR, 2010 : 0,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹ / 15-365j**

La VTR est établie à partir des résultats de l'étude de Mellert *et al.* (2007). L'étude porte sur l'exposition de rats Wistar (10 rats mâle et 10 rats femelle par niveau d'exposition) à des concentrations de 0, 75, 250, 750 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'éthylbenzène pendant 13 semaines. Un NOAEL de 75 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un LOAEL de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ont été établis pour des **effets hépatiques**. Une BMDL de 6,61 µmol.L⁻¹ correspondant à la concentration moyenne d'éthylbenzène mesurée dans le sang a servi à établir la VTR. Le modèle log-logistique a permis de convertir la dose interne d'éthylbenzène en concentration équivalente humaine soit 10,68 mg.kg⁻¹.j⁻¹. L'effet critique observé correspondant à des effets hépatiques. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme avec des ajustements dosimétriques et 10 pour la variabilité humaine).

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

- **EPA, 1991 : 100 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

Cette valeur a été établie à partir des résultats de l'étude de Wolf *et al.* (1956). Cette étude porte sur des rats femelles albinos (n=10 / dose et 20 contrôles) exposés par gavage pendant 182 jours à des doses de 13,6, 136, 408 ou 680 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'éthylbenzène dans de l'huile d'olive pendant 5 jours par semaine. Les effets recherchés portent sur la croissance, la mortalité, l'apparence et le comportement, des paramètres hématologiques, la concentration de l'urée dans le sang, le poids moyen des organes et du corps, des paramètres histopathologiques et des comptages dans la moelle osseuse. Il a été déterminé un NOEL de 136 mg.kg⁻¹.j⁻¹ associé à des **modifications histologiques du foie et des reins**. Il a été appliqué au NOEL ajusté de 97,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour la variabilité intraespèce, 10 pour la variabilité interespèce et 10 pour l'extrapolation de données subchroniques à des effets chroniques).

- **RIVM, 2001 : 100 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

Cette VTR s'appuie sur la VTR précédemment établie par le RIVM (1991) et l'intégralité de l'explication de l'obtention de la VTR n'est donc pas reprise dans la monographie de 2001. La VTR a été établie à partir d'un NOAEL ajusté de 97 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (l'ajustement porte sur l'extension des résultats de 5 jours par semaine à 7 jours par semaine) auquel il est appliqué un facteur d'incertitude de 1000. L'étude clef n'est pas précisée dans cette mise à jour.

4.3.2. Effets cancérigènes

- **OEHHA, 2009 : 1,1.10⁻² (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹**

Cette VTR a été établie à partir des données de tumeurs rénales chez le rat mâle (NTP, 1999). L'étude a été décrite précédemment pour les effets à seuil. Le potentiel cancérogène est basé sur des modèles PPBK (estimation de doses internes). La dose interne par voie respiratoire est équivalente pour la voie orale selon les hypothèses que 100% de la dose orale est absorbée et métabolisée, pour des faibles concentrations. Pour dériver la VTR sans seuil orale, la VTR sans seuil respiratoire est multipliée par le poids moyen (70 kg) et divisée par le taux respiratoire (20 m³/j).

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

Ethylbenzène

Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	22 mg.m ⁻³	1-14j	A	Détérioration des niveaux auditifs	BMDL = 671 mg.m ⁻³	30	ATSDR, 2010 (Cappaert <i>et al.</i> , 2000)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	9 mg.m ⁻³	15-365j	A	Détérioration des niveaux auditifs	BMDL = 277 mg.m ⁻³	30	ATSDR, 2010 (Gagnaire <i>et al.</i> , 2007)
	Chronique – effets non cancérogènes	0,3 mg.m ⁻³	-	A	augmentation significative de néphropathies sévères	LOAEL = 326 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2010 (NTP, 1999)
	Chronique – effets cancérogènes	2,5 10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Tumeurs rénales	-	-	OEHHA, 2009 (NTP, 1999)
Digestive	Aiguë							
	Intermédiaire	0,4 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	BMDL = 10,68 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	30	ATSDR, 2010 (Mellert <i>et al.</i> , 2007)
	Chronique – effets non cancérogènes	100 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques et rénaux	NOEL = 136 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	EPA, 1991 (Wolf <i>et al.</i> , 1956)
	Chronique – effets cancérogènes							

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

- **VTR = 22 mg.m⁻³ (ATSDR, 2010)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.2. VTR 8h respiratoire

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

5.2.3. VTR intermédiaires respiratoire

- **VTR = 9 mg.m⁻³ (ATSDR, 2010)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérigènes : VTR = 0,3 mg.m⁻³ (ATSDR, 2010)**

La littérature fournit 3 VTR. La VTR du RIVM est écartée car le développement de la VTR n'est pas donné dans la dernière version (2001). Les VTR de l'ATSDR et de l'OEHHA sont basées sur l'étude du NTP (1999). L'ATSDR et l'OEHHA ne rapportent pas les mêmes LOAEL pour la même étude. L'ATSDR utilise le LOAEL (ne décrit pas de NOAEL) et un facteur d'incertitude de 300 alors que l'OEHHA utilise un NOAEL moyen pour le groupe et un facteur d'incertitude de 30. L'obtention du NOAEL moyen du groupe n'est pas décrite. Il est donc choisi de retenir la VTR de l'ATSDR dont le mode d'obtention est mieux expliqué.

- **Effets cancérigènes : VTR = 2,5 10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹ (OEHHA, 2009)**

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

- **VTR = 0,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (ATSDR, 2010)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérogènes : VTR = 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1991)**

L'étude clé et l'effet critique associés à la VTR du RIVM (2001) ne sont pas citées. L'EPA est donc le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

- **Effets cancérogènes : VTR = $1,1 \cdot 10^{-2} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (OEHHA, 2009)**

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

Ethylbenzène

Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	22 mg.m ⁻³	1-14j	A	Détérioration des niveaux auditifs	BMDL = 671 mg.m ⁻³	30	ATSDR, 2010 (Cappaert <i>et al.</i> , 2000)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	9 mg.m ⁻³	15-365j	A	Détérioration des niveaux auditifs	BMDL = 326 mg.m ⁻³	30	ATSDR, 2010 (Gagnaire <i>et al.</i> , 2007)
	Chronique – effets non cancérogènes	0,3 mg.m ⁻³	-	A	Augmentation des néphropathies	LOAEL = 75 mg.m ⁻³	300	ATSDR, 2010 (NTP, 1999)
	Chronique – effets cancérogènes	2,5 10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Tumeurs rénales	-	-	OEHHA, 2009 (NTP, 1999)
Digestive	Aiguë	0,4 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	BMDL = 10,68 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	30	ATSDR, 2010 (Mellert <i>et al.</i> , 2007)
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – effets non cancérogènes	100 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques	NOEL = 136 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1000	EPA, 1991 (Wolf <i>et al.</i> , 1956)
	Chronique – effets cancérogènes	1,1 10 ⁻² (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	A	Tumeurs rénales	-	-	OEHHA, 2009 (NTP, 1999)

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 88,4 mg.m-3 pour (INRS, 2008)

VLCT = 442 mg.m-3 pour (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2010, Toxicological Profile for Ethylbenzene, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp110.pdf> (consulté en juin 2011).

CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), 2007, Evaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme, liste de tous les agents évalués à ce jour, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf> (dernière consultation le 14/05/2010).

EPA (Environmental Protection Agency), 1991, ethylbenzene (CASRN 100-41-4), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0051.htm> (consulté en juin 2011).

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2005, Ethylbenzène, Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, 54 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2007, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, ED984 Aide-Mémoire Technique, 23 p.

IPCS-Inchem, 1996, Environmental Health Criteria 186 Ethylbenzene, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc186.htm#PartNumber:I> (consulté en juin 2011).

JOCE, 1993, Commission directive 93/72/EC, 19st ATP, Council Directive 67/548/EEC.

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

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=208 (consulté en juin 2011).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en juin 2011).

RIVM (Rijksinstituut Voor Volksgezondheid), 2001, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf> (consulté en juin 2011).

Santé Canada, 2005, Ethylbenzène. N°CAS : 100-41-4, Rapport sur l'état des connaissances scientifiques sous-jacentes à une évaluation préalable des effets sur la santé, 17 p, http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/ethylbenzene/ethylbenzene-fra.pdf (consulté en juin 2011).

Formaldéhyde (N° CAS 50-00-0)

I. Généralités

I.1. Identification

Le formaldéhyde est un gaz incolore, d'odeur piquante et suffocante dans les conditions ambiantes habituelles (Ineris, 2010 ; INRS, 2008).

I.2. Utilisation

Le formaldéhyde est principalement utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines pour l'industrie du bois, du papier, du textile, des matériaux plastiques, des matériaux isolants, des peintures et des colles. Il est également utilisé comme intermédiaire de synthèse pour de nombreux produits chimiques et pour les engrais. Le formaldéhyde est utilisé comme agent biocide dans les produits ménagers, alimentaires, cosmétiques, médicaux (Ineris, 2010 ; INRS, 2008).

I.3. Sources d'exposition

Le formaldéhyde a une origine à la fois anthropique (majoritaire) et naturelle. Naturellement le formaldéhyde est formé dans la troposphère par oxydation des hydrocarbures émis par les végétaux. La principale source anthropique est l'émission des échappements non catalysés des automobiles (Ineris, 2010).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le formaldéhyde est très volatil, sauf quand il est en solution aqueuse (à cause de sa solubilité dans l'eau).

Dans l'eau, le formaldéhyde est extrêmement soluble. Il n'a pas été recueilli de concentrations de bruit de fond dans ce milieu dans la littérature consultée.

Dans les sols, le formaldéhyde est très mobile. Il n'a pas été recueilli de concentrations de bruit de fond dans ce milieu dans la littérature consultée.

Dans les végétaux et les aliments, la concentration du formaldéhyde n'est pas documentée.

Concentrations environnementales en formaldéhyde

Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	1-20 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-	OMS, 2000
	air lavé après la pluie : 0,05 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Allemagne, 1982	
	zone éloignée : 0,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,05-2,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$)	Autriche, 1982	IPCS, 1989
	zone rurale : 1,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,1-4,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$)	Allemagne, 1982	
	zone éloignée : 0,246 $\mu\text{g.m}^{-3}$	États-Unis, 1998	ATSDR, 1999
	zone rurale : < 0,05- 9,88 $\mu\text{g.m}^{-3}$ zone suburbaine : < 0,05- 12,03 $\mu\text{g.m}^{-3}$ zone urbaine : < 0,05-27,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Canada, 1989 à 1998	Santé Canada, 2001

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 1,24 mg.m^{-3} (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La principale voie d'absorption est la respiratoire. Par inhalation, 98 % du formaldéhyde se dépose au niveau de la muqueuse nasale (Ineris, 2010). Il est rapidement métabolisé en formiate et dioxyde de carbone et peut être incorporé dans le métabolisme normal (INRS, 2008). Par ingestion, le formaldéhyde est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Il subit ensuite les mêmes transformations que par voie respiratoire. Le taux d'absorption cutanée serait faible.

2.2. Toxicité aiguë

Le formaldéhyde inhalé est un irritant pour les yeux, le nez et la gorge à de faibles concentrations (0,25 à 2 mg.m⁻³). Par voie orale, il peut être à l'origine de troubles respiratoires importants et de lésions viscérales. Le formaldéhyde est faiblement irritant pour la peau pour des concentrations faibles mais est fortement corrosif à des concentrations élevées (Ineris, 2010).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Le formaldéhyde est, par voie respiratoire, un irritant des voies aériennes supérieures. Il provoque des lésions de l'épithélium nasal. Il est observé une destruction des cellules ciliées et la prolifération de cellules hyperplasiques. Les enfants ont une sensibilité exacerbée au formaldéhyde (diminution de la fonction respiratoire, augmentation de la fréquence d'apparition de l'asthme et de bronchites (Ineris, 2010).

Le formaldéhyde est un irritant de contact (Ineris, 2010).

2.3.2. Effets cancérogènes

Le formaldéhyde est à l'origine du cancer du nasopharynx chez l'homme. Il existe également une forte suspicion de causalité entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde et l'apparition de la leucémie. Le formaldéhyde pourrait également avoir un rôle dans l'apparition du cancer pulmonaire.

Classements cancérogène du formaldéhyde	
Classement	Organisme
3	Union européenne (JOCE, 1996) ¹
2	Union européenne (JOCE, 2008) ²
I	CIRC (2004)
BI	EPA (1991)

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le formaldéhyde comme mutagène (JOCE, 1996 ; JOCE, 2008).

Les études in vivo et in vitro montrent que le formaldéhyde semble être un génotoxique direct au niveau du site de contact et pour des concentrations élevées (Ineris, 2010). Mais le mécanisme de génotoxicité n'est pas encore complètement élucidé. Et les données dose-réponse pour les effets cancérogènes sont peu nombreuses. Finalement la communauté scientifique est donc encore partagée entre les approches à seuil et sans seuil pour le risque de cancer lié à l'exposition au formaldéhyde. En France, l'Anses (Afsset, 2008) suit la position de la BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) pour une approche à seuil, Santé Canada reste sur une approche sans seuil.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas classé le formaldéhyde comme reprotoxique (JOCE, 1996 ; JOCE, 2008)).

Il existe quelques données humaines sur l'association entre l'exposition au formaldéhyde et des effets sur la reproduction et le développement. Les données disponibles ne permettent pas de conclure, quelque soit la voie d'exposition, à un effet du formaldéhyde sur la reproduction ou le développement (OEHHA, 2008).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

- ATSDR, 1999 : 0,04 ppm (49,2 µg.m⁻³) / 1-14 jours

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 0,492 mg.m⁻³ pour une **irritation nasale et oculaire** chez des personnes exposées (1 groupe de 10 personnes ayant une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde et un groupe de 11 personnes non hypersensibles) pendant 2 heures à 0 et 0,5 mg.m⁻³ de formaldéhyde (Pazdrak et

al., 1993). Un facteur d'incertitude de 10 est appliqué (3 pour l'utilisation d'un LOAEL car les symptômes observés sont bénins et réversibles et 3 pour la variabilité humaine car l'étude inclut un groupe hypersensible). L'Afsset précise que cette VTR est valable dès 2 heures d'exposition.

- **OEHHA, 2008 : 55 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure**

Cette VTR est basée sur un LOAEL de 1,24 mg.m^{-3} de formaldéhyde, un NOAEL de 620 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et une benchmark concentration de 546 $\mu\text{g.m}^{-3}$, correspondant à une **irritation oculaire modérée** de 19 personnes non asthmatiques et non-fumeur exposées entièrement une seule fois pendant 3 heures à des concentrations de 625 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et 3,72 mg.m^{-3} (Kulle et al., 1987). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 à la benchmark concentration correspondant à l'exacerbation de l'asthme chez l'enfant.

- **Expertise Anses, 2008 : 55 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 1 heure (OEHHA, 2008) et 50 $\mu\text{g.m}^{-3}$ /1-14j (ATSDR, 1999)**

Les VTR à seuil proposées sont toutes pertinentes et du même ordre de grandeur pour chacune des durées d'exposition. Aussi, il est décidé de conserver les deux VTR aiguës et les deux VTR chroniques de l'ATSDR et de l'OEHHA pour conduire l'évaluation des risques.

- **Expertise Ineris, 2010 : 50 $\mu\text{g.m}^{-3}$ /1-14j (ATSDR, 1999)**

D'après l'Ineris, une seule VTR est proposée pour une exposition aiguë.

3.2. VTR 8h

- **OEHHA, 2008 : 9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 8 heures**

Cette VTR est basée sur un LOAEL moyen de 0,26 mg.m^{-3} de formaldéhyde (de 0,05 à 0,6 mg.m^{-3} dans le groupe exposé), un NOAEL moyen de 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (dans le groupe témoin de travailleurs), correspondant à une **obstruction nasale et un inconfort, une diminution du passage de l'air et une irritation oculaire** de 66 travailleurs d'une installation chimique exposés 8 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 10 ans en moyenne (de 1 à 36 ans) (Wilhelmsson and Holmstrom, 1992). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 au NOAEL correspondant à l'exacerbation de l'asthme chez l'enfant.

3.3. VTR intermédiaires

- **ATSDR, 1999 : 0,03 ppm (37,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$) / 15 – 365 jours**

La VTR est basée sur l'étude de Rusch et al., (1983) qui ont exposé 4 groupes de singes *Cynomolgus* (6 mâles par groupe) à 0, 0,19, 0,98 et 2,95 ppm de formaldéhyde 22 heures/j, 7 jours/semaine pendant 26 semaines. **Des irritations nasopharyngées et des lésions de l'épithélium nasal** ont été retrouvées dans le groupe exposé à 2,95 ppm. Aucun symptôme n'a été observé dans le groupe exposé à 0,98 ppm. Cette valeur a donc été retenue comme NOAEL auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Anses, 2008 : 40 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 15-365j (ATSDR, 1999)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR sub-chronique.

- **Expertise Ineris, 2010 : 40 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 15-365j (ATSDR, 1999)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR sub-chronique.

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérigènes

- **ATSDR, 1999 : 0,008 ppm (9,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$)**

Cette référence est basée sur la valeur du niveau du plus petit effet délétère observé (LOAEL) de 0,3 mg.m^{-3} , auquel est appliqué un facteur de sécurité de 30 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL à la place d'un NOAEL et 10 pour la variabilité de sensibilité au sein de l'espèce humaine). Ce LOAEL correspond à des **changements histologiques des tissus du nez** observés en milieu professionnel (Holmstrom et al., 1989). Il s'agit de 70

travailleurs de l'industrie chimique exposés à $300 \mu\text{g.m}^{-3}$ pendant 9 ans et 100 travailleurs d'une usine de fournitures, en contact avec des panneaux de particules et composants de colles exposés à $250 \mu\text{g.m}^{-3}$ (fournitures) et à $1\text{-}2 \text{ mg.m}^{-3}$ pendant 9 ans. Ils ont été comparés à une population témoin de 36 employés de bureau (exposés à $90 \mu\text{g.m}^{-3}$).

- **Santé Canada, 2001 : $120 \mu\text{g.m}^{-3}$**

Santé Canada n'a pas établi de « tolérables concentrations » (TC) pour le formaldéhyde. Cependant, les données issues des études animales et des études épidémiologiques étaient suffisantes pour montrer que le formaldéhyde était un irritant pour les yeux, le nez et la gorge à des concentrations faibles. Seule une très faible proportion de la population éprouve des **symptômes d'irritation** après une exposition à une concentration inférieure ou égale à $0,1 \text{ ppm}$ ($120 \mu\text{g.m}^{-3}$). Il s'agit d'une concentration inférieure à celles qui réduisent la clairance mucociliaire dans la portion antérieure de la cavité nasale dans les études cliniques disponibles réalisées chez des volontaires humains et induisant des effets histopathologiques dans l'épithélium nasal dans études transversales de travailleurs exposés.

- **OEHHA, 2008 : $9 \mu\text{g.m}^{-3}$**

Cette VTR est établie à partir d'un LOAEL moyen de $0,26 \text{ mg.m}^{-3}$ (de $0,05$ à $0,6 \text{ mg.m}^{-3}$) décrit dans le groupe exposé et d'un NOAEL moyen de $0,09 \text{ mg.m}^{-3}$ décrit dans le groupe contrôle, **pour une obstruction nasale et un inconfort, un inconfort lié à une diminution du passage de l'air et une irritation oculaire** chez 66 travailleurs d'une usine chimique (production de formaldéhyde) exposés 8 heures par jours, 5 jours par semaine pendant en moyenne 10 ans (1 à 36 ans), à des concentrations de $260 \mu\text{g.m}^{-3}$ (Wilhelmsson and Holmstrom, 1992). Ils ont été comparés à une population témoin de 36 employés de bureau (exposés à $90 \mu\text{g.m}^{-3}$). Le NOAEL n'a pas été ajusté pour la durée d'exposition. Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 10 pour l'exacerbation possible de l'asthme chez les enfants.

- **Expertise Anses, 2008 : $3 \mu\text{g.m}^{-3}$ (OEHHA, 1999) et $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 1999)**

Les VTR à seuil proposées sont toutes pertinentes et du même ordre de grandeur pour chacune des durées d'exposition. Aussi, il est décidé de conserver les deux VTR aiguës et les deux VTR chroniques de l'ATSDR et de l'OEHHA pour conduire l'évaluation des risques. A noter que la VTR de l'OEHHA de 1999 n'existe plus. Elle ne sera donc pas retenue.

- **Expertise Ineris, 2010 : $9 \mu\text{g.m}^{-3}$ (OEHHA, 2008)**

2 VTR sont proposées, celle de l'ATSDR n'est pas retenue car la dose de référence proposée est un LOAEC alors que l'OEHHA propose un NOAEC.

3.4.2. Effets cancérigènes

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

Cette valeur s'appuie sur l'étude princeps de Kerns *et al.* (1983), portant sur l'incidence de **tumeurs nasales** malignes chez des rats Fisher 344 mâles, exposés par inhalation à différentes concentrations de 0, 2, 5,6, 14,3 ppm de formaldéhyde 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant deux ans.

- **Santé Canada, 2001 : $2,3.10^{-10}$ ($1,2 \mu\text{g.m}^{-3}$) à $2,7.10^{-8}$ ($120 \mu\text{g.m}^{-3}$) / $9,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (soit $5,3 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$).**

Santé Canada a publié en 2000 une évaluation de la carcinogénicité du formaldéhyde à partir d'un modèle biologique dans l'optique de tenir compte d'autant de données biologiques que possible. Les résultats de la modélisation indiquent que les expositions sont de l'ordre des niveaux environnementaux ($1,2$ à $120 \mu\text{g.m}^{-3}$) et le risque additionnel de **cancer des voies respiratoires supérieures** chez les non fumeurs associé à cette exposition pendant 80 ans est de $2,3.10^{-10}$ à $2,7.10^{-8}$. Cette valeur est fondée sur l'incidence des épithéliomes nasaux chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello *et al.*, 1996) avec un modèle de croissance clonale à deux niveaux (CIIT, 1999).

Pour comparer à la méthode classique utilisée pour l'établissement des substances prioritaires au Canada, Santé Canada a également établi une concentration tumorigène 5% (TC05) pour une augmentation de 5% de

l'incidence des **tumeurs nasales** chez le rat (Monticello *et al.*, 1996). La TC05 est de 9,5 mg.m⁻³ (soit 5,3 10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹).

- **OEHHA, 2005 : 6,0.10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹**

Cette valeur est basée sur des études de l'incidence de **carcinomes squameux nasal** chez le rat (Kerns *et al.*, 1983 ; US-EPA, 1987).

- **Expertise Ineris, 2010 : 5,3 10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹ (Santé Canada, 2000)**

3 valeurs sont recensées. Celles de l'US-EPA et de l'OEHHA sont basées sur la même étude clé. Celle de Santé Canada est issue d'une étude plus récente, elle est donc retenue. D'autre part, l'incidence des tumeurs observées dans cette étude est la plus marquée.

- **Expertise Anses, 2008 : -**

Pour le choix des VTR par voie aérienne, il semble plus pertinent de retenir les effets locaux comme effets critiques précurseurs d'effets plus sévères en particulier des cancers. Cela revient à sélectionner les VTR à seuil pour une durée d'exposition aiguë et chronique. Ainsi, les excès de risque unitaire élaborés par l'OEHHA, Santé Canada et l'US EPA ne sont pas retenus pour ce travail.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aigus

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

4.2. VTR intermédiaires

- **ATSDR, 1999 : 300 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

Cette valeur s'appuie sur l'étude de Til *et al.*, (1988b) qui a exposé des rats mâles et femelles à 0, 5, 25 et 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de formaldéhyde dans de l'eau de boisson pendant 4 semaines. La dose de 25 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été considérée comme un NOAEL pour des effets gastro-intestinaux auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

- **Expertise Anses, 2008 : 0,3 mg/kg/j / 15-365j (ATSDR, 1999)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR sub-chronique.

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérogènes

- **EPA, 1990 : 200 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

L'US-EPA (1990) s'est appuyé sur l'étude « Two-year drinking water study of formaldehyde in rats » de Til *et al.* (1989) pour déterminer une VTR de 200 µg.kg⁻¹.j⁻¹. Dans l'étude princeps (Til *et al.*, 1989), le formaldéhyde a été administré quotidiennement via l'eau de boisson à des rats Wistar (70/sexe/dose) jusqu'à 24 mois aux doses moyennes de 0, 1,2, 15, ou 82 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les mâles et 0, 1,8, 21, ou 109 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles. Jusqu'à 10 rats/sexe/dose ont été sacrifiés et examinés après 12 mois et 18 mois de traitement. Un NOAEL de 15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été déterminé pour une **diminution du gain de poids et des effets histopathologiques dans le tractus gastro-intestinal**. A cette valeur, un facteur d'incertitude de 100 (pour tenir compte des variabilités inter- et intra-espèces) a été appliqué pour obtenir la VTR proposée.

- **ATSDR, 1999 : 200 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

L'ATSDR (1999) propose la même VTR par voie orale que l'US-EPA : 200 µg.kg⁻¹.j⁻¹. La démarche utilisée pour l'établissement de cette valeur est similaire à celle suivie par l'US-EPA et elle fait référence à la même étude de Til *et al.* (1989) avec l'utilisation du NOAEL de 15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et d'un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme, 10 pour la variabilité au sein de la population).

- **Santé Canada, 2001 : 2,6 mg.L⁻¹**

Santé Canada a établi une « tolérable concentration » à partir de l'étude d'exposition par ingestion *via* de l'eau de boisson de rat (Til *et al.*, 1989). Un NOEL de 260 mg.L⁻¹ a été observé pour des **changements histologiques dans le tractus gastro-intestinal** des rats auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité inter espèce et 10 pour la variabilité intra espèce).

- **OMS, 2005 : 150 µg.kg⁻¹.j⁻¹**

L'OMS a dérivé sa VTR de l'étude de Til et al (1989). Un NOAEL de 15 mg/kg/j a été observé pour des irritations de l'estomac, auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100.

- **Expertise Anses, 2008 : 150 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (OMS, 2005)**

Concernant les VTR, celle de Santé Canada n'est pas suffisamment détaillée et n'est pas adaptée à l'ensemble de la population générale (non rapportée au poids corporel, mais à la consommation d'eau). La VTR de l'OMS est du même ordre de grandeur que celles de l'US EPA et de l'ATSDR. De plus, elle est cohérente avec les données recueillies par l'Anses qui a identifié un NOAEL à 10 mg.kg-1.j-1 à partir d'une étude de cancérogenèse chez le rat proche du NOAEL retenu par l'OMS pour la construction de la VTR (15 mg.kg-1.j-1). En retenant ce NOAEL proposé par l'Anses, la VTR calculée est donc du même ordre de grandeur que celle proposée par l'OMS (0,15 mg.kg-1.j-1).

- **Expertise Ineris, 2010 : 150 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (OMS, 2005)**

4 VTR sont proposées, toutes basées sur l'étude de Til et al (1989) et sont toutes équivalentes. La valeur de l'OMS a été retenue car il s'agit de la valeur la plus récente et la plus pénalisante (car non arrondie).

4.3.2. Effets cancérogènes

- **OEHHA, 2005 : 2,1.10⁻² (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹**

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

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

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

Formaldéhyde

Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	50 µg.m ⁻³	1-14j	H	Irritations nasales et oculaires	LOAEL = 0,49 mg.m ⁻³	10	Expertise Anses, 2008 (ATSDR, 1999)
		55 µg.m ⁻³	1h	H	Irritation oculaire	BMC = 546 µg.m ⁻³	10	Expertise Anses, 2008 (OEHHA, 2008)
	8h	9 µg.m ⁻³	8h	H	Obstruction nasale	NOAEL = 0,09 mg.m ⁻³	10	OEHHA, 2008 (Wilhelmsson and Holmstron, 1992)
	Intermédiaire	40 µg.m ⁻³	15 à 365 j	A	Irritations nasopharyngées et lésions de l'épithélium nasale	NOAEL = 1,21 mg.m ⁻³	30	Expertise Anses, 2008 (ATSDR, 1999)
	Chronique – effets non cancérogènes	10 µg.m ⁻³	-	H	Changement histologique des tissus du nez	LOAEL = 0,3 mg.m ⁻³	30	Expertise Anses, 2008 (ATSDR, 1999)
	Chronique – effets cancérogènes	5,3 10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	-	-	Tumeurs nasales	-	-	Expertise Ineris, 2010 (Santé Canada, 2000)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	300 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15 à 365 j	A	Effets gastro-intestinaux	NOAEL = 25 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Anses, 2008 (ATSDR, 1999)
	Chronique – effets non cancérogènes	150 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets gastro-intestinaux	NOAEL = 15 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Anses, 2008 (OMS, 2005)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

- **VTR = 50 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 1-14j et 55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ / 1h (Expertise Anses, 2008)**

5.2.2. VTR 8h respiratoire

- **VTR = 9 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 8h (OEHHA, 2008)**

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR.

5.2.3. VTR intermédiaire respiratoire

- **VTR = 40 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 15-365j (Expertise Anses, 2008; ATSDR, 1999)**

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérigènes : VTR = 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (Expertise Anses, 2008 ; ATSDR, 1999)**
- **Effets cancérigènes : 5,3 10^{-6} ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-1}$)⁻¹ (Expertise Ineris, 2010 ; Santé Canada, 2000)**

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

- **VTR = 300 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ / 8h (Expertise Anses, 2008 ; ATSDR, 1999)**

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérigènes : VTR = 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ (Expertise Anses, 2008 ; OMS, 2005)**
- **Effets cancérigènes :**

Formaldéhyde								
Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	50 µg.m ⁻³	1-14j	H	Irritations nasales et oculaires	LOAEL = 0,49 mg.m ⁻³	10	Expertise Anses, 2008 (ATSDR, 1999)
		55 µg.m ⁻³	1h	H	Irritation oculaire	BMC = 546 µg.m ⁻³	10	Expertise Anses, 2008 (OEHHA, 2008)
	8h	9 µg.m ⁻³	8h	H	Obstruction nasale	NOAEL = 0,09 mg.m ⁻³	10	OEHHA, 2008 (Wilhelmsson and Holmstron, 1992)
	Intermédiaire	40 µg.m ⁻³	15 à 365 j	A	Irritations nasopharyngées et lésions de l'épithélium nasale	NOAEL = 1,21 mg.m ⁻³	30	Expertise Anses, 2008 (ATSDR, 1999)
	Chronique – effets non cancérogènes	10 µg.m ⁻³	-	H	Changement histologique des tissus du nez	LOAEL = 0,3 mg.m ⁻³	30	Expertise Anses, 2008 (ATSDR, 1999)
	Chronique – effets cancérogènes	5,3 10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	-	-	Tumeurs nasales	-	-	Expertise Ineris, 2010 (Santé Canada, 2000)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	300 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15 à 365 j	A	Effets gastro-intestinaux	NOAEL = 25 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Anses, 2008 (ATSDR, 1999)
	Chronique – effets non cancérogènes	150 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets gastro-intestinaux	NOAEL = 15 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	Expertise Anses, 2008 (OMS, 2005)
	Chronique – effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

VME = 0,5 ppm (INRS, 2008)

VLCT = 1 ppm (INRS, 2008)

7. Bibliographie

Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail), 2007, Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde, 78 p.

Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail), 2008, Risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs Toxicité du formaldéhyde. État des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence, 88 p.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1999, Toxicological Profile for Formaldehyde, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.html> (consulté en décembre 2014).

EPA (Environmental Protection Agency), 1991, Formaldéhyde (CASRN 50-00-0), <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0419.htm> (consulté en décembre 2014).

Santé Canada, 2001, Formaldéhyde, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 123 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2010, Formaldéhyde, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris-DRC-10-109974-00925A, version N°4 février 2010, 79 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2008, Fiche toxicologique FT7, Aldéhyde formique et solutions aqueuses, 12 p.

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

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1989, Environmental Health Criteria 89 Formaldéhyde, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc89.htm> (consulté le 27/01/09).

JOCE, 1996, Commission directive 1996/54/EC, 22ATP, Council Directive 67/548/EEC.

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

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels (chRELs) as on December 18, 2008, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixDI_final.pdf#page=128 (consulté en décembre 2014).

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

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

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

I. Généralités

I.1. Identification

Les HAP sont des substances organiques constituées d'atomes de carbone et d'hydrogène formant au moins 2 anneaux aromatiques condensés. Les HAP purs sont des solides cristallins colorés (Santé Canada, 1994).

I.2. Utilisation

Les HAP sont utilisés comme intermédiaire dans la préparation d'acide phtalique et du chlorure de polyvinyle et de divers plastifiants (naphtalène), de pigments (acénaphthène, pyrène), de colorants (anthracène, fluoranthène) et de pesticides (phénanthrène) (IPCS, 1998).

I.3. Sources d'exposition

Les HAP naturels ou anthropiques sont essentiellement produits au cours de la combustion ou la pyrolyse de matières organiques :

- lors d'opérations sur la houille, le pétrole brut et le gaz naturel, y compris la conversion de la houille, le raffinage du pétrole et la production de noirs de carbone, de créosote, de goudron de houille et de bitume,
- lors de la production d'aluminium, de fer et d'acier dans les ateliers d'aciéries et de fonderies,
- lors de la génération calorifique des centrales thermiques, des chauffages domestiques et de la cuisine,
- dans le brûlage des déchets,
- dans la circulation automobile,
- dans la fumée de cigarette (IPCS, 1998).

Les sources anthropiques constituent la principale source d'émission de HAP. Les sources d'émission naturelles sont les incendies, les éruptions volcaniques...

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Les HAP sont présents dans l'environnement sous forme de mélanges complexes.

Dans l'air, les HAP s'adsorbent sur les particules de matière (d'autant plus que leur poids moléculaire est élevé). Ils ne sont pas volatils. Ils sont transformés par oxydation (demi-vie de 0,4 à 68 heures) et hydroxylation avec l'ozone.

Dans l'eau, les HAP pénètrent par dépôt à partir de l'atmosphère. Ils sont peu solubles dans l'eau. Ils sédimment avec les particules sur lesquelles ils sont adsorbés et persistent dans les sédiments (demi-vie de moins d'un jour à plusieurs années) ou ils se volatilisent (surtout les plus légers).

Dans les sols, les HAP pénètrent par dépôt à partir de l'atmosphère. Ils sont dégradés par l'activité microbienne ou transportés par écoulement superficiel avec les particules sur lesquelles ils sont adsorbés.

Dans les végétaux l'absorption de HAP à partir de l'atmosphère est supérieure à l'absorption racinaire. Les plantes à larges feuilles sont donc plus contaminées que les plantes à feuilles étroites. En général les parties externes de la plantes sont plus contaminées que les tissus internes car les HAP migrent peu dans la plante (Santé Canada, 1994).

Concentrations environnementales en HAP totaux			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone urbaine : 18,3 ng.m ⁻³	moyennes mensuelles de 5 stations de 4 réseaux de surveillance de la qualité de l'air (AIRMARAIX, AIRPARIF, ARME LM, ATMO Poitou-Charentes) octobre 2001 à septembre 2003	Ineris, 2003
	zone rurale : 10,0 ng.m ⁻³	écart des moyennes de 62 échantillons d'une ville canadienne (1988-1989)	Santé Canada, 1994
	zone urbaine : 20,41-89,3 ng.m ⁻³	Moyenne de 180 échantillons dans 6 villes canadiennes (1981-1990)	
	zone éloignée : 0,004-0,03 ng.m ⁻³	synthèse de la littérature	IPCS, 1998
Eau	eau de rivière : < 0,8-1 ng.L ⁻¹ – 3,6 ng.L ⁻¹	écart des moyennes de plus de 51 échantillons de 5 rivières canadiennes (1987-1993)	Santé Canada, 1994
	eau de rivière < 50 ng.L ⁻¹		
	eau souterraine : 0,02-1,8 ng.L ⁻¹	synthèse de la littérature	IPCS, 1998
Sol	zone non polluée : 5-100 µg.kg ⁻¹	synthèse de la littérature	IPCS, 1998

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 5,24 mg.m⁻³ pour le naphthalène (ATSDR, 2005)

1 ppm = 10,3 mg.m⁻³ pour le benzo[a]pyrène (OEHHA, 2005)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Les HAP sont absorbés au niveau pulmonaire, digestif et cutané. Les principales voies d'exposition en population générale sont digestive (alimentaire) et respiratoire, en particulier lors de la consommation de tabac.

Quelle que soit la voie d'administration, les HAP se répartissent dans tous les organes avec une préférence pour les tissus riches en lipides. En général, les HAP sont époxydés et leur métabolisation amène à une détoxification, excepté certains époxy-diols qui ont la capacité de se lier à l'ADN et d'enclencher un processus de cancérogenèse. La métabolisation et la détoxification sont plus lentes suite à l'exposition par voie pulmonaire que suite à l'exposition par voie digestive.

Les métabolites sont excrétés dans les urines et les matières fécales. Les conjugués excrétés dans la bile peuvent être réabsorbés au niveau intestinal.

2.2. Toxicité aiguë

L'application cutanée d'anthracène, de fluoranthène et de phénanthrène provoque des réactions cutanées spécifiques et le benzo[a]pyrène provoque de verrues de nature néoplasique.

Les effets du naphthalène par ingestion sont connus en exposition aiguë accidentelle. La dose létale est de 5 à 15 g pour un adulte et de 2 g sur 2 jours pour un enfant. Après contact cutané ou ingestion, l'intoxication se caractérise par une anémie hémolytique (pouvant traverser la barrière fœtale) (IPCS, 1998).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Dans des études portant sur des travailleurs de l'industrie de l'aluminium, il a été observé des symptômes asthmatiformes, des anomalies de la fonction pulmonaire et des bronchites chroniques. Chez des ouvriers de fours à coke, il a été observé une diminution des taux d'immunoglobulines sériques et une dépression des fonctions immunitaires. Par ailleurs il a été rapporté des cas de cataractes pour l'exposition pendant 5 ans au naphthalène (IPCS, 1998).

2.3.2. Effets cancérigènes

Les études chez l'Homme ne portent que sur des populations de travailleurs exposés à un mélange de HAP et à d'autres composés. Il n'est donc pas possible à partir de ces études de connaître la toxicité individuelle des HAP pour des concentrations environnementales.

Chez les animaux, l'exposition dermique est à l'origine de tumeurs. Les études à partir d'expositions respiratoire et digestive sont trop limitées pour en tirer des conclusions.

Actuellement le poumon est la principale localisation de l'exposition aux HAP. Les cancers cutanés sont devenus plus rares suite aux progrès de l'hygiène individuelle.

IPCS (1992) estime que 1/10 000 à 1/100 000 personne va faire au cours de sa vie un cancer dû à l'exposition ambiante au benzo[a]pyrène.

Classements cancérigènes des HAP*		
Composé	Classement	Organisme
Acénaphène (n°CAS 83-32-9)	3	CIRC (2010)
Acénaphthylène (n°CAS 208-96-8)	D	EPA (1986)
Anthracène (n°CAS 120-12-7)	3	CIRC (2010)
	D	EPA (1986)
Benzo[a]anthracène (n°CAS 56-55-3)	2	Union européenne (JOCE, 1998) ¹
	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	2B	CIRC (2010)
	B2	EPA (1986)
Benzo[a]pyrène (n°50-32-8)	2	Union européenne (JOCE, 2004) ¹
	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	I	CIRC (en préparation)
	B2	EPA (1986)
Benzo[b]fluoranthène (n°CAS 205-99-2)	II	Santé Canada (1994)
	2B	CIRC (2010)
	B2	EPA (1986)
	2	Union européenne (JOCE, 2000) ¹
Benzo[k]fluoranthène (n°CAS 207-08-9)	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	2	Union européenne (JOCE, 1998) ¹
	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	2B	CIRC (2010)
Benzo[g,h,i]pérylène (n°CAS 191-24-2)	B2	EPA (1986)
	II	Santé Canada (1994)
	3	CIRC (2010)
Chrysène (n°CAS 218-01-9)	D	EPA (1986)
	B2	EPA (1986)
	2	Union Européenne (JOCE, 2004) ¹
	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²

Classements cancérigènes des HAP*

Composé	Classement	Organisme
Coronène (n°CAS 191-07-1)	3	CIRC (1987)
Cyclopenta[c,d]pyrène (n°CAS 27208-37-3)	2A	CIRC (2010)
Dibenzo[a,h]anthracène (n°CAS 53-70-3)	2	Union européenne (JOCE, 2004) ¹
	1B	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	2A	CIRC (2010)
	B2	EPA (1986)
Fluoranthène (n°CAS 206-44-0)	3	CIRC (2010)
	D	EPA (1986)
Fluorène (n°CAS 86-73-7)	3	CIRC (2010)
	D	EPA (1986)
Indeno[1,2,3-cd]pyrène (n°CAS 193-39-5)	2B	CIRC (2010)
	B2	EPA (1986)
	II	Santé Canada (1994)
	3	Union européenne (JOCE, 2004) ¹
Naphtalène (n°CAS 91-20-3)	2	Union européenne (JOCE, 2008) ²
	2B	CIRC (2002)
	C	EPA (1986)
Phénanthrène (n°CAS 85-01-8)	3	CIRC (2010)
	D	EPA (1986)
Pyrène (n°CAS 129-00-0)	3	CIRC (2010)
	D	EPA (1986)

* HAP pour lesquels l'Ineris a défini des FET à partir de ceux proposés par Nisbet et LaGoy (1992).

¹Annexe I de la directive 67/548/CE

²Annexe VI du règlement CLP n°1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère génotoxique de/du : l'acénaphène, l'acénaphylène, l'anthracène, benzo[g,h,i]pérylène, coronène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenzo[a,c]anthracène, fluoranthène, fluorène, l'indeno[1,2,3-c,d]pyrène, phénanthrène et pyrène.

L'Union Européenne n'a pas classé comme mutagène le benzo[a]anthracène (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008), le benzo[k]fluoranthène (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008), le benzo[b]fluoranthène (JOCE, 2000 ; JOCE, 2008), le dibenzo[a,h]anthracène (JOCE, 2004), le naphtalène (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008).

L'Union Européenne a classé le benzo[a]pyrène comme mutagène de classe 2 (JOCE, 2004) ou mutagène pour les cellules germinales de classe 1B (JOCE, 2008) et le chrysène comme mutagène de classe 3 (JOCE, 2004) et mutagène pour les cellules germinales de classe 2 (JOCE, 2008).

En 1983, le Circ indiquait que le benzo[a]pyrène, le benzo[b]fluoranthène, le benzo[k]fluoranthène et l'indeno[1,2,3-c,d]pyrène ont un potentiel génotoxique tant dans les systèmes *in vitro* qu'*in vivo* (Santé Canada, 1993). L'ensemble des résultats de génotoxicité semble montrer que le naphtalène n'est pas mutagène aussi bien sur les cellules procaryotes qu'eucaryotes (Ineris, 2011).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique de/du : l'acénaphène, l'acénaphylène, l'anthracène, , benzo[g,h,i]pérylène, coronène, cyclopenta[c,d]pyrène, dibenzo[a,c]anthracène, fluoranthène, fluorène, l'indeno[1,2,3-c,d]pyrène, phénanthrène et pyrène.

L'Union Européenne n'a pas classé comme reprotoxique le benzo[a]anthracène (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008), le benzo[k]fluoranthène (JOCE, 1998 ; JOCE, 2008), le benzo[b]fluoranthène (JOCE, 2000 ; JOCE, 2008), le

dibenzo[a,h]anthracène (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008), le naphthalène (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008), le chrysène (JOCE, 2004 ; JOCE, 2008).

L'Union Européenne a classé le benzo[a]pyrène comme reprotoxique de classe 2 (JOCE, 2004) et comme toxique pour la reproduction de classe 1B (JOCE, 2008).

3. Valeurs toxicologique de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

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

3.2. VTR 8h

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

3.3. VTR intermédiaires

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

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérigènes

Le naphthalène est le seul HAP pour lequel il a été recueilli une VTR chronique à seuil pour la voie respiratoire dans la littérature consultée.

- **EPA, 1998 : 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (naphthalène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude du National Toxicology Program (1992) portant sur 75 souris des 2 sexes exposées à des concentrations de naphthalène de 0, 52 et 157 mg.m^{-3} , 6 heures par jours, 5 jours par semaine pendant 103 semaines. Pour une concentration de 52 mg.m^{-3} (LOAEL), il a été observé des effets nasaux (hyperplasie de l'épithélium respiratoire et métaplasie de l'épithélium olfactif). La concentration humaine équivalente est ajustée comme suit : $\text{LOAEL ajusté} = \text{LOAEL} \times (6\text{h}/24\text{h}) \times (5\text{j}/7\text{j}) = 9,3\text{ mg.m}^{-3}$. Il est appliqué au LOAEL ajusté un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour l'extrapolation d'un LOAEL à un NOAEL, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour l'insuffisance de données en particulier sur la toxicité sur la reproduction de la seconde génération et le manque de données sur l'inhalation chronique chez d'autres espèces).

- **ATSDR, 2005 : 3,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (naphthalène)**

L'ATSDR propose, depuis 2005, une VTR de 0,0007 ppm (soit environ 3,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$) en s'appuyant sur les résultats de 3 études menées sur des souris et/ou des rats (Abdo *et al.* 2001 ; NTP, 1992 ; NTP, 2000). Chez ces animaux, l'inhalation de naphthalène a entraîné l'augmentation de l'incidence de lésions néoplasiques et non néoplasiques, au niveau des poumons et au niveau nasal. Un LOAEL de 10 ppm a été proposé pour les deux espèces et les deux sexes pour les lésions non néoplasiques de l'épithélium nasal olfactif et de l'épithélium respiratoire. Des ajustements pour une exposition continue ont abouti à un LOAEL de 1,8 ppm, converti en une concentration équivalente humaine de 0,2 ppm. Puis un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué (10 pour l'utilisation d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL, 3 pour l'extrapolation de animal à l'Homme et 10 pour la variabilité intra-espèces).

- **OEHHA, 2000 : 9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (naphthalène)**

Cette valeur a été établie à partir de l'étude princeps du NTP de 1992, menée chez des souris exposées à des vapeurs de naphthalène durant 6 heures/jour, 5 jour/semaine pendant 104 semaines. Un LOAEL de 10 ppm a été déterminé pour des lésions nasales (inflammation chronique, métaplasie de l'épithélium olfactif) et pulmonaire (hyperplasie de l'épithélium respiratoire). Il a été appliqué un facteur d'incertitude de 1 000 (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour la variabilité inter-espèces et 10 pour la variabilité intra-espèces).

- **Expertise Ineris, 2010 : 3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (EPA, 1998) (naphthalène)**

3 organismes proposent des VTR, l'US-EPA, l'ATSDR et l'OEHHA. Les valeurs reposent sur la même étude clé, le même effet critique et le même LOAEL. Les trois organismes proposent un ajustement pour tenir compte de la durée d'exposition de l'étude. En revanche, seuls l'US-EPA et l'ATSDR calculent un équivalent de concentration pour l'homme. La valeur de l'ATSDR étant plus récente, la démarche est détaillée. Mais le

facteur d'extrapolation de 3 semble un peu faible et celui de 10 retenu par l'US-EPA semble plus adapté. L'INERIS propose donc de retenir la valeur de l'US-EPA.

▪ **Anses, 2013 : 37 µg.m⁻³ (naphtalène)**

Cette VTR est élaborée à partir de l'étude du NTP (2000) qui a exposé des rats et des souris à des concentrations de 0, 52, 157 et 314 mg.m⁻³ de naphtalène, 6 h/j, 5j/semaine pendant 2 ans. Un LOAEC de 52 mg.m⁻³ a été retenu pour des **lésions de l'épithélium respiratoire et olfactif** chez les rats F344. Un LOAEC ajusté de 9,3 mg.m⁻³ a été calculé pour la prise en compte d'un ajustement temporel (52 x 6/24 x 5/7) auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 250 (2,5 pour la variabilité inter-espèce, 10 pour la variabilité inter-individuelle et 10 pour l'utilisation d'un LOAEC. La VTR calculé est donc de **37 µg.m⁻³**.

3.4.2. Effets cancérigènes

Pour les effets sans seuil, deux approches permettent d'établir des VTR pour les HAP :

- I- L'approche par utilisation des facteurs d'équivalence toxique (FET) : La VTR (ERU) de chaque composé est établie en référence à la VTR d'un HAP de référence, le BaP selon l'hypothèse que l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour tous les HAP. Pratiquement, la VTR sans seuil d'un HAP est calculée en affectant à la VTR du benzo[a]pyrène (BaP) un facteur d'équivalence toxique (FET), propre à chaque HAP. Cette approche permet de tenir compte de l'ensemble des HAP présents dans un mélange. Les FET sont ceux proposés par l'Ineris à partir des FET de Nisbert et LaGoy (1992). Sur la base de cette méthode des FET, l'OEHHA propose des VTR pour des effets sans seuil pour certains HAP. Ces VTR établies à partir des FET ne seront pas présentées dans ce document qui ne porte que sur les VTR issues d'études spécifiques à un HAP.

Substances	FET	Voie respiratoire VTR(BaP) = 1,1 10 ⁻³ (µg.m ⁻³) ⁻¹	Substances	FET	Voie respiratoire VTR(BaP) = 1,1 10 ⁻³ (µg.m ⁻³) ⁻¹
		ERU respiratoire			ERU respiratoire
Acénaphène	0,001	1,10 10 ⁻⁶	Cyclopenta[c,d]pyrène	0,1	1,10 10 ⁻⁴
Acénaphtylène	0,001	1,10 10 ⁻⁶	Dibenzo[a,c]anthracène	0,1	1,10 10 ⁻⁴
Anthracène	0,01	1,10 10 ⁻⁵	Dibenzo[a,h]anthracène	1	1,10 10 ⁻³
Benzo[a]anthracène	0,1	1,10 10 ⁻⁴	Fluoranthène	0,001	1,10 10 ⁻⁶
Benzo[a]pyrène	1	1,10 10 ⁻³	Fluorène	0,001	1,10 10 ⁻⁶
Benzo[b]fluoranthène	0,1	1,10 10 ⁻⁴	Indeno[1,2,3-cd]pyrène	0,1	1,10 10 ⁻⁴
Benzo[g,h,i]pérylène	0,01	1,10 10 ⁻⁵	Naphtalène	0,001	1,10 10 ⁻⁶
Benzo[k]fluoranthène	0,1	1,10 10 ⁻⁴	Phénanthrène	0,001	1,10 10 ⁻⁶
Chrysène	0,01	1,10 10 ⁻⁵	Pyrène	0,001	1,10 10 ⁻⁶
Coronène	0,001	1,10 10 ⁻⁶			

L'ERU du (BaP) retenu pour le calcul de l'ERU respiratoire des autres HAP est celui de l'OEHHA (2009). Cet ERU est le même que se soit pour le choix de la VTR selon la circulaire ou selon un choix raisonné (la VTR de

Santé Canada n'est pas exploitable sous la forme proposée et la VTR de l'OMS représente un mélange de HAP de cockerie).

2- L'approche consistant à rechercher dans la littérature les VTR sans seuil pour chacun des HAP, comme c'est réalisé pour l'ensemble des substances étudiées. Cette approche permet de recueillir des VTR spécifiques à la substance étudiée (la VTR est établie pour la substance testée). Mais les HAP pour lesquels il n'a pas été établi de VTR sans seuil ne peuvent pas être étudiés. Les VTR retrouvées dans la littérature et spécifiques à un HAP sont présentées ci-dessous.

▪ **Santé Canada, 1993 : 1 600 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (benzo[a]pyrène)**

Santé Canada a établi une $\text{CT}_{0,05}$ (Concentration Tolerable susceptible d'induire une augmentation de l'incidence des tumeurs de 5 %) de $1,6 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ à partir d'un modèle multistade des **tumeurs des voies respiratoires** chez des hamsters dorés syriens (Thyssen et al.; 1981).

▪ **Santé Canada, 1993 : 26 700 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (benzo[b]fluoranthène)**

Santé Canada a établi une $\text{CT}_{0,05}$ (Concentration Tolerable susceptible d'induire une augmentation de l'incidence des tumeurs de 5 %) de $26,7 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ à partir de l'étude de Deutsch-Wenzel et al. (1983) qui a montré une relation exposition-réponse dans le cas des carcinomes épidermoïdes et des sarcomes pléomorphes chez des rats Osborne-Mendel femelles auxquels il a été administré une HAP par implantation pulmonaire (soit du B(a)P, soit du benzo[b]fluoranthène (BbF), soit du benzo[k]fluoranthène (BkF), soit du benzo[j]fluoranthène (BjF), soit de l'indeno[1,2,3-c,d]pyrène et soit de l'anthracène). Deutsch-Wenzel et al. (1983) ont évalué le pouvoir cancérigène des HAP choisis en utilisant un modèle multistade de la formation des tumeurs (**les carcinomes épidermoïdes**) chez des rats Osborne-Mendel exposés à chacun des HAP et des rats témoins exposés au solvant servant de véhicule des HAP. Les valeurs étaient basées sur la dose qui provoquait une augmentation de 5 % du taux des tumeurs concernées dans chaque cas.

▪ **Santé Canada, 1993 : 40 000 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (benzo[k]fluoranthène)**

Santé Canada a également établi une $\text{CT}_{0,05}$ de $40,0 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ à partir de l'étude de Deutsch-Wenzel et al. (1983) pour des **carcinomes épidermoïdes**.

▪ **Santé Canada, 1993 : 13 300 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (indeno[1,2,3-c,d]pyrène)**

Santé Canada a également établi une $\text{CT}_{0,05}$ de $13,3 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ à partir de l'étude de Deutsch-Wenzel et al. (1983) pour des **carcinomes épidermoïdes**.

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

Cette valeur a été établie à partir de l'étude de Thyssen et al. (1981) portant sur des hamsters mâles exposés à des concentrations de 2,2 ; 9,5 ; $46,5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ de benzo[a]pyrène pendant 96 semaines. Il a été observé une augmentation dose-dépendante des **tumeurs du tractus respiratoire** pour les 2 concentrations les plus élevées. Mais seule la concentration de $9,5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ a été retenue étant donné la mortalité précoce liée à la concentration la plus élevée. Il a été utilisé un modèle multiétape linéarisé. Les données utilisées pour estimer les doses d'exposition sont les suivantes :

Taux d'inhalation : 0,063

Poids : 0,12 kg

Il est ensuite appliqué un facteur de correction de surface entre les 2 espèces (homme et hamster) de $(70/0,1)^{1/3}$.

▪ **OEHHA, 2009 : $1,2 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (dibenzo[a,h]anthracène)**

Cette valeur a été déterminée pour l'incidence de **carcinomes alvéolaires** chez la souris exposée par voie orale au Dibenzo[a,h]anthracène (Snell et Stewart, 1962). Un ERU pour l'exposition par voie respiratoire a été dérivé d'un ERU oral avec l'hypothèse que l'absorption du Dibenzo[a,h]anthracène et son pouvoir cancérigène sont similaires pour les voies orale et respiratoire, (poids moyen considéré de 70 kg et volume respiratoire journalier de 20 m^3).

▪ **OEHHA, 2009 : $3,4 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (naphthalene)**

Cette valeur a été déterminée à partir d'une étude chez des rats mâles et femelles exposés 6,2 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 105 semaines (NTP, 2000). Il a été mesuré une augmentation de l'incidence des **adénomes de l'épithélium respiratoire nasal et des neuroblastomes de l'épithélium olfactif**.

- **OMS, 2000 : $8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (benzo[a]pyrène)**

Cette valeur a été déterminée à partir de données humaines (travailleurs d'une cokerie) (US-EPA, 1994) et correspond à une augmentation de l'incidence des **cancers du poumon** dans la population exposée. L'OMS a d'abord calculé, en utilisant un modèle linéaire multi-étapes, un excès de risque individuel pour la vie entière associé à une exposition continue à $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de la fraction soluble dans le benzène des particules présentes dans les émissions de fours à coke (ancienne méthode de mesure globale des 'goudrons' dans les particules de cokeries). Cette valeur a été estimée à $6,2 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$. En utilisant le benzo[a]pyrène comme indicateur du mélange de HAP présent dans les émissions de fours à coke et en tenant compte qu'il y a 0,71 % de benzo[a]pyrène dans la fraction soluble dans le benzène, un ERU pour le benzo[a]pyrène, considéré comme un indicateur des HAP présents dans l'air, a été estimé par l'OMS à $8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$. Il faut noter que cet ERU a été établi à partir d'une étude dans laquelle les travailleurs ont été exposés à un mélange de HAP et non à du benzo[a]pyrène pur. De plus, lors de l'établissement de cet ERU, seules les particules solubles dans le benzène ont été prises en considération et l'hypothèse selon laquelle 0,71 % de benzo[a]pyrène sont présents dans la fraction soluble dans le benzène conduit à une surestimation du potentiel cancérigène du benzo[a]pyrène.

Bien que cet ERU ait été calculé pour le B(a)P à partir d'un mélange d'HAP et que théoriquement le niveau de risque donné soit le reflet du risque de l'ensemble du mélange, l'OMS utilise ce niveau de risque pour recalculer un risque pour les autres hydrocarbures aromatiques polycycliques, après application d'un facteur d'équivalent toxique. L'OMS signale de plus qu'une évaluation du B(a)P seul sous-estime probablement le potentiel cancérigène d'un mélange d'HAP en raison de l'apparition concomitante de substances aussi cancérigènes.

- **Expertise Ineris, 2004 : $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (benzo[a]pyrène) (OEHHA, 2003/2009)**

L'ERUi de $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ proposé par l'OEHHA est spécifique du benzo[a]pyrène. Alors que le second ERUi disponible, proposé par l'OMS, a été établi pour des effets liés à une exposition à un mélange de cokerie, le benzo[a]pyrène étant alors considéré comme un indicateur d'un mélange de HAPs issu d'une cokerie (Doornaert et Pichard, 2003).

- **Expertise Ineris, 2010 : $3,4 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (naphtalène) (OEHHA, 2005)**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'OEHHA. Toutefois, cette dernière étant obtenue par dérivation de la VTR inhalation [note Numtech, par ingestion], elle est retenue par défaut.

- **Anses, 2013 : $5,6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ (naphtalène)**

Cette VTR est élaborée à partir de l'étude du NTP (2000). La limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC a été retenue comme point de départ pour l'élaboration de l'ERU ($\text{BMC}_{10\%L_{90\%}} = 99,6 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$). Un ajustement temporel a abouti à une $\text{BMC}_{10\%L_{90\%}}$ ajustée de $17,8 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une **augmentation des neuroblastomes de l'épithélium olfactif** chez le rat femelle. Après extrapolation linéaire à l'origine, un ERU de $5,6 \cdot 10^{-3} (\text{mg}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ a été calculé.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aigües

- **ATSDR, 2005 : $600 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ / 1-14 j (naphtalène)**

La VTR est établie à partir de l'étude du NTP (1991) qui a exposé des groupes de 25 à 26 rats femelles Sprague-Dawley en gestation à des doses de 0, 50, 150 et $450 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ par gavage pendant 6 à 16 jours. Un LOAEL de $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ a été estimé pour des **effets cliniques transitoires de toxicité** chez la mère auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 90 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 3 pour la variabilité humaine et 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme).

- **Expertise Ineris (2010) : $600 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ / 1-14 j (naphtalène) (ATSDR, 2005)**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR.

4.2. VTR intermédiaires

- **ATSDR, 1995 : $600 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ / 15-365 j (acénaphène)**

La VTR a été établie à partir de l'étude de l'EPA (1989) portant sur 4 groupes de souris (20 par sexe et par groupe) exposées à 0, 175, 350 et 700 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'anthracène par gavage pendant 13 semaines. Un LOAEL de 175 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été estimé pour des effets sur le foie auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **ATSDR, 1995 : 400 µg.kg⁻¹.j⁻¹ / 15-365 j (fluoranthène)**

La VTR a été établie à partir de l'étude de l'EPA (1988) portant sur 4 groupes de souris (20 par sexe et par groupe) exposées à 0, 125, 250 et 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluoranthène par gavage pendant 13 semaines. Un LOAEL de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été estimé pour des effets sur le foie auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **ATSDR, 1995 : 400 µg.kg⁻¹.j⁻¹ / 15-365 j (fluorène)**

La VTR a été établie à partir de l'étude de l'EPA (1989) portant sur 4 groupes de souris (20 par sexe et par groupe) exposées à 0, 125, 250 et 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fluorène par gavage pendant 13 semaines. Un LOAEL de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été estimé pour des effets sur le foie auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **ATSDR, 1995 : 10 000 µg.kg⁻¹.j⁻¹ / 15-365 j (anthracène)**

La VTR a été établie à partir de l'étude de l'EPA (1989) portant sur 4 groupes de souris (20 par sexe et par groupe) exposées à 0, 250, 500 et 1000 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'anthracène par gavage pendant 13 semaines. Un NOAEL de 1000 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été estimé pour une absence d'effets sur le foie auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **ATSDR, 2005 : 600 µg.kg⁻¹.j⁻¹ / 15-365 j (naphtalène)**

Cette valeur a été déterminée à partir d'une étude ayant porté sur le gavage de rats à des doses de 50, 150 ou 450 mg / kg / jour de naphtalène entre le 6^{ème} et le 15^{ème} jour de gestation. Cette étude a été choisie pour la détermination de la MRL aiguë par voie orale (NTP, 1991), laquelle a ensuite été adoptée par l'ATSDR comme représentative d'une MRL intermédiaire pour l'ingestion de naphtalène. Les effets observés à la dose la plus faible ont été **une respiration lente et une léthargie**. En raison de la nature transitoire de ces observations et l'absence de tout autre effet, l'exposition à 50 mg / kg / jour a été assimilée à une LOAEL. À 150 et 450 mg / kg / jour, les signes cliniques de toxicité ont été plus persistants et ont été accompagnées d'une diminution sévère du gain de poids au cours de la période d'exposition (31 et 53%, respectivement, comparativement aux témoins). Aucun effet lié à l'exposition du fœtus n'a été trouvé dans l'un des groupes de rats exposés par rapport aux témoins.

La MRL a été calculée à partir du LOAEL minimal de 50 mg / kg / jour en utilisant un facteur d'incertitude de 90 (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation inter-espèce, et 3 pour la variabilité humaine). L'application de ce coefficient d'incertitude conduit à la détermination d'un MRL de 600 µg.kg⁻¹.j⁻¹.

▪ **Expertise Ineris (2010) : 600 µg.kg⁻¹.j⁻¹ / 14-365 j (naphtalène) (ATSDR, 2005)**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'ATSDR. Il faut cependant noter que cette valeur est basée sur une étude aiguë et sur une population sensible et que le facteur d'incertitude appliqué ne prend pas en compte la courte durée d'exposition.

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérogènes

▪ **EPA, 1994 : 60 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (acénaphène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de l'EPA (1989) portant sur 40 souris des 2 sexes exposées à des doses d'acénaphène de 0, 175, 350, 700 mg.kg⁻¹, pendant 13 semaines. Pour une concentration de 350 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (LOAEL), il a été observé une **hépatotoxicité** (changement du poids du foie et hypertrophie cellulaire). Le NOAEL est de 175 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Il est appliqué au NOAEL un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour le manque de données sur une autre espèce et le manque de données sur les effets sur le développement et la reproduction).

Il est à noter qu'à partir de la même étude l'ATSDR (1995) a dérivé une VTR de 600 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition intermédiaire.

- **EPA, 1993 : 300 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (anthracène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de l'EPA (1989) portant sur 20 souris des 2 sexes exposées à des doses d'anthracène de 0, 250, 500, 1000 mg.kg^{-1} , pendant 13 semaines. Il n'a pas été établi de LOAEL (**pas d'effet observé**), le NOAEL est la dose la plus élevée testée, soit 1000 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Il est appliqué au NOAEL un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité humaine et 30 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique et pour le manque de données sur une autre espèce et le manque de données sur les effets sur le développement et la reproduction).

- **RIVM, 2001 : 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (anthracène)**

Le RIVM se base sur des informations recueillies auprès de l'organisation CONCAWE (CONservation of Clean Air and Water in Europe), la TPHCWG (US Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group) et l'ATSDR (US Agency for toxic substances and disease Registry). La synthèse de la littérature du RIVM conclut que des TDI peuvent être proposées à partir du nombre d'atomes de carbone contenus dans la molécule de HAP : pour une molécule contenant entre 9 et 16 atomes de carbone, la TDI proposée est de 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les molécules contenant entre 16 et 35 atomes de carbone. L'effet associé à la TDI n'est pas précisé dans le document du RIVM.

- **RIVM, 2001 : 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (benzo(ghi)pérylène)**

Le RIVM se base sur des informations recueillies auprès de l'organisation CONCAWE (CONservation of Clean Air and Water in Europe), la TPHCWG (US Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group) et l'ATSDR (US Agency for toxic substances and disease Registry). La synthèse de la littérature du RIVM conclut que des TDI peuvent être proposées à partir du nombre d'atomes de carbone contenus dans la molécule de HAP : pour une molécule contenant entre 9 et 16 atomes de carbone, la TDI proposée est de 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les molécules contenant entre 16 et 35 atomes de carbone. L'effet associé à la TDI n'est pas précisé dans le document du RIVM.

- **EPA, 1993 : 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (fluoranthène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de l'EPA (1988) portant sur 40 souris des 2 sexes exposées à des doses de fluoranthène de 0, 125, 250, 500 mg.kg^{-1} , pendant 13 semaines. Pour une concentration de 250 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (LOAEL), il a été observé une **néphropathie**, une augmentation du **poids du foie**, une altération **hématologique** et des effets cliniques. Le NOAEL est de 125 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Il est appliqué au NOAEL un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité humaine et 30 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique et pour le manque de données sur une autre espèce et le manque de données sur les effets sur le développement et la reproduction).

- **EPA, 1990 : 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (fluorène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de l'EPA (1989) portant sur 50 souris des 2 sexes exposées à des doses de fluorène de 0, 125, 250, 500 mg.kg^{-1} , pendant 13 semaines. Pour une concentration de 250 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (LOAEL), il a été observé des **effets hématologiques** (diminution du nombre de globules rouges, du volume de cellules et de la concentration en hémoglobine). Le NOAEL est de 125 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Il est appliqué au NOAEL un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour le manque de données sur une autre espèce et le manque de données sur les effets sur le développement et la reproduction).

- **RIVM, 2001 : 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (fluorène)**

Le RIVM se base sur des informations recueillies auprès de l'organisation CONCAWE (CONservation of Clean Air and Water in Europe), la TPHCWG (US Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group) et l'ATSDR (US Agency for toxic substances and disease Registry). La synthèse de la littérature du RIVM conclut que des TDI peuvent être proposées à partir du nombre d'atomes de carbone contenus dans la molécule de HAP : pour une molécule contenant entre 9 et 16 atomes de carbone, la TDI proposée est de 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les molécules contenant entre 16 et 35 atomes de carbone. L'effet associé à la TDI n'est pas précisé dans le document du RIVM.

- **RIVM, 2001 : 40 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (phénanthrène)**

Le RIVM se base sur des informations recueillies auprès de l'organisation CONCAWE (CONSERVATION OF CLEAN AIR AND WATER IN EUROPE), la TPHCWG (US TOTAL PETROLEUM HYDROCARBON CRITERIA WORKING GROUP) et l'ATSDR (US AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY). La synthèse de la littérature du RIVM conclut que des TDI peuvent être proposées à partir du nombre d'atomes de carbone contenus dans la molécule de HAP : pour une molécule contenant entre 9 et 16 atomes de carbone, la TDI proposée est de 40 µg.kg⁻¹.j⁻¹ et 30 µg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les molécules contenant entre 16 et 35 atomes de carbone. L'effet associé à la TDI n'est pas précisé dans le document du RIVM.

- **EPA, 1993 : 30 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (pyrène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de l'EPA (1989) portant sur 40 souris des 2 sexes exposées à des doses de pyrène de 0, 75, 125, 250 mg.kg⁻¹, pendant 13 semaines. Pour une concentration de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (LOAEL), il a été observé des **effets rénaux** (pathologies tubulaires, baisse du poids des reins). Le NOAEL est de 75 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Il est appliqué au NOAEL un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour le manque de données sur une autre espèce et le manque de données sur les effets sur le développement et la reproduction).

- **EPA, 1998 : 20 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (naphtalène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude du Battelle's Columbus Laboratories (1980) portant sur 20 rats des 2 sexes exposés à des doses de naphtalène de 0, 25, 50, 100, 200, 400 mg.kg⁻¹, 5 jours par semaine pendant 13 semaines. Pour une concentration de 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (LOAEL), il a été observé une **baisse du poids** des rats mâles de plus de 10 % par rapport au groupe témoin. Le NOAEL est de 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

La dose humaine équivalente est ajustée comme suit :

$$\text{NOAEL ajusté} = \text{NOAEL} \times (5/7) = 71 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$$

Il est appliqué au NOAEL ajusté un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour l'extrapolation d'une durée d'exposition subchronique à chronique, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour l'insuffisance de données sur l'exposition chronique et sur la toxicité sur la reproduction de la seconde génération).

- **RIVM, 2001 : 40 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (naphtalène)**

Le RIVM se base sur des informations recueillies auprès de l'organisation CONCAWE (CONSERVATION OF CLEAN AIR AND WATER IN EUROPE), la TPHCWG (US TOTAL PETROLEUM HYDROCARBON CRITERIA WORKING GROUP) et l'ATSDR (US AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY). La synthèse de la littérature du RIVM conclut que des TDI peuvent être proposées à partir du nombre d'atomes de carbone contenus dans la molécule de HAP : pour une molécule contenant entre 9 et 16 atomes de carbone, la TDI proposée est de 40 µg.kg⁻¹.j⁻¹ et 30 µg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les molécules contenant entre 16 et 35 atomes de carbone. L'effet associé à la TDI n'est pas précisé dans le document du RIVM.

- **Expertise Ineris (2010) : 20 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (naphtalène) (EPA, 1998)**

Deux organismes proposent des valeurs, l'US-EPA et le RIVM. Celle de l'US-EPA est basée sur une étude de bonne qualité mais pour une durée d'exposition subchronique. De plus, un manque de données a contraint l'US-EPA à prendre un facteur d'incertitude total de 3000. Celle développée par le RIVM repose sur une démarche générique pour les hydrocarbures aromatiques comportant de 10 à 16 carbones et qui sont considérés comme cancérigènes ; cette démarche n'est donc pas spécifique au naphtalène. Les valeurs déterminées par les deux organismes s'avèrent très proches. En l'absence de données complémentaires, l'Ineris propose de retenir la valeur de l'US-EPA qui est plus spécifique. Ce choix est conforté par la valeur du RIVM. Enfin, cette valeur est la plus pénalisante.

- **EPA, 2003 : 4 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (2-méthylnaphtalène)**

Cette RfD est basée sur une étude de Murata (Murata et al. 1997) portant sur des souris B6C3F1 qui ont été exposées à des doses comprises entre 0 et 113,8 mg/kg/jour pour les mâles et de 0 à 107,6 mg/kg/jour pour les femelles. La survie et la consommation de nourriture n'ont pas été affectées par l'exposition. Les poids corporels moyens finaux ont diminué de 7,5 et 4,5 % chez les mâles et les femelles à dose élevée. Ces modifications ne sont pas considérées comme biologiquement significatives. Les tissus examinés étaient cerveau, le cœur, le rein, le foie, le poumon, le pancréas, les glandes salivaires, la rate, les testicules, les glandes surrénales, les os, les yeux, les glandes de Harder, les glandes mammaires, de l'ovaire, la vésicule séminale, le muscle squelettique (principaux muscles constituant l'ensemble des muscles striés), la peau, le petit

et grand intestin, la moelle épinière, l'estomac, la trachée, l'utérus et le vagin. Finalement, seule l'incidence des adénomes du poumon chez les groupes de souris mâles exposées à 54.3 mg/kg/jour était significativement différente de l'incidence chez le groupe témoin.

Les résultats obtenus pour l'isomère du méthylnaphtalène, le 1-méthylnaphtalène, permet par analogie d'attribuer comme effet critique une protéinose alvéolaire pulmonaire au RfD du 2-méthylnaphtalène. Une BMD₀₅ de 4,5 mg/kg/jour a été choisie comme point de départ pour dériver le MRL, et plus précisément sa limite inférieure à 95% estimée à 3,5 mg/kg/jour (BMDL₀₅). Le point de départ a été divisé par un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité humaine et 10 pour les lacunes observées dans les données disponibles associées à cette étude) pour estimer le RfD à 0,004 mg/kg/jour.

▪ **ATSDR, 2005 : 70 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (1-méthylnaphtalène)**

La MRL pour le 1- méthylnaphtalène a été dérivée d'une étude de 81 semaines sur des souris (50 mâles et 50 souris femelles) et des doses d'exposition comprises entre 0, 71,6 (mâles), 75,1 (femelles) ,140.2 (mâles) ou 143.7 (femelles) mg/kg/jour (Murata et al., 1993). Les quantités d'aliments consommées, les signes cliniques et le poids corporel ont été déterminées tout au long de l'étude. A la fin des 81 semaines, des échantillons de sang ont été prélevés et les animaux ont été sacrifiés. Le poids des organes a été déterminé et un examen histologique (exploration de la structure des organismes, des rapports constitutifs et fonctionnels entre leurs éléments fonctionnels, ainsi que du renouvellement des tissus) a été effectué sur les tissus, les tumeurs ont été identifiées et caractérisées. Les paramètres hématologiques et biochimiques ont été évalués à partir des échantillons de sang.

Dans les 2 groupes de souris exposées, une incidence accrue de protéinose alvéolaire pulmonaire (accumulation d'une substance lipoprotéïnacée dans les espaces aériens distaux) a été observée. Chez les mâles, une augmentation significative des adénomes pulmonaires a été observée. Un LOAEL de 71,6 mg/kg/jour pour une protéinose alvéolaire pulmonaire chez la souris femelle a été utilisé pour le calcul de la MRL. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué au LOAEL pour l'estimation du MRL (10 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour l'extrapolation des animaux aux humains et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **ATSDR, 2005 : 40 µg.kg⁻¹.j⁻¹ (2-méthylnaphtalène)**

Cette MRL est basée sur la même étude que celle utilisée pour l'établissement de la RfD par l'EPA, à savoir l'étude de Murata (Murata et al. 1997). La seule différence réside dans l'attribution d'un facteur d'incertitude de 100 par l'ATSDR contre 1000 par l'EPA. L'ATSDR considère uniquement l'incertitude associée à l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité pour l'espèce humaine. Ce facteur d'incertitude conduit à l'obtention d'un MRL à 0,04 mg/kg/jour.

4.3.2. Effets cancérigènes

I- L'approche par utilisation des facteurs d'équivalence toxique (FET) : La VTR (ERU) de chaque composé est établie en référence à la VTR d'un HAP de référence, le BaP selon l'hypothèse que l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour tous les HAP. Pratiquement, la VTR sans seuil d'un HAP est calculée en affectant à la VTR du benzo[a]pyrène (BaP) un facteur d'équivalence toxique (FET), propre à chaque HAP. Cette approche permet de tenir compte de l'ensemble des HAP présents dans un mélange. Les FET sont ceux proposés par l'Ineris à partir des FET de Nisbert et LaGoy (1992). Sur la base de cette méthode des FET, le RIVM et l'OEHA propose des VTR pour des effets sans seuil pour certains HAP. Ces VTR établies à partir des FET ne seront pas présentées dans ce document qui ne porte que sur les VTR issues d'études spécifiques à un HAP.

Substances	FET	Voie orale ERU (BaP) = 7,3 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	Voie orale ERU(BaP) = 0,2 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹
		ERU orale Choix circulaire	ERU orale Choix raisonné
Acénaphène	0,001	0,0073	0,0002
Acénaphylène	0,001	0,0073	0,0002
Anthracène	0,01	0,073	0,002
Benzo[a]anthracène	0,1	0,73	0,02

Benzo[a]pyrène	1	7,3	0,2
Benzo[b]fluoranthène	0,1	0,73	0,02
Benzo[g,h,i]pérylène	0,01	0,073	0,002
Benzo[k]fluoranthène	0,1	0,73	0,02
Chrysène	0,01	0,073	0,002
Coronène	0,001	0,0073	0,0002
Cyclopenta[c,d]pyrène	0,1	0,73	0,02
Dibenzo[a,c]anthracène	0,1	0,73	0,02
Dibenzo[a,h]anthracène	1	7,3	0,2
Fluoranthène	0,001	0,0073	0,0002
Fluorène	0,001	0,0073	0,0002
Indeno[1,2,3-cd]pyrène	0,1	0,73	0,02
Naphtalène	0,001	0,0073	0,0002
Phénanthrène	0,001	0,0073	0,0002
Pyrène	0,001	0,0073	0,0002

L'ERU du (BaP) retenu pour le calcul de l'ERU oral des autres HAP est :

- pour le choix circulaire, celui de l'EPA (1994)
- pour le choix raisonné, celui du RIVM (2001)

2- Les VTR retrouvées dans la littérature et spécifiques à un HAP sont présentées ci-dessous.

▪ **EPA, 1994 : 7,3 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ (benzo[a]pyrène)**

Cette valeur a été établie à partir de la moyenne géométrique de 4 VTR (de 4,5 à 11,7 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹) obtenues par différentes modélisations.

La première étude, de Neal et Rigdon (1967), porte sur 9 à 73 souris (sexes non précisés) exposées à des doses de benzo[a]pyrène de 0, 10, 103, 206, 309, 412, 463, 515, 772, 1030 et 2060 mg.kg⁻¹, pendant 1 à 197 jours. A partir de 206 mg.kg⁻¹, il a été observé des cancers de l'estomac antérieur.

La deuxième étude, de Rabstein *et al.* (1973), permet de préciser l'incidence des cancers pour chacun des 2 sexes.

La troisième étude, de Brune *et al.* (1981), porte sur 32 rats mâles et femelles exposés à des doses de benzo[a]pyrène de 6 ou 39 mg.kg⁻¹, tous les 9 jours ou 5 fois par semaine. Il a été observé une augmentation de l'incidence des cancers de l'estomac, de l'œsophage et du larynx.

La quatrième étude, de l'EPA (1991), permet de prendre en compte l'exposition partielle de la vie entière. Cette VTR correspond aux recommandations de la circulaire du 30 mai 2006 mais ne correspond pas à la VTR recommandée par l'Ineris. L'Ineris critique l'utilisation d'une moyenne géométrique à partir de résultats disparates calculés en utilisant des modèles mathématiques différents.

▪ **RIVM, 2001 : 0,2 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ (benzo[a]pyrène)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de Kroese *et al.* (1999) portant sur des rats exposés à des doses de benzo[a]pyrène de 3, 10, 30 mg.kg⁻¹.j⁻¹, 5 jours par semaine, pendant 2 ans. Il a été observé un développement de cancers dose-dépendant essentiellement dans le foie et l'estomac, mais également des sarcomes des tissus mous dans l'œsophage, sur la peau et les glandes mammaires et des tumeurs du canal auditif, de la peau, de la cavité orale, du petit intestin et des reins. Les auteurs ont utilisé une approche linéaire sans seuil pour établir un excès de risque de cancer de 1/1 000 000 pour une exposition à 5 ng.kg⁻¹.j⁻¹. Cette VTR est recommandée par l'Ineris (2003).

▪ **OEHHA, 2009 : 1,2 10⁻¹ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ (benzo[a]pyrène)**

Cette valeur est issue des données d'une étude de cancérogenèse réalisée chez la souris, exposée au benzo[a]pyrène via l'alimentation durant 4 à 6 mois, à des doses de 50 à 250 mg/kg de nourriture (Neal and Rigdon, 1967). Les animaux ont développé des tumeurs gastriques (papillomes et carcinomes).

- **Expertise Ineris, 2004 : 2.10^{-4} ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$)⁻¹ (RIVM, 2001) (benzo[a]pyrène)**

La valeur de l'US EPA n'a pas été retenue car elle correspond à une moyenne géométrique de 4 ERUo obtenus à partir de 3 études différentes avec l'utilisation de 4 modèles mathématiques différents. La VTR proposée par l'OEHHA n'a pas été retenue car elle a été élaborée à partir d'une étude relativement ancienne (Neal et Rigdon, 1967) et de qualité moindre que celle prise en compte pour l'élaboration la VTR proposée par le RIVM. De plus, cette étude n'a pas été réalisée sur 2 ans comme l'indique les lignes directrices de l'OCDE pour étudier les effets cancérogènes. Le RIVM se base sur une étude de cancérogenèse sur 2 ans (Kroese et al., 2001). Cette VTR a également été retenue par l'Afssa dans un avis du 29 juillet 2003 (Doornaert et Pichard, 2003).

- **OEHHA, 2009 : $1,2.10^{-1}$ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$)⁻¹ (naphtalène)**

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

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

- **Expertise Ineris, 2010 : $1,2.10^{-4}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$)⁻¹ (RIVM, 2001) (naphtalène)**

Cette valeur est basée sur la seule VTR disponible, celle de l'OEHHA.

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

HAP
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
Respiratoire	Chronique – Effets non cancérogènes naphtalène	37 µg.m ⁻³	-	A	lésions de l'épithélium respiratoire et olfactif	LOAEC = 52 mg.m ⁻³	250	Anses, 2013 (NTP, 2000)
	Chronique – Effets cancérogènes							
	Benzo[a]pyrène	1,1 10 ⁻³ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Tumeurs du tractus respiratoire	-	-	Expertise Ineris, 2004 (OEHHA,
	Dibenzo[a,h]anthracène	1,2 10 ⁻³ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Carcinomes alvéolaires	-	-	OEHHA, 2009 (Snell et Stewart, 1962)
	Naphtalène	5.6 10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	neuroblastomes de l'épithélium olfactif	-	-	Anses, 2013 (NTP, 2000)

HAP
Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur (mg/kg/j)	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)	
Aiguë									
		Naphtalène	600 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14j	A	Toxicité chez la mère en gestation	LOAEL = 50	90	Expertise Ineris, 2010 ATSDR, 2005 (NTP, 1991)
Intermédiaire									
		Naphtalène	600 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Respiration lente et léthargie	LOAEL = 50	90	Expertise Ineris, 2010 ATSDR, 2005 (NTP, 1991)
		Acénaphène	600 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 175	300	ATSDR, 1995 (EPA, 1989)
		Fluoranthène	400 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 125	300	ATSDR, 1995 (EPA, 1988)
		Fluorène	400 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 125	300	ATSDR, 1995 (EPA, 1989)
		Anthracène	10 00 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 1000	100	ATSDR, 1995 (EPA, 1989)
Chronique – Effets non cancérogènes									
		Acénaphène	60 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques	NOAEL = 175	3000	EPA, 1994 (EPA, 1989)
		Anthracène	300 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques	NOAEL = 1000	3000	EPA, 1993 (EPA, 1989)
		Benzo(ghi)pérylène	30 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	nd	nd	nd	nd	RIVM, 2001
Digestive		Fluoranthène	40 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques Effets rénaux	NOAEL = 125	3000	EPA, 1993 (EPA, 1988)
		Fluorène	40 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hématologiques	NOAEL = 125	3000	EPA, 1990 (EPA, 1989)
		Pyrène	30 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hématologiques	NOAEL = 75	3000	EPA, 1993 (EPA, 1989)
		Phénanthrène	40 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	nd	nd	nd	nd	RIVM, 2001
		Naphtalène	20 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Baisse du poids	NOAEL = 100	3000	Expertise Ineris, 2010 EPA, 1998 (Battelle's colombus Laboratories, 1980)
		1-méthylnaphtalène	70 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Protéinose alvéolaire pulmonaire	LOAEL = 71,6	100	ATSDR, 2005 (Murata et al., 1993)
		2-méthylnaphtalène	40 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Protéinose alvéolaire pulmonaire	BMDL05 = 3,5	100	ATSDR, 2005 (Murata et al. 1997)
Chronique – Effets cancérogènes									
		Benzo[a]pyrène	2.10 ⁻⁴ (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	A	Cancers de l'estomac	-	-	Expertise Ineris, 2004 (RIVM, 2001)
		Naphtalène	1,2 10 ⁻⁴ (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	A	Adénomes et neuroblastomes de l'épithélium nasal	-	-	Expertise Ineris, 2010 (OEHHA, 2005)

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

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

5.2.2. VTR 8h respiratoire

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

5.2.3. VTR intermédiaires respiratoire

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

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

▪ Effets non cancérigènes : $37 \mu\text{g.m}^{-3}$ (ANSES, 2013) - Naphtalène

La VTR de l'Anses est retenue en priorité, car ayant fait l'objet d'une expertise de la part d'un organisme de référence en France.

▪ Effets cancérigènes : $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ Expertise Ineris, 2004 (OEHHA, 2003/2009) – Benzo[a]pyrène

La VTR de Santé Canada ne peut pas être retenue car c'est une concentration et non un excès de risque unitaire et la VTR de l'OMS a été établi pour un mélange de cockerie. Le benzo[a]pyrène est alors considéré comme un indicateur d'un mélange de HAP issus d'une cockerie.

▪ Effets cancérigènes (système respiratoire) : $1,2 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (OEHHA, 2009) – Dibenz[a,h]anthracène

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

▪ Effets cancérigènes (système respiratoire) : $5,6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ (ANSES, 2013) – Naphtalène

La VTR de l'Anses est retenue en priorité, car ayant fait l'objet d'une expertise de la part d'un organisme de référence en France.

5.2.5. VTR aiguës digestive

▪ VTR = $600 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / $1-14\text{j}$ Expertise Ineris, 2010 (ATSDR, 2005) - Naphtalène

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

- **VTR = 600 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 15-365j (ATSDR, 1995) - Acénaphène**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

- **VTR = 400 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 15-365j (ATSDR, 1995) - Fluoranthène**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

- **VTR = 400 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 15-365j (ATSDR, 1995) - Fluorène**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

- **VTR = 10 000 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 15-365j (ATSDR, 1995) - Anthracène**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

- **VTR = 600 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ / 15-365j Expertise Ineris 2010 (ATSDR, 2005) - Naphtalène**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérigènes : 60 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1994) - Acénaphène**

L'EPA est le seul organisme à proposer une VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

- **Effets non cancérigènes : 300 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1993) - Anthracène**

L'EPA et le RIVM proposent une VTR pour l'anthracène, cette voie et cette durée d'exposition. La VTR du RIVM n'est pas retenue car expliquée moins clairement que celle de l'EPA (absence d'information sur l'effet critique associé à la TDI)

- **Effets non cancérigènes : 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1994) - Fluoranthène**

L'EPA est le seul organisme à proposer une VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

- **Effets non cancérigènes : 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1990) - Fluorène**

L'EPA et le RIVM proposent une VTR pour le fluorène, cette voie et cette durée d'exposition. Les 2 VTR sont identiques, par conséquent, aucun choix n'est nécessaire à effectuer.

- **Effets non cancérigènes : 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (RIVM, 2001) – Phénanthrène**

Le RIVM est le seul organisme à proposer une VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

- **Effets non cancérigènes : 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EPA, 1993) – Pyrène**

L'EPA est le seul organisme à proposer une VTR pour cette voie et cette durée d'exposition.

- **Effets non cancérigènes : 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ Expertise Ineris 2010 (EPA, 1998) - Naphtalène**

L'EPA et le RIVM proposent une VTR pour le naphtalène, cette voie et cette durée d'exposition. La VTR du RIVM n'est pas retenue car expliquée moins clairement que celle de l'EPA (absence d'information sur l'effet critique associé à la TDI)

- **Effets cancérigènes : 2.10^{-4} ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$)⁻¹ Expertise Ineris, 2004 (RIVM, 2001) – Benzo[a]pyrène**

Avis des organismes publics français : L'Ineris a réalisé un choix approfondi de VTR sans seuil pour le benzo[a]pyrène en 2003 (mis à jour en 2006) en faveur de la VTR du RIVM. La VTR de l'EPA est écartée car c'est une moyenne géométrique de 4 ERU de 3 études différentes avec 4 modèles mathématiques différents. La VTR de l'OEHHA est écartée car élaborée à partir d'une étude ancienne (1967), de qualité moindre que celle du RIVM et sur une durée de moins de 2 ans (contrairement aux lignes directrices de l'OCDE sur l'étude des

effets cancérigènes). Le RIVM se base sur une étude récente (2001) de cancérogenèse sur 2 ans. Cette VTR est également retenue par l'Afssa dans un avis du 29/07/03.

Choix : Les arguments de l'Ineris sont suivis pour retenir la VTR du RIVM (étude la plus récente (1999) et modèle simple d'extrapolation) car ils ont réalisés une expertise approfondie.

- **Effets cancérigènes : $1,2 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ Expertise Ineris, 2010 (OEHHA, 2005) – Naphthalène**

Les arguments de l'Ineris sont suivis pour retenir la VTR de l'OEHHA.

HAP Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence								
Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérigènes naphtalène	37 µg.m ⁻³	-	A	lésions de l'épithélium respiratoire et olfactif	LOAEC = 52 mg.m ⁻³	250	Anses, 2013 (NTP, 2000)
Respiratoire	Chronique – Effets cancérigènes							
	Benzo[a]pyrène	1,1 10 ⁻³ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Tumeurs du tractus respiratoire	-	-	Expertise Ineris, 2004 (OEHHA,
	Dibenzo[a,h]anthracène	1,2 10 ⁻³ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	Carcinomes alvéolaires	-	-	OEHHA, 2009 (Snell et Stewart, 1962)
	Naphtalène	5.6 10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	A	neuroblastomes de l'épithélium olfactif	-	-	Anses, 2013 (NTP, 2000)

HAP
Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur (mg/kg/j)	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Aiguë								
	Naphtalène	600 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1-14j	A	Toxicité chez la mère en gestation	LOAEL = 50	90	Expertise Ineris 2010 ATSDR, 2005 (NTP, 1991)
Intermédiaire								
	Naphtalène	600 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Respiration lente et léthargie	LOAEL = 50	90	Expertise Ineris 2010 ATSDR, 2005 (NTP, 1991)
	Acénaphthène	600 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 175	300	ATSDR, 1995 (EPA, 1989)
	Fluoranthène	400 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 125	300	ATSDR, 1995 (EPA, 1988)
	Fluorène	400 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 125	300	ATSDR, 1995 (EPA, 1989)
	Anthracène	10 00 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	15-365j	A	Effets hépatiques	LOAEL = 1000	100	ATSDR, 1995 (EPA, 1989)
Chronique – Effets non cancérogènes								
	Acénaphthène	60 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques	NOAEL = 175	3000	EPA, 1994 (EPA, 1989)
	Anthracène	300 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques	NOAEL = 1000	3000	EPA, 1993 (EPA, 1989)
	Benzo(ghi)pérylène	30 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	nd	nd	nd	nd	RIVM, 2001
Digestive	Fluoranthène	40 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hépatiques Effets rénaux	NOAEL = 125	3000	EPA, 1993 (EPA, 1988)
	Fluorène	40 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hématologiques	NOAEL = 125	3000	EPA, 1990 (EPA, 1989)
	Pyrène	30 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Effets hématologiques	NOAEL = 75	3000	EPA, 1993 (EPA, 1989)
	Phénanthrène	40 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	nd	nd	nd	nd	RIVM, 2001
	Naphtalène	20 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Baisse du poids	NOAEL = 100	3000	Expertise Ineris 2010 EPA, 1998 (Battelle's colombus Laboratories, 1980)
	1-méthylnaphtalène	70 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Protéinose alvéolaire pulmonaire	LOAEL = 71,6	100	ATSDR, 2005 (Murata et al., 1993)
	2-méthylnaphtalène	40 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	A	Protéinose alvéolaire pulmonaire	BMDL05 = 3,5	100	ATSDR, 2005 (Murata et al. 1997)
Chronique – Effets cancérogènes								
	Benzo[a]pyrène	2.10 ⁻⁴ (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	A	Cancers de l'estomac	-	-	Expertise Ineris, 2004 (RIVM, 2001)
	Naphtalène	1,2.10 ⁻⁴ (µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	-	A	Adénomes et neuroblastomes de l'épithélium nasal	-	-	Expertise Ineris, 2010 (OEHHA, 2005)

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Naphtalène : 50 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Ensemble des hydrocarbures en C6-C12 (vapeurs) : 1000 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Hydrocarbures benzéniques en C9-C12 (vapeurs) : 150 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

ANSES, 2013, Valeur toxicologique de référence par inhalation pour le naphthalene - Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective, 86 p.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1995, Toxicological Profile for polycyclic aromatic hydrocarbons, 487 p, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp69.pdf> (consulté en juillet 2011)

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2005, Toxicological Profile for naphtalene, 347 p, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp67.pdf> (consulté en juillet 2011)

EPA (Environmental Protection Agency), Benzo [a]pyrene (BaP) <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0136.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Naphtalène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0436.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Acénaphène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0442.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), 1998, Anthracène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0434.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Benzo[a]pyrène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0136.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Fluoranthène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0444.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Fluorène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0435.htm> (consulté en juillet 2011).

EPA (Environmental Protection Agency), Pyrène, <http://www.epa.gov/iris/subst/0445.htm> (consulté en juillet 2011).

Santé Canada, 1994, Hydrocarbures aromatiques polycycliques, Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 76 p.

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

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2003 mis à jour 2006, Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), Evaluation de la relation dose-réponse pour les effets cancérogènes : Approche substance par substance et approche par mélanges, 64 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2003, Programme pilote national de surveillance des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air, Ineris –DRC/AIRE-03-45568 (I)-Ele-n°876v2, 36 p.

Ineris (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques), 2011, fiche toxicologique du naphtalène –DRC-10-109974-0032A, mars 2011, 79p.

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), Polycyclic aromatic hydrocarbons, selected non heterocyclic, Environmental Health Criteria 202, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm> (consulté le 07/01/09).

JOCE, 1998, Commission directive 98/73/EC, 24st ATP, Council Directive 67/548/EEC

JOCE, 2000, Commission directive 2000/32/EC, 26st ATP, Council Directive 67/548/EEC

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

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

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Air toxics hot spots risk assessment guideline. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf (consulté en juillet 2011)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=413 (consulté en juillet 2011)

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

Nickel (N° CAS 7440-02-0) et ses composés

I. Généralités

I.1. Identification

Le nickel est un métal blanc-bleuâtre, malléable, retrouvé sous la dénomination de « métaux lourds ». Les principaux composés du nickel sont le nickel tetracarbonyle, qui est un liquide, l'acétate de nickel ($\text{Ni}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$), le chlorure de nickel (NiCl_2), nitrate de nickel ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$), oxyde de nickel (NiO), sulfate de nickel (NiSO_4) et sous-sulfure de nickel (Ni_3S_2) qui sont des solides.

I.2. Utilisation

Le nickel est utilisé dans la production d'aciers inoxydables et de métaux spéciaux en améliorant la résistance à la corrosion et à la chaleur. Il est également utilisé dans la production d'alliages non ferreux (avec le cuivre, le chrome, l'aluminium...) pour la fabrication de pièces de monnaies, d'ustensiles de ménages et de cuisine (Ineris, 2006 ; INRS, 1992).

I.3. Sources d'exposition

Le nickel a une origine à la fois anthropique et naturelle (OMS, 2000). Les principales sources anthropiques sont la combustion de charbon ou de fuel, l'incinération des déchets, l'épandage des boues d'épuration, l'extraction et la production de nickel, la fabrication de l'acier, le nickelage et les fonderies de plomb.

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'air, le nickel est présent sous forme d'aérosol particulaire (OMS, 1991). Les particules anthropiques sont en général de diamètre inférieur ($0,1-2 \mu\text{m}$) aux particules naturelles ($2-10 \mu\text{m}$) (Santé Canada, 1994).

Dans l'eau, le nickel est relativement mobile. Il est transporté sous forme de particule ou sous forme dissoute. Le pH, le potentiel d'oxydoréduction, la force ionique, le type et la concentration des ligands organiques et inorganiques et la présence de surfaces solides pour l'adsorption sont autant de paramètres qui peuvent influencer sur le transport, le devenir et la biodisponibilité du nickel en eau douce et en eau de mer (Santé Canada, 1994).

Dans les sols, selon le type de sol et sa spéciation, le nickel peut présenter une forte mobilité parvenir jusqu'aux eaux souterraines, rivières ou lacs.

Dans les végétaux, ce sont principalement les racines qui fixent le nickel à partir de celui présent dans le sol. La bioamplification dans la chaîne alimentaire serait limitée aux organismes aquatiques. Les animaux régulent la teneur en nickel dans leurs tissus (Santé Canada, 1994).

Dans les aliments, une enquête au Canada a montré que des concentrations de nickel étaient retrouvées dans de nombreux aliments : produits laitiers, viande et volaille, poisson, fruits, céréales... (Santé Canada, 1994).

Concentrations environnementales en nickel			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	10-50 et 9-60 ng.m ⁻³ 13 ng.m ⁻³	villes d'Europe 30 villes américaines entre 1970 et 1974	OMS, 2000
	zone éloignée : 0,1-3 ng.m ⁻³	-	IPCS, 1991
	zone éloignée : 0,01-60 ng.m ⁻³ zone rurale : 0,6-78 ng.m ⁻³ zone urbaine : 1-328 ng.m ⁻³	villes américaines	ATSDR, 2005
	4-8 ng.m ⁻³ (moyenne = 6 ng.m ³)	5 villes françaises (Le Havre, Rouen, Paris, Strasbourg, Colmar)	ADEME, 2000
Eau	< 2 µg.L ⁻¹	-	OMS, 2000 ; IPCS, 1991
	Eau douce : 2-10 µg.L ⁻¹	-	IPCS, 1991
	Lacs et rivières : 0,5-6 µg.L ⁻¹ Eaux souterraines : 0,5-6 µg.L ⁻¹	États-Unis	ATSDR, 2005
Sol	3-1000 mg.kg ⁻¹	Sols agricoles américains	OMS, 2000
	28,4-568 mg.kg ⁻¹	États-Unis	ATSDR, 2005
	< 2 -478 mg.kg ⁻¹ (médiane = 31 mg.kg ⁻¹)	815 échantillons de sols français notoirement non contaminés	D. Baize (INRA), 2000

1.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 1,4 mg.m⁻³ pour le nickel (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

L'absorption respiratoire est plus importante que l'absorption digestive. L'absorption cutanée est également faible mais les effets sont importants (dermite de contact). Les composés solubles sont plus facilement absorbés par le tractus respiratoire. Le sulfate de nickel est plus absorbé dans l'eau de boisson que dans la nourriture. Le nickel absorbé est éliminé par voie urinaire et le nickel ingéré non absorbé est éliminé par les fèces sous forme inchangée (Ineris, 2006 : INRS, 1991).

Dans les produits alimentaires les concentrations sont en général inférieures à 0,5 mg.kg⁻¹ de matière fraîche. Dans une cigarette les concentrations en nickel sont de 50 à 575 ng/cigarette (IPCS, 1992).

2.2. Toxicité aiguë

La dermite de contact est l'effet le plus fréquent survenant par exposition cutanée au nickel.

L'intoxication aiguë par voie orale provoque des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), des céphalées et une asthénie. Ces signes régressent à l'arrêt de l'exposition.

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Le principal organe cible de l'exposition respiratoire est le système respiratoire (bronchite chronique, emphysème, diminution de la capacité vitale). Des cas d'asthme ont été décrits.

Par voie cutanée, il est observé des allergies de contact dont la fréquence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Les effets du nickel par voie orale n'ont été montrés que chez l'animal (effets respiratoires, hématologiques, rénaux, hépatiques...) (Ineris, 2006).

2.3.2. Effets cancérigènes

Les études chez l'Homme (cohortes de travailleurs) ont montré une augmentation des cancers du poumon et du nez (Ineris, 2006).

Classements cancérigène du nickel		
Composé	Classement	Organisme
Nickel métallique et alliage	3	CIRC (1990)
	VI	Santé Canada
	3	Union européenne (JOCE, 2009a) ¹
	2	Union européenne (JOCE, 2009b) ^{2b}
Composés du nickel	I	CIRC (1990)
	I	Santé Canada
Carbonate et sulfate de nickel	I	Union européenne (JOCE, 2008a) ¹
	IA	Union européenne (JOCE, 2008b) ²
	B2	EPA (1991)
Sulfure de nickel,	I	EPA (1991)
	I	Union européenne (JOCE, 2009a) ¹
	IA	Union européenne (JOCE, 2009b) ²
	I	Santé Canada

¹Annexe I modifiée de la directive 67/548/CE

²Annexe VI modifiée du règlement CLP n° 1278/2008

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne a classé le carbonate de nickel et le sulfate de nickel comme mutagène de catégorie 3 (JOCE, 2008a) et comme mutagène pour les cellules germinales de catégorie 2 (JOCE, 2008b) et le sulfure de nickel comme mutagène de catégorie 3 (JOCE, 2009a) et comme mutagène pour les cellules germinales de catégorie 2 (JOCE, 2009b). La 3^{ème} adaptation au progrès technique de la directive 67/548/ECC ou la 1^{ère} adaptation au progrès technique du règlement CLP n° 1278/2008 porte sur de nombreux composés du nickel. Il est nécessaire de s'y référer pour connaître le classement des autres substances.

En général, les études portant sur la détermination de la génotoxicité du nickel ont montré qu'une exposition à ce composé n'induisait pas de mutation génétique dans les cellules non mammifères bien que certaines études en aient mises en évidence. Pour les cellules mammifères, il a été observé une augmentation des mutations sur les gènes (OEHHA, 2011).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne a classé le carbonate de nickel et le sulfate de nickel comme reprotoxique de catégorie 2 (JOCE, 2008a) et comme toxique pour la reproduction de catégorie IB (JOCE, 2008b). La 3^{ème} adaptation au progrès technique de la directive 67/548/ECC ou la 1^{ère} adaptation au progrès technique du règlement CLP n° 1278/2008 porte sur de nombreux composés du nickel. Il est nécessaire de s'y référer pour connaître le classement des autres substances.

Les études sur des travailleurs exposés à des composés du nickel par inhalation suggèrent une augmentation de l'incidence des avortements spontanés chez les femmes exposées et des effets toxiques sur les spermatozoïdes chez les hommes. Aucune étude animale par inhalation n'a été identifiée mais les études par voie orale ont

montré une toxicité sur les spermatozoïdes chez les souris et les rats et une augmentation significative de la mortalité périnatale (OEHHA, 2011).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aigus

- OEHHA, 2012 : 0,2 $\mu\text{gNi}/\text{m}^3$ / 1 h

Cette VTR est basée sur l'étude de Graham *et al* (1978) (et supportée par l'étude d'Adkins *et al* (1985)) qui a exposé des souris femelles (14 à 29 par groupe) à des concentrations de 0, 100, 250, 375 et 490 $\mu\text{gNi}/\text{m}^3$ sous forme de NiCl_2 . Une BMD de 165 $\mu\text{gNi}/\text{m}^3$ a été observé pour **une baisse de la réponse immunitaire**. Une BMDL ajustée sur la durée d'exposition, de 233 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, a été calculée auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 1000.

3.2. VTR 8h

- OEHHA, 2012 : 0,06 $\mu\text{gNi}/\text{m}^3$

Cette VTR est basée sur l'étude du NTP (1994) qui a exposé des rats males et femelles à des concentrations de 0, 0,3, 0,06 et 0,11 $\mu\text{gNi}/\text{m}^3$ sous forme de NiSO_4 , 6h/j, 5j/semaine pendant 16j à 24 mois. Un NOAEL de 30 $\mu\text{gNi}/\text{m}^3$ a été observé pour **des lésions pulmonaires non cancéreuses**. Un NOAEL ajusté sur la durée d'exposition, de 5,7 $\mu\text{gNi}/\text{m}^3$, a été calculée auquel a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 ;

3.3. VTR intermédiaires

- ATSDR, 2005 : 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ / 15 – 365 jours

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des rats males et femelles exposés 6 heures/j, 5jours/semaine pendant 13 semaines à des concentrations de 0,12, 0,25, 0,5, 1 et 0,2 mg/m^3 de sulfate de nickel hexahydraté (NTP, 1996), soit des concentrations en nickel de 0,03, 0,06, 0,11, 0,22 et 0,44 mgNi/m^3 . Il a été établi un NOAEL de 0,06 mgNi/m^3 pour une **inflammation chronique active des poumons**. Il a été ajusté pour une exposition chronique ($\text{NOAEL}_{\text{ADJ}}$) et pour un dépôt pulmonaire humain ($\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$) :

$\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} = 0,06 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 6 \text{ heures}/24 \text{ heures} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,011 \text{ mg}/\text{m}^3$

$\text{NOAEL}_{\text{HEC}} = \text{NOAEL}_{\text{ADJ}} \times \text{RDDR} = 0,011 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 0,474 = 0,0052 \text{ mg}/\text{m}^3$

Avec RDDR = ratio de la dose déposée localement calculé avec un logiciel de l'EPA à partir de la taille des particules (2,11 μm), de la déviation standard (2,7), du poids corporel (70 kg), du volume minute (13 L) et de la surface pulmonaire (54 m^2) chez l'Homme et du poids corporel (0,124 kg), du volume minute (101,3 mL) et de la surface pulmonaire (0,34 m^2) chez le rat femelle.

Il a ensuite été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour la variabilité humaine).

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérogènes

- ATSDR, 2005 : 0,09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des rats males et femelles exposés 6 heures/j, 5jours/semaine pendant 2 ans à des concentrations de 0,12, 0,25 et 0,2 mg/m^3 de sulfate de nickel hexahydraté (NTP, 1996), soit des concentrations en nickel de 0,03, 0,06 et 0,11 mgNi/m^3 . Il a été établi un NOAEL de 0,03 mgNi/m^3 pour une **inflammation chronique active et une fibrose des poumons**. Il a été ajusté pour une exposition chronique ($\text{NOAEL}_{\text{ADJ}}$) et pour un dépôt pulmonaire humain ($\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$) :

$\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} = 0,03 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 6 \text{ heures}/24 \text{ heures} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,0054 \text{ mg}/\text{m}^3$

$\text{NOAEL}_{\text{HEC}} = \text{NOAEL}_{\text{ADJ}} \times \text{RDDR} = 0,0054 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 0,506 = 0,0027 \text{ mg}/\text{m}^3$

Avec RDDR = ratio de la dose déposée localement calculé avec un logiciel de l'EPA à partir de la taille des particules (2,5 μm), de la déviation standard (2,38), du poids corporel (70 kg), du volume minute (13 L) et de la surface pulmonaire (54 m^2) chez l'Homme et du poids corporel (0,229 kg), du volume minute (167,3 mL) et de la surface pulmonaire (0,34 m^2) chez le rat femelle.

Il a ensuite été appliqué un facteur d'incertitude de 30 (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme et 10 pour la variabilité humaine).

▪ **OEHHA, 2012 : 0,014 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (nickel et ses composés excepté l'oxyde de nickel)**

L'OEHHA a fixé un REL (Reference Exposure Level) de 0,014 $\mu\text{gNi}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au nickel et à ses composés excepté l'oxyde de nickel. Cette valeur est issue d'une étude expérimentale réalisée chez des rats exposés (NTP 1994). Une BMD de 0,030 μg de $\text{Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ a été établi pour des effets sur le **système respiratoire (protéinose alvéolaire)**. En ajustant à l'Homme, on obtient une concentration de 1,4 $\mu\text{g Ni}\cdot\text{m}^{-3}$ auquel est appliqué un facteur d'incertitude de 100 (3 pour la variabilité interspécifique et 30 pour la variabilité intraspécifique).

▪ **OEHHA, 2012 : 0,02 $\mu\text{gNiO}\cdot\text{m}^{-3}$ (oxyde de nickel)**

Cette valeur est issue de la même étude expérimentale que précédemment (NTP, 1994). Une BMD05 de 117 $\mu\text{gNiO}\cdot\text{m}^{-3}$ a été établie pour des **inflammations pulmonaires**. Cette BMD a été ajustée à l'Homme (2 $\mu\text{g NiO}\cdot\text{m}^{-3}$), et il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (3 pour la variabilité inter espèce et 30 pour la variabilité intra espèce).

▪ **RIVM, 2001 : 0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (nickel et ses composés)**

Cette valeur a été établie à partir d'un NOAEL de 30 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour des **effets sur le système respiratoire** chez des rats et d'un NOAEL ajusté sur la durée d'exposition de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Un facteur d'incertitude de 100 est appliqué pour tenir compte de l'extrapolation intra- et inter-espèce.

▪ **Santé Canada, 1993 : 0,018 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (nickel métallique et disulfure de trinickel)**

Santé Canada a établi en 1993 une TC (Tolerable Concentration) de $1,8\cdot 10^{-2}$ $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation pour le nickel métallique et pour le sous sulfate de nickel respectivement chez des lapins exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 8 mois, et chez des rats/souris (Johansson *et al.*, 1983) et (Benson *et al.*, 1990 ; Dunnick *et al.*, 1989). Un LOEL chez les lapins et les rats et un NOEL chez les souris de 0,1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ a été observé pour des **effets sur les macrophages alvéolaires et des réactions inflammatoires pulmonaires**. En l'extrapolant à l'Homme, on obtient une concentration de 0,018 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ ($\text{LOEL}\cdot 5\text{j}/7\cdot 6\text{h}/24$). Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué à ce NOEL ajusté (10 pour l'extrapolation de données animales à des données humaines, 10 pour tenir compte des populations sensibles au sein de l'espèce humaine et 10 pour l'utilisation d'un LOEL chez les rats et les lapins au lieu d'un NOEL).

▪ **Santé Canada, 1993 : 0,02 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (oxyde de nickel)**

Santé Canada a établi en 1993 une TC de $2,5\cdot 10^{-5}$ $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation à l'oxyde de nickel chez des rats (Spiegelberg *et al.*, 1984). Un LOEL de 0,02 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ a été appliqué pour **une augmentation des granulocytes et des lymphocytes dans les poumons et une augmentation de la taille et du nombre des macrophages**. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données animales à des données humaines, 10 pour tenir compte des populations sensibles au sein de l'espèce humaine et 10 pour l'utilisation d'un LOEL chez le rat au lieu d'un NOEL).

▪ **Santé Canada, 1993 : $3,5\cdot 10^{-3}$ $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (sulfate de nickel et autres composés solubles du nickel)**

Santé Canada a proposé en 1993 une autre TC de $3,5\cdot 10^{-3}$ $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation au sulfate de nickel et autres composés solubles du nickel chez des rats (Dunnick *et al.*, 1989). Un LOEL de 0,02 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ a été appliqué pour des **effets critiques sur les poumons**. Ce LOEL a été ajusté 0,0035 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ ($\text{LOEL}\cdot 5\text{j}/7\cdot 6\text{h}/24$). Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données animales à des données humaines, 10 pour tenir compte des populations sensibles au sein de l'espèce humaine et 10 pour l'utilisation d'un LOEL au lieu d'un NOEL).

▪ **Expertise Ineris, 2007 : 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (OEHHA, 2005) oxyde de nickel et 0,09 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (ATSDR, 2005) autres composés du nickel**

L'ATSDR et le RIVM ont déterminé des VTR pour les différents composés du nickel, excepté l'oxyde du nickel. L'OEHHA est le seul organisme à proposer deux VTR, une pour l'oxyde de nickel (à partir de l'étude NTP, 1996b) et une pour tous les autres composés du nickel. La VTR établie pour l'oxyde de nickel est donc préconisée dans le cas où cette forme de nickel est considérée.

Dans les autres cas, les trois organismes se basent sur la même étude (NTP, 1996a), les mêmes effets et donc la même NOAEC de départ (0,03 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$). L'ATSDR et l'OEHHA utilisent un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur d'incertitude de 3 seulement pour l'extrapolation des données animales à l'homme. Ce facteur affiné a été retenu car ces organismes tiennent

compte de la différence de déposition des particules de nickel dans les poumons entre l'homme et l'animal (RDDR) afin d'estimer une concentration équivalente chez l'homme (NOAECHEC). Les RDDRs déterminés par l'ATSDR et l'OEHHA ne sont pas les mêmes, probablement par la prise en compte de poids moyen des animaux différents. Le RIVM ne passe pas par cette étape d'estimation de la concentration équivalente chez l'homme et applique donc directement un facteur d'incertitude de 100.

Compte tenu de ces différents modes de calcul, il nous semble préférable de retenir la VTR proposée par l'ATSDR, même si elle n'est pas la plus pénalisante.

3.4.2. Effets cancérigènes

▪ EPA, 1991 : $2,4 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ (poussières de raffinerie de nickel)

Cette valeur se base sur plusieurs études épidémiologiques dans différents pays associant l'exposition aux poussières de nickel à des **cancers pulmonaire et nasal** (Enterline and Marsh, 1982 ; Chovil *et al.*, 1981 ; Peto *et al.*, 1984 ; Magnus *et al.*, 1982). Les études animales montrent également le développement de cancers par exposition respiratoire au nickel.

▪ EPA, 1991 : $4,8 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ (sous-sulfure de nickel)

L'US-EPA a aussi fixé en 1991 un ERU pour le sous sulfure de nickel à $4,8 \cdot 10^{-4}$ pour un **cancer pulmonaire**. Cette valeur est calculée à partir de la précédente en admettant que le nickel est présent dans les poussières sous forme de sous sulfure de nickel à hauteur de 50 %.

▪ OEHHA, 2005 : $2,6 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ (nickel et ses composés)

L'OEHHA a fixé un ERU de $2,6 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ pour un **cancer pulmonaire** après exposition au nickel et ses composés à partir d'une étude chez des travailleurs exposés au nickel par inhalation dans des raffineries (Chovil *et al.*, 1981 ; Roberts *et al.*, 1983 ; Muir *et al.*, 1984)

▪ OMS, 2000 : $3,8 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ (nickel)

Cette valeur s'appuie sur les résultats de l'étude la plus récente en milieu professionnel (Andersen, 1992 ; Andersen *et al.*, 1996) menée parmi des ouvriers norvégiens exposés durant près de 20 ans aux poussières de nickel (OMS, 2000). L'effet critique est le **cancer pulmonaire**.

▪ Santé Canada, 1993 : $70 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (composés solubles du nickel principalement le sulfate de nickel et le chlorure de nickel)

La concentration tumorigène 5% a été établie à partir de deux cohortes de travailleurs norvégiens et canadiens pour une mortalité par **cancer pulmonaire** (Doll *et al.*, 1990).

▪ Santé Canada, 1993 : $40 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (nickel oxygéné, sulfuré et soluble combiné)

La concentration tumorigène 5% a été établie à partir de deux cohortes de travailleurs norvégiens et canadiens pour une mortalité par **cancer pulmonaire** (Doll *et al.*, 1990).

▪ Expertise Ineris, 2007 : $3,8 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)⁻¹ (OMS, 2000)

L'Ineris indique que la VTR est la seule disponible en 2007 pour le nickel dans les 3 bases de données. Les autres VTR étant proposées pour des spéciations particulières.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aigus

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

4.2. VTR intermédiaires

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

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérogènes

- **EPA, 1996 : 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (sels solubles de nickel)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des rats exposés pendant 2 ans à une alimentation en sels solubles de nickel à des concentrations de 0 à 125 $\text{mg.kg}^{-1} \text{PC.j}^{-1}$ (Ambrose *et al.*, 1976). Il a été établi un NOAEL de 5 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, pour **une baisse du poids corporel et des organes (cœur, foie)**, auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 300 (10 pour l'extrapolation interespèces, 10 pour la variabilité humaine et 3 pour inadéquation des études sur la reproduction).

- **Santé Canada, 1993 : 1,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chlorure de nickel)**

Santé Canada a proposé en 1993 une TDI (Tolerable Daily Intake) de $1,3.10^{-3} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par ingestion d'eau au chlorure de nickel chez des rats femelles (Smith *et al.*, 1993). Un LOAEL de 1,3 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été fixé pour des **effets sur la reproduction**. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données animales à l'Homme, 10 pour tenir compte des populations sensibles au sein de l'espèce humaine et 10 pour l'utilisation d'un LOAEL chez le rat au lieu d'un NOAEL).

- **Santé Canada, 1993 : 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (sulfate de nickel)**

Santé Canada a établi la même année en 1993 une autre TDI de $5.10^{-2} \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par ingestion d'eau au sulfate de nickel (Ambrose *et al.*, 1976). Cette valeur a été fixée à partir d'une étude réalisée chez des rats pour une **augmentation du poids du cœur mais une baisse du poids du foie**. Un NOEL de 5 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été calculé. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de données animales à des données humaines, 10 pour tenir compte des populations sensibles).

- **RIVM, 2001 : 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (sels solubles de nickel)**

Le RIVM propose une VTR de 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les **effets non cancérogènes** liés à l'ingestion de sulfate de nickel à partir d'expérimentations animales chez les rats. L'étude clé n'est pas citée. La VTR est établie sur la base d'un NOAEL de 5 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ auquel est appliqué un facteur d'incertitude 100 (10 pour la variabilité intra espèce et 10 pour la variabilité inter espèce).

- **OEHHA, 2012 : 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (nickel et composés du nickel)**

Cette valeur a été établie à partir d'une étude chez des rats (NiPERA, 2000, supportée par l'étude de Smith *et al.*, 1993) exposés par gavage d'eau pendant 70 semaines à des concentrations en nickel de 0, 10, 20, 30, 50 et 75 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Il a été établi un NOAEL de 1,12 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, pour **une mortalité périnatale sur 2 générations**, auquel il a été appliqué un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité interespèces, 10 pour la variabilité humaine).

- **OMS, 2004 : 12 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (chlorure de nickel)**

L'OMS (2004) propose une VTR de 12 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ à partir des résultats de l'étude (Nielsen *et al.*, 1999) dans laquelle un LOAEL de 12 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé à partir d'un test de provocation par voie orale pratiqué chez des patients (poids = 60 kg ; consommation d'eau = 2 L.j^{-1}) mis pendant 48 heures à la diète avant ingestion d'eau chargée en nickel et ayant développé une **réaction eczémateuse**. Le test de provocation par voie orale est l'examen de référence pour authentifier une allergie alimentaire. Il a été considéré que l'alimentation en eau apportait 20 % de la dose journalière en nickel. Aucun facteur d'incertitude n'a été appliqué.

- **Expertise Ineris, 2007 : 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (US-EPA, 1996)**

Les 2 VTR disponibles dans les 3 bases ont été établies à partir de la même étude clé, seuls les facteurs d'incertitude diffèrent. L'OMS prend en compte un facteur de 1000 et l'US EPA un facteur de 300. L'OMS applique un facteur de 10 pour compenser le manque d'études adéquates en toxicité chronique et en

reprotoxicité et pour le peu d'études en cancérogénèse, alors que l'US EPA retient un facteur de 3. Selon l'Ineris, le facteur 3 apparaît suffisant.

4.3.2. Effets cancérigènes

- **OEHHA, 2009 : $9,1.10^{-1}$ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ (nickel et composés du nickel)**

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

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

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la circulaire

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 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.

Nickel et ses composés

Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	0,2 µg.m ⁻³	1h	A	Baisse de la réponse immunitaire	BMDL = 165 µgNi.m ⁻³	1000	OEHHA, 2012 (Graham <i>et al.</i> , 1978)
	8h	0,06 µg.m ⁻³	8h	A	Lésions pulmonaires non cancéreuses	NOAEL = 30 µgNi.m ⁻³	100	OEHHA, 2012 (NTP, 1994)
	Intermédiaire	0,2 µg.m ⁻³	15-365 j	A	Inflammation chronique active	NOAEL = 0,06 mgNi.m ⁻³	30	ATSDR, 2005 (NTP, 1996)
	Chronique – Effets non cancérogènes	0,09 µg.m ⁻³	-	A	Inflammation chronique active et fibrose des poumons	NOAEL = 0,03 mgNi.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2007 (ATSDR, 2005)
	Chronique – Effets non cancérogènes (oxyde de nickel)	0,02 µg.m ⁻³	-	A	Inflammation pulmonaire	BMD05 de 117 µgNiO.m ⁻³	100	OEHHA, 2012
	Chronique – Effets cancérogènes	3,8 10 ⁻⁴ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Cancer pulmonaire	-	-	Expertise Ineris, 2007 (OMS, 2000)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	20 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (Sels solubles, sulfate de nickel)	-	A	Baisse du poids corporel et du poids des organes	NOAEL = 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	300	Expertise Ineris, 2007 (EPA, 1996)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

- **VTR = 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 1h (OEHHA, 2012)**

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.2. VTR 8h respiratoire

- **VTR = 0,06 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (OEHHA, 2012)**

L'OEHHA est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.3. VTR intermédiaire respiratoire

- **VTR = 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ / 15-365j (ATSDR, 2005)**

L'ATSDR est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérigènes : 0,02 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (OEHHA, 2012) oxyde de nickel**

Il existe 2 VTR associées à l'inhalation d'oxyde de nickel : celle de l'OEHHA et de santé Canada. Elles sont identiques, par conséquent, un choix n'est pas nécessaire entre ces 2 organismes.

- **Effets non cancérigènes : 0,09 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ Expertise Ineris, 2007 (ATSDR, 2005) autres composés du nickel**

- **Effets cancérigènes : 3,8 10^{-4} Expertise Ineris, 2007 (OMS, 2000)**

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

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

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérigènes : 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ Expertise Ineris, 2007 (EPA, 1996) sels solubles de nickel et sulfate de nickel**

- **Effets cancérigène**

La VTR de l'OEHHA ne peut pas être retenue pour les calculs de risque sanitaire car elle est dérivée à partir d'une étude respiratoire pour un effet local respiratoire.

Nickel et ses composés

Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	0,2 µg.m ⁻³	1h	A	Baisse de la réponse immunitaire	BMDL = 165 µgNi.m ⁻³	1000	OEHHA, 2012 (Graham <i>et al.</i> , 1978)
	8h	0,06 µg.m ⁻³	8h	A	Lésions pulmonaires non cancéreuses	NOAEL = 30 µgNi.m ⁻³	100	OEHHA, 2012 (NTP, 1994)
	Intermédiaire	0,2 µg.m ⁻³	15-365 j	A	Inflammation chronique active	NOAEL = 0,06 mgNi.m ⁻³	30	ATSDR, 2005 (NTP, 1996)
	Chronique – Effets non cancérogènes	0,09 µg.m ⁻³	-	A	Inflammation chronique active et fibrose des poumons	NOAEL = 0,03 mgNi.m ⁻³	30	Expertise Ineris, 2007 (ATSDR, 2005)
	Chronique – Effets non cancérogènes (oxyde de nickel)	0,02 µg.m ⁻³	-	A	Inflammation pulmonaire	BMD05 = 117 µgNiO.m ⁻³	100	OEHHA, 2012
	Chronique – Effets cancérogènes	3,8 10 ⁻⁴ (µg.m ⁻³) ⁻¹	-	H	Cancer pulmonaire	-	-	Expertise Ineris, 2007 (OMS, 2000)
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	20 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (Sels solubles, sulfate de nickel)	-	A	Baisse du poids corporel et du poids des organes	NOAEL = 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	300	Expertise Ineris, 2007 (EPA, 1996)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Carbonate de nickel, dihydroxyde de nickel, disulfure de trinickel, nickel métal, oxyde de nickel, sulfure de nickel, trioxyde de nickel : VME = 1 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Sulfate de nickel : VME = 0,1 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

Tetracarbonyle de nickel : VME = 0,12 mg.m⁻³ (INRS, 2008)

7. Bibliographie

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

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2005, Toxicological Profile for Nickel, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> (consulté en avril 2011).

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

EPA (Environmental Protection Agency), 1987, Nickel refinery dust (NO CASRN), <http://www.epa.gov/iris/subst/0272.htm#carc> (consulté le 06/01/09).

Santé Canada, 1994, Le nickel et ses composés, Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation, 101 p.

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

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2006, Nickel et ses dérivés, Fiche de données toxicologiques et environnementales, Ineris –DRC-02-25590-02DF44.doc, Version N°1-2 juillet 2006, 71 p.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 1992, Fiche toxicologique N°68, Nickel et composés minéraux, 6 p.

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

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1991, Environmental Health Criteria 108 Nickel, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc108.htm> (consulté en avril 2011).

JOCE, 2009a, Commission directive 2009/2/EC, 31ATP, Council Directive 67/548/EEC.

JOCE, 2008a, Commission directive 2008/58/EC, 30ATP, Council Directive 67/548/EEC.

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

JOCE, 2009b, règlement CE 970/2009 de la commission du 10 août 2009 modifiant aux fins de son adaptations au progrès technique le règlement 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Acute Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999) http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD2_final.pdf#page=193 (consulté en avril 2011)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), Chronic Reference Exposure Levels and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999), http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=420 (consulté en avril 2011)

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), 2012, Nickel reference exposure levels, Nickel and nickel compound, final. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/032312CREL.html (consulté en mars 2012).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), 2005, Air toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines, Part II Technical support document for describing available cancer potency factors, http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf (consulté en avril 2011).

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2005, Nickel in drinking water, WHO/SDE/WSH/05.08/55 http://www.who.int/water_sanitation_health/gdwqrevision/nickel2005.pdf (consulté en avril 2011).

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

Oxydes d'azote

I. Généralités

I.1. Identification

Les oxydes d'azote comprennent le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde d'azote (NO₂) et le tétraoxyde de diazote (N₂O₄). Ce sont des liquides et des gaz au-delà de 20 °C. Entre 11°C et 158°C, le dioxyde d'azote et le tétraoxyde de diazote sont en mélange dans des proportions fonction de la température. Ce mélange est appelé peroxyde d'azote (Ineris, 2005).

I.2. Utilisation

Le monoxyde d'azote est utilisé dans la fabrication d'acide nitrique, pour le blanchiment de la rayonne, comme stabilisant pour le propylène et l'éther de méthyle et comme médicament à usage humain.

Le peroxyde d'azote est utilisé comme agent de nitration, d'oxydation et comme comburant en particulier dans les combustibles pour les fusées (Ineris, 2005).

I.3. Sources d'exposition

Les oxydes d'azote ont une origine à la fois anthropique et naturelle. Les principales sources anthropiques sont la combustion de combustibles fossiles (charbon, fioul, gaz naturel) et les échappements automobiles (en particulier les véhicules diesel). Les sources naturelles sont constituées par les émissions volcaniques et les orages (Ineris, 2005).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Les concentrations en oxydes d'azote dans l'air sont très liées aux concentrations en poussières. Les oxydes d'azote sont donc un bon indicateur de la pollution atmosphérique en particulier d'origine automobile.

Dans l'air, à température ambiante, le monoxyde d'azote, instable, réagit avec l'oxygène pour donner du dioxyde d'azote. Dans l'air le dioxyde d'azote est présent sous forme gazeuse. Il réagit avec les radicaux hydroxyles et subit des réactions photochimiques conduisant à la formation d'ozone (demi-vie de 35 heures). Des études récentes ont montré que la variabilité spatiale du NO₂ était certainement plus importante que pour d'autres polluants liés à la circulation routière.

Dans l'eau, le dioxyde d'azote réagit pour donner de l'acide nitrique.

Dans les sols humides, le dioxyde d'azote réagit pour donner de l'acide nitrique.

Dans les végétaux, l'absorption dominante est par les feuilles. La métabolisation est rapide. Il n'y a pas d'accumulation du dioxyde d'azote dans les végétaux (Ineris, 2005).

Concentrations environnementales en oxydes d'azote

Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	zone urbaine : 20-90 µg.m ⁻³	synthèse internationale	OMS, 2005
	NO ₂ : 29 µg.m ⁻³	Moyenne en 2003 dans 60 stations urbaines françaises	MEDD, 2003
	NO : 12 µg.m ⁻³	Moyenne en 2003 dans 62 stations urbaines françaises	

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 1.88 mg/m³ (OEHHA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

La principale voie d'exposition est respiratoire. 70 à 90 % du dioxyde d'azote et 85 à 92 % du monoxyde d'azote inhalé est absorbé par le tractus respiratoire. Une portion importante (jusqu'à 50 % en expérimentation animale) est rejeté par expiration par le nasopharynx. Les 2 oxydes d'azote ont une action pulmonaire.

Le monoxyde d'azote se lie au fer de l'hémoglobine ou de certaines enzymes.

Le dioxyde d'azote est un oxydant. Il est transformé en acide nitrique, puis en ions nitrites dans la circulation sanguine et induit, comme le monoxyde d'azote la formation de méthémoglobine (OMS, 2006 ; Ineris, 2005)

2.2. Toxicité aiguë

Le monoxyde et le dioxyde d'azote sont des irritants des voies respiratoires. L'intoxication est décrite en 3 phases :

- irritations des muqueuses oculaires et respiratoires se manifestant par larmoiements, toux, dyspnée, nausées. Cette phase régresse rapidement à l'arrêt de l'exposition.
- Rémission asymptomatique de 6 à 24 heures.
- Œdème pulmonaire et détresse respiratoire accompagnés de toux, dyspnée et fièvre pouvant être déclenchés à l'effort (Ineris, 2005).

Des études expérimentales chez l'Homme ont rapporté des effets aigus sur la santé après exposition pendant 1 heure à des concentrations dépassant $500 \mu\text{g.m}^{-3}$. Bien que la concentration minimale de NO_2 montrant un effet direct sur la fonction pulmonaire des asthmatiques soit de $560 \mu\text{g.m}^{-3}$, les études sur la réactivité bronchique laissent à penser qu'elle augmente pour des concentrations supérieures ou égales à $200 \mu\text{g.m}^{-3}$ (OMS, 2006).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Le monoxyde d'azote a des effets respiratoires et hématologiques (action toxique au niveau des plaquettes et formation de méthémoglobine).

Le dioxyde d'azote : Les études de cohorte suggèrent une association entre l'exposition au dioxyde d'azote (concentrations au domicile) et l'incidence de l'asthme chez l'enfant. Des symptômes de toux et de bronchite se trouvent également augmentés. Il est également rapporté des atteintes de la fonction pulmonaire chez les enfants (5 fois plus de valeurs inférieures aux 80 % prédit) qui persistent dans la vie adulte.

Il est difficile de dissocier les effets du dioxyde d'azote de ceux d'autres polluants présents dans les mêmes lieux d'exposition (particules ultra-fines, oxyde nitreux, particules, benzène).

2.3.2. Effets cancérigènes

Les études présentées par l'OMS (2006) suggèrent une association entre l'exposition à la pollution du trafic et les cancers chez l'enfant et les cancers pulmonaires chez l'adulte. Mais ces associations ne sont pas attribuées spécifiquement au dioxyde d'azote car, dans le trafic automobile, il est en présence d'autres substances comme les particules diesel et les HAP (OMS, 2006).

Classements cancérigène des oxydes d'azote	
Classement	Organisme
-	-

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère mutagène des oxydes d'azote.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique des oxydes d'azote.

La pollution de l'air est associée à la naissance de bébés à petits poids, à des retards de croissance intra-utérine, à des naissances avant-terme et à une mortalité périnatale. Ces effets sont liés à la pollution d'origine automobile sans que le dioxyde d'azote ait été incriminé individuellement (OMS, 2006).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

- OMS, 2005 : 200 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (NO_2) pour 1 heure

En se basant sur de petits changements de la fonction pulmonaire (**baisse de 5% du volume expiratoire maximum seconde (VEMS)**) et sur la réactivité bronchique d'asthmatiques et de bronchiteux chroniques, un LOAEL de 0,36 à 0,56 mg.m^{-3} est fixé (parmi les études considérées Avol *et al.*, 1989 ; Roger *et al.*, 1990). Une marge de sécurité de 50% est proposée en raison des incertitudes statistiques liées à une étude et des résultats d'une méta-analyse mettant en évidence un seuil inférieur à 0,36 mg.m^{-3} .

- OEHHA, 2008 : 470 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (NO_2) pour 1 heure

Cette VTR concerne les personnes sensibles (notamment les asthmatiques), et l'effet critique associé est **l'augmentation de la réactivité bronchique**. Un facteur d'incertitude de 1 a été appliqué au NOAEL de 0,25 ppm considéré pour déterminer la VTR proposée. Pour proposer cette VTR, l'OEHHA s'appuie sur les résultats d'un grand nombre d'études. Plusieurs études d'expositions aiguës sur des sujets asthmatiques montrent une augmentation de la réactivité des voies respiratoires en réponse à des concentrations en NO_2 comprises entre 0,25 et 0,50 ppm (0,47 et 0,9 mg/m^3) : Bauer *et al.* (1986), Mohsenin (1987). D'autres études indiquent une absence de réactivité des voies respiratoires chez les asthmatiques à ces concentrations (Rubinstein *et al.*, 1990; Avol *et al.*, 1988; Roger *et al.*, 1990). Des études additionnelles d'expositions sur des asthmatiques montrent une augmentation de réactivité non-spécifique des voies respiratoires suite à une exposition inférieure ou égale à 0,25 ppm (0,47 mg/m^3) de NO_2 . D'autres investigations ne reportent aucune augmentation de réactivité des voies respiratoires chez les asthmatiques exposés au NO_2 pour des concentrations inférieures ou égales à 0,25 ppm (0,47 mg/m^3) (Hazucha *et al.*, 1983; Jorres *et al.*, 1991). Les résultats de ces études suggèrent qu'un sous-groupe sensible d'asthmatiques présentant une augmentation de réactivité des voies respiratoires suite à une exposition au NO_2 peut être présent dans la population générale, et qu'il contribue à l'obtention de l'étendue des réponses observées suite à l'inhalation de NO_2 (Utell, 1989).

3.2. VTR intermédiaires

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

3.3. VTR intermédiaires

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

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérigènes

- OMS, 2006 : 40 $\mu\text{g.m}^{-3}$

La VG ne repose pas encore sur une base solide. Elle a été établie sachant que la pollution extérieure, dont fait partie le dioxyde d'azote, est associée à des effets sanitaires. Il a été montré que les symptômes bronchitiques des enfants asthmatiques augmentent et que les fonctions pulmonaires des enfants baissent en lien avec les concentrations moyennes annuelles en dioxyde d'azote. Les études d'exposition en air intérieur ont confirmé l'impact des concentrations en dioxyde d'azote sur la santé des enfants.

Cependant, des études récentes rapportent des effets respiratoires chez des nourrissons pour des concentrations en NO_2 inférieures à 40 $\mu\text{g.m}^{-3}$, même si, là encore, le NO_2 est associé à d'autres polluants. Ces études inciteraient à un abaissement de la VTR, cependant, les effets observés n'ont pas pu être attribués au NO_2 proprement dit.

Cette VTR est aussi un indicateur de pollution d'un mélange plus complexe qui n'est pas aussi couramment mesuré que le dioxyde d'azote.

3.4.2. 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

4.1. VTR aiguës

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

4.2. VTR intermédiaires

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

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

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

4.3.2. Effets cancérigènes

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

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

Dioxyde d'azote

Choix des valeurs toxicologiques de référence selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	200 µg.m ⁻³	1h	H	Diminution du VEMS	LOAEL= 0,36 - 0,56 mg.m ⁻³	50% (marge de sécurité)	OMS, 2005 (Avol <i>et al.</i> , 1989; Roger <i>et al.</i> , 1990)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	40 µg.m ⁻³²	-	H	Effets respiratoires	-	-	OMS, 2006 (-)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestif	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

- **Effets sur le système respiratoire : 200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (OMS, 2005)**

Les VTR de l'OMS et de l'OEHHA sont établies à partir d'études humaines de la même époque. Étant donné la difficulté à hiérarchiser ces 2 VTR il est proposé de retenir la plus sévère, celle de l'OMS de 200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

5.2.2. VTR 8h respiratoire

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

5.2.3. VTR intermédiaires respiratoire

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

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

- **Effets non cancérigènes (système respiratoire): 40 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (OMS, 2006)**

L'OMS est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet et cette voie d'exposition.

- **Effets cancérigènes**

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

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

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

5.2.7. VTR chronique digestive

- **Effets non cancérigènes**

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

- **Effets cancérigènes**

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

Dioxyde d'azote

Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	200 µg.m ⁻³	1h	H	Diminution du VEMS	LOAEL= 0,36 - 0,56 mg.m ⁻³	50% (marge de sécurité)	OMS, 2005 (Avol <i>et al.</i> , 1989; Roger <i>et al.</i> , 1990)
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	40 µg.m ⁻³²	-	H	Effets respiratoires	-	-	OMS, 2006 (-)
	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

Ineris (Institut National de l'Environnement et des Risques Industriels), 2004, Seuils de toxicité aiguë. Dioxydes d'azote (NO₂), 50 p.

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

IPCS-Inchem (International Program on Chemical Safety), 1977, Environmental Health Criteria 4 Oxides of nitrogen, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc004.htm> (consulté le 15/01/09).

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).

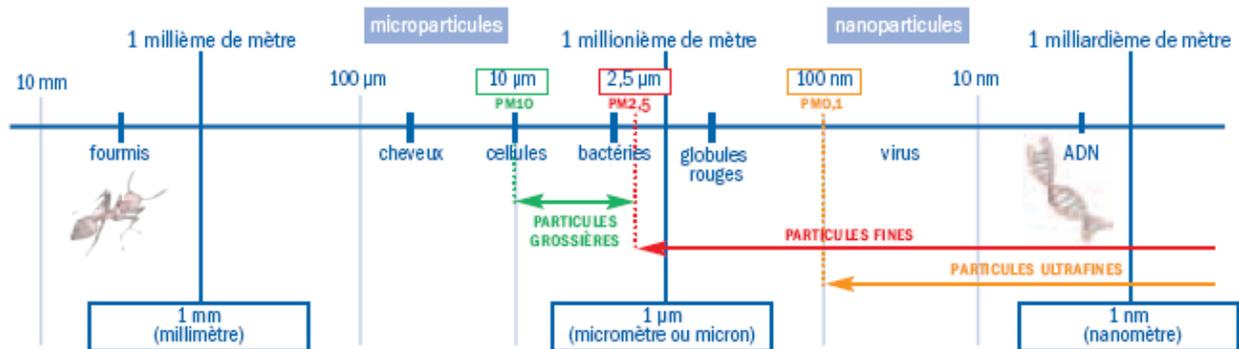
OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2006, Air Quality Guidelines. Global update 2005, 496 p, <http://www.euro.who.int/Document/E90038.pdf> (consulté en mars 2011).

Poussières

I. Généralités

I.1. Identification

Les particules sont des aérosols, des cendres, des suies ou des particules minérales qui ne sont pas définies en fonction de leur composition chimique, mais en fonction de leur taille. Elles peuvent comprendre un large éventail d'espèces chimiques (sulfates, nitrates, ammonium, chlorure de sodium, carbone, matière minérale, métaux, eau...).



Taille et définition des particules (AIRPARIF, 2007)

Les microparticules (de la taille du micromètre = 1 million de fois plus petit qu'un mètre) sont mesurées dans l'air pour les PM_{10} et les $PM_{2,5}$:

- Les PM_{10} (particules de taille inférieure à $10\ \mu\text{m}$)
- Les $PM_{2,5}$ (particules de taille inférieure à $2,5\ \mu\text{m}$) = particules fines

Les nanoparticules (de la taille du nanomètre = 1 milliard de fois plus petit qu'un mètre) = particules ultra-fines. Elles sont liées aux émissions à partir des nouvelles technologies. Elles ne seront donc pas prises en compte dans cette étude.

I.2. Utilisation

Sans objet.

I.3. Sources d'exposition

Les particules proviennent de sources naturelles (sel de mer, éruption volcanique, feu de forêt, érosion éolienne des sols...) et anthropiques. Les PM_{10} proviennent des activités industrielles (36 % des émissions), du chauffage domestique (21 %) et de l'agriculture (29 %). Les $PM_{2,5}$ proviennent principalement de la combustion du bois de chauffage (34 % des émissions) et des véhicules diesels (14 %) (CITEPA, 2007). Les particules les plus grossières ($> 2\ \mu\text{m}$) ont, en général, pour origine des processus mécaniques naturels. Les particules de $0,1$ à $2\ \mu\text{m}$ sont issues de la condensation de vapeurs sur des particules existantes. Les particules inférieures à $0,1\ \mu\text{m}$ 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 ($> 2\ \mu\text{m}$) 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 $2\ \mu\text{m}$ 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 ($< 0,1\ \mu\text{m}$) ont des mouvements aléatoires et de coagulation dans lesquels elles entre en collision pour former de plus grosses particules. Elles séjournent donc peu dans l'atmosphère (Santé Canada, 2000).

Concentrations dans l'air en poussières			
Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
PM ₁₀	23,1 µg.m ⁻³	moyenne de 60 villes françaises en 2003	MEDD, 2003
	zones urbaines nord-européenne = 20 µg.m ⁻³	parmi 28 sites européens, hiver 1993-1994	OMS, 2005
	zone éloignée : 4-11 µg.m ⁻³	Amérique du nord	
	station urbaine : 11-42 µg.m ⁻³ station rurale : 11- 17 µg.m ⁻³	Canada, 1980 à 1990	Santé Canada, 2000
PM _{2,5}	15,2 µg.m ⁻³	moyenne de 15 villes françaises en 2003	MEDD, 2003
	zone éloignée : 1-5 µg.m ⁻³	Amérique du nord	
	station urbaine : 6,9-20,2 µg.m ⁻³	Canada, 1980 à 1990	Santé Canada, 2000
	station rurale : 7- 10,5 µg.m ⁻³		

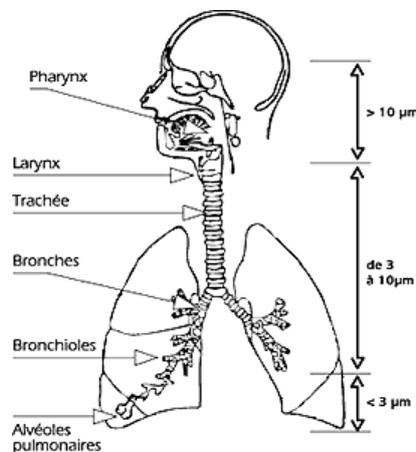
1.5. Facteurs de conversion

Sans objet

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Plus les particules sont petites plus elles pénètrent profondément dans l'appareil respiratoire.



Pénétration dans l'appareil respiratoire des particules en fonction de leur taille

L'élimination des particules arrêtées dans la partie supérieure du tractus respiratoire s'effectue mécaniquement (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 : Démonstrés 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 PM_{10} ou aux $PM_{2,5}$ et l'hospitalisation pour troubles respiratoires ou cardiaques.
Diminution de la fonction pulmonaire, restriction d'activités se traduisant par de l'absentéisme (études de cohorte à court et long terme, transversale et chronologique).
Les effets sont observés de 24 heures à quelques jours après l'augmentation des concentrations ambiantes (Santé Canada, 2000).

2.3. Toxicité chronique

2.3.1. Effets systémiques

Augmentation de la mortalité, des symptômes de maladies respiratoires, diminution de la fonction et de la capacité pulmonaire chez les enfants et augmentation des cas de bronchite chronique et d'asthme chez certains adultes (Santé Canada, 2000).

Dans l'Union Européenne, l'exposition aux $PM_{2,5}$ produites par les activités humaines réduit en moyenne l'espérance de vie de 8,6 mois (OMS, 2006).

2.3.2. Effets cancérigènes

Il n'existe pas de concentration en poussières en dessous de laquelle il n'ait pas été constaté une augmentation de la mortalité. Il a été constaté une augmentation des cancers pulmonaires dans des études transversales en association avec une exposition aux PM_{10} et aux $PM_{2,5}$.

Classement cancérigène des poussières	
Classement	Organisme
-	-

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère mutagène des poussières.

Aucune étude n'a été retrouvée dans la littérature portant sur la génotoxicité des poussières.

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

L'Union Européenne n'a pas étudié le caractère reprotoxique des poussières.

Aucune étude n'a été retrouvée dans la littérature portant sur la reprotixicité des poussières.

3. Valeurs toxicologique de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aiguës

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, 2005 : $PM_{2,5} = 25 \mu g.m^{-3}$ et $PM_{10} = 50 \mu g.m^{-3}$ (moyenne sur 24h)

Ces valeurs guides traduisent le rapport existant entre les distributions des moyennes sur 24h et les concentrations moyennes annuelles.

3.2. VTR 8h

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

3.3. VTR intermédiaires

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

3.4. VTR chroniques

Aucune VTR associée à ce type d'exposition n'est disponible dans la littérature, toutefois, une valeur guide chronique est proposée par l'OMS :

- **OMS, 2005 : $PM_{2,5} = 10 \mu\text{g.m}^{-3}$ et $PM_{10} = 20 \mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne annuelle)**

La valeur guide annuelle moyenne de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour les $PM_{2,5}$ a été choisie à partir de l'extrémité inférieure de la plage sur laquelle des effets significatifs sur la survie ont été observés dans l'étude de l'American Cancer Society (ACS) (Pope C.A. *et al.*, 2002). L'adoption d'une valeur guide à ce niveau, accorde un poids important aux études d'exposition sur le long terme utilisant les données de l'ACS et de 6 villes (Krewski D. *et al.*, 2000, Jerret M. *et al.*, Dockery D.W. *et al.*, Pope C.A. *et al.*, 1995, 2000). Dans ces études, des associations robustes ont été signalées entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité. La moyenne historique en $PM_{2,5}$ était de $18 \mu\text{g.m}^{-3}$ ($11.0-29.6 \mu\text{g.m}^{-3}$) 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 $PM_{2,5}$ (11 et $12,5 \mu\text{g.m}^{-3}$). L'augmentation du risque est significative pour des concentrations en $PM_{2,5}$ 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.

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aigus

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

4.2. VTR intermédiaires

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

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

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

4.3.2. Effets cancérigènes

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

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

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 bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)	
	Aiguë								
		PM _{2.5}	25 µg.m ⁻³	24h	H	Effets sur la mortalité	-	-	OMS, 2005
		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 (Katsouyanni et al., 2001 ; Samet et al., 2000 ; Cohen et al., 2004 ; HEI International Oversight Committee, 2004)
Respiratoire	8h	-	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérigènes								
		PM _{2.5}	10 µg.m ⁻³	-	H	Baisse de l'espérance de vie	-	-	OMS, 2005
		PM ₁₀	20 µg.m ⁻³	-	H	Baisse de l'espérance de vie	-	-	OMS, 2005
	Chronique – Effets cancérigènes	-	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérigènes		-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérigènes		-	-	-	-	-	-	-

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

Aucune VTR associée à ce type d'exposition n'est disponible dans la littérature, toutefois, une valeur guide aiguë est proposée par l'OMS, par conséquent, c'est elle qui est retenue :

- **Effets sur le système respiratoire : $PM_{2,5} = 25 \mu g.m^{-3}$ et $PM_{10} = 50 \mu g.m^{-3} / 24h$ (OMS, 2005)**

L'OMS est le seul organisme à proposer une VG pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.2. VTR 8h respiratoire

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

5.2.3. VTR intermédiaires respiratoire

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

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

Aucune VTR associée à ce type d'exposition n'est disponible dans la littérature, toutefois, une valeur guide chronique est proposée par l'OMS, par conséquent, c'est elle qui est retenue :

- **Effets sur le système respiratoire : $PM_{2,5} = 10 \mu g.m^{-3}$ et $PM_{10} = 20 \mu g.m^{-3} / 24h$ (OMS, 2005)**

L'OMS est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette voie et cette durée d'exposition.

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

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

5.2.7. VTR chronique digestive

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

Poussières

Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition	Durée d'exposition	Nom de la VTR	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques organisme de référence (auteurs de référence)		
Respiratoire	Aiguë										
		PM _{2.5}	VG	25 µg.m ⁻³	24h	H		-	-	OMS, 2005 (Katsouyanni et al., 2001 ; Samet et al., 2000 ; Cohen et al., 2004 ; HEI International Oversight Committee, 2004)	
		PM ₁₀	VG	50 µg.m ⁻³	24h	H	application d'un facteur 0,5 (valeur urbaine dans les pays développés) aux concentrations de PM _{2,5}	-	-		
		8h	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Chronique – Effets non cancérogènes									
			PM _{2.5}	VG	10 µg.m ⁻³	-	H	Baisse de l'espérance de vie	-	-	OMS, 2005
			PM ₁₀	VG	20 µg.m ⁻³	-	H	Baisse de l'espérance de vie	-	-	OMS, 2005
		Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Intermédiaire		-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Chronique – Effets non cancérogènes		-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Chronique – Effets cancérogènes		-	-	-	-	-	-	-	-	-	

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.

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.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2006, Air Quality guidelines. Global Update 2005, <http://www.euro.who.int/Document/E90038.pdf> (consulté en juillet 2011).

Propionaldéhyde (N° CAS 123-38-6)

I. Généralités

I.1. Identification

Le propionaldéhyde est un liquide incolore, d'odeur fruitée (proche de l'acétaldéhyde) et suffocante (EPA, 2008 ; HSDB, 2009).

I.2. Utilisation

Le propionaldéhyde est utilisé dans la fabrication d'acide propionique, de polyvinyls et autres plastiques. Il est utilisé dans la synthèse de caoutchoucs chimiques, de désinfectants et de préservatifs (EPA, 2008 ; HSDB, 2009).

I.3. Sources d'exposition

Le propionaldéhyde présent dans l'environnement est essentiellement émis par la combustion de bois, d'essence, de diesel et de polyéthylène. On retrouve également du propionaldéhyde dans la fumée de cigarettes et dans les émissions d'incinérateurs de déchets (EPA, 2008). Le propionaldéhyde peut être émis naturellement par certains arbres (HSDB, 2009).

I.4. Concentrations et comportements environnementaux

Dans l'environnement, le propionaldéhyde est présent sous forme gazeuse (EPA, 2008).

Dans l'air, le propionaldéhyde est dégradé par réactions photochimiques en radicaux hydroxyls. Sa demi-vie est de 19,6 heures (EPA, 2008).

Dans l'eau, le propionaldéhyde est rapidement dégradé dans les eaux usées. Son potentiel de bioconcentration dans les organismes aquatiques est faible. Il est un des 18 composés organiques les plus fréquemment rencontrés dans l'eau potable des 10 villes américaines les plus surveillées (EPA, 2008). Le propionaldéhyde n'est pas décrit comme s'adsorbant dans les sédiments (HSDB, 2009).

Dans les sols, le propionaldéhyde est très mobile. Le principal phénomène de transformation est la volatilisation. Il est également décrit des phénomènes de dégradation en anaérobie (HSDB, 2009).

Dans les végétaux, il n'a pas été trouvé d'information sur le comportement et les concentrations du propionaldéhyde.

Concentrations environnementales en propionaldéhyde

Milieu	Concentration	Caractéristique des mesures	Source
Air	-zone urbaine : 0,2 à 16 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-Mexico (publication en 2003)	EPA, 2008
	-zone de trafic : 33 $\mu\text{g.m}^{-3}$	-Épisodes de pollution à Los Angeles	
Eau	-	-	-
Sols	-	-	-

I.5. Facteurs de conversion

1 ppm = 2,38 mg.m^{-3} (EPA, 2008)

2. Toxicité

2.1. Métabolisme

Il n'a pas été recueilli d'information sur l'absorption du propionaldéhyde par voie orale. La principale voie d'absorption est la voie respiratoire. Le taux de rétention du propionaldéhyde sur l'ensemble du tractus respiratoire a été évalué, chez l'animal, à hauteur de 70 -80 %.

La distribution du propionaldéhyde n'a pas été étudiée. Du fait de ses propriétés à traverser les membranes cellulaires il doit pouvoir se distribuer dans bon nombre de liquides biologiques. Le propionaldéhyde est oxydé en acide propionique. L'élimination n'a pas non plus été étudiée (EPA, 2008).

2.2. Toxicité aiguë

Il a été retrouvé peu d'éléments sur les effets aigus du propionaldéhyde dans la littérature consultée.

Par voie respiratoire, HSDB (2009) rapporte une étude humaine où il aurait été observé des irritations oculaires et du tractus respiratoire supérieur, pour des concentrations de 14 à 16 mg.m⁻³. Le HSDB ne précise pas les autres caractéristiques de l'étude (nombre de sujets exposés, durée d'exposition associée à ces concentrations...).

Chez des rats exposés 6 heures par jour pendant 6 jours à des concentrations de 3094 mg.m⁻³ il a été constaté une modification des cellules hépatiques. Une autre expérience sur des souris a déterminé une baisse du taux respiratoire de 50 % pour une exposition de 2000 à 5000 mg.m⁻³ selon les individus et les espèces de souris (EPA, 2008).

D'autres effets comme l'augmentation de la pression artérielle, ont été montrés dans des études uniques, sur des animaux (EPA, 2008).

Par voie orale, il n'a pas été retrouvé d'étude, dans la littérature consultée, sur les effets associés à l'ingestion de propionaldéhyde.

Par voie cutanée, HSDB (2009) rapporte une étude humaine où l'exposition de 12 volontaires à des patchs de propionaldéhyde pendant 5 minutes aurait provoqué des érythèmes.

2.3. Toxicité chronique

Les effets recueillis dans la littérature consultée portent sur l'exposition par voie respiratoire. L'exposition par voie orale n'est pas documentée et ne semble pas appropriée pour le propionaldéhyde. Les études disponibles porteraient plutôt sur des expositions aiguës. Il n'a pas été identifié d'étude portant sur des expositions chroniques, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal.

2.3.1. Effets systémiques

On peut retenir les effets définis pour une exposition aiguë d'irritations oculaire et respiratoire (HSDB, 2009).

2.3.2. Effets cancérigènes

Il n'a pas été retrouvé d'information dans la littérature consultée.

2.3.3. Effets génotoxiques

L'Union Européenne n'a pas classé le propionaldéhyde comme mutagène (JOCE 2009).

2.3.4. Effets sur la reproduction et le développement

Peu d'études portent sur les effets sur la reproduction et le développement de l'exposition au propionaldéhyde. L'EPA (2008) présente 2 études sur des rats qui montrent une baisse du poids foetal pour l'une mais pas d'effet sur la descendance pour l'autre.

L'Union Européenne n'a pas classé le propionaldéhyde comme mutagène (JOCE 2009).

3. Valeurs toxicologiques de référence par voie respiratoire

3.1. VTR aigus

Aucune VTR aiguë associée à cette substance n'a été retrouvée dans la littérature consultée.

3.2. VTR sur 8 heures

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

3.3. VTR intermédiaire

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

3.4. VTR chroniques

3.4.1. Effets non cancérigènes

- EPA, 2008 : 8 $\mu\text{g.m}^{-3}$

Cette valeur a été établie à partir d'une étude d'Union Carbide (1993). L'étude portait sur des rats mâles et femelles exposés à des concentrations de 0, 357, 1,785, or 3,570 mg.m^{-3} (15 rats/groupe), 6 heures par jour, 7 jours par semaine, pendant 2 fois 2 semaines. Il a été observé des signes d'atrophie de l'épithélium olfactif pour les concentrations les plus élevées. Il n'a pas été observé d'effet sur la descendance des femelles. Il a été déterminé une $\text{BMCL}_{10\text{HEC}}$ de 8 mg.m^{-3} pour des modifications histologiques de 10 % sur l'épithélium olfactif. A cette concentration il est appliqué un facteur d'incertitude arrondi de 1000 (3 pour l'extrapolation inter-espèces, 10 pour la variabilité intra-espèce, 10 pour l'ajustement du subchronique au chronique et 3 pour la parcimonie de donnée).

3.4.2. Effets cancérigènes

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

4. Valeurs toxicologiques de référence par voie digestive

4.1. VTR aigus

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

4.2. VTR intermédiaires

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

4.3. VTR chroniques

4.3.1. Effets non cancérigènes

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

4.3.2. Effets concérigènes

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

5. Choix des valeurs toxicologiques de référence

5.1. Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

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 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.

Propionaldéhyde

Choix des VTR selon la note DGS d'octobre 2014

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	8 µg.m ⁻³	-	A	modifications histologiques sur l'épithélium olfactif	LOAEL = 3 570 mg.m ⁻³	1000	EPA, 2008 (Union Carbide ; 1993)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

5.2. Choix raisonné des VTR

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles pour une même voie et une même durée d'exposition, les VTR peuvent être sélectionnées selon des critères de choix raisonnés. Cette démarche repose sur des critères de choix scientifiques établis à partir des recommandations, entre autres, de l'InVS (2002), de l'Ineris (2003), de l'AFSSET (2007) et de Doornaert B. *et al.* (2006) :

- Adéquation des voies d'exposition,
- Adéquation des durées d'exposition,
- Adéquation de la forme chimique,
- Transparence de l'explication de l'élaboration de la VTR (facteurs de sécurité, nature et caractéristiques des effets observés...),
- Analyse de la qualité scientifique de la VTR,
- Pertinence des données humaines ou de la transposition chez l'homme à partir de données animales : Les études menées chez l'homme sont favorisées si elles sont de qualité égale aux études réalisées chez l'animal,
- Date de mise à jour de la VTR et de l'étude clef.

Le choix raisonné concerne les VTR pour lesquelles il n'existe pas encore d'expertise nationale, soit sur sa construction soit sur son choix (Anses, Ineris).

5.2.1. VTR aiguë respiratoire

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

5.2.2. VTR 8h respiratoire

Il n'a pas été retrouvé de VTR 8h pour cette voie d'exposition.

5.2.3. VTR intermédiaires respiratoire

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

5.2.4. VTR chroniques respiratoire

▪ Effets non cancérigènes (système respiratoire) : 8 µg.m⁻³ (EPA, 2008)

L'EPA est le seul organisme à proposer une VTR pour cet effet, cette durée et cette voie d'exposition.

▪ Effets cancérigènes

Aucune VTR disponible pour ce type d'effets.

5.2.5. VTR aiguës digestive

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

5.2.6. VTR intermédiaire digestive

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

5.2.7. VTR chronique digestive

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

Propionaldéhyde

Choix raisonné des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition	Durée d'exposition	VTR	Temps d'exposition	Espèce	Effet critique	Dose critique Type, valeur	Facteur d'incertitude	Référence bibliographiques : organisme de référence (auteurs de référence)
Respiratoire	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	8h	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	8 µg.m ⁻³	-	A	modifications histologiques sur l'épithélium olfactif	LOAEL = 3 570 mg.m ⁻³	1000	EPA, 2008 (Union Carbide ; 1993)
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
Digestive	Aiguë	-	-	-	-	-	-	-
	Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets non cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-
	Chronique – Effets cancérogènes	-	-	-	-	-	-	-

6. Valeurs d'exposition professionnelles

Aucune valeur d'exposition professionnelle n'a été observée dans la littérature consultée.

7. Bibliographie

EPA (Environmental Protection Agency), 2008, Toxicological review of propionaldehyde (CAS No. 123-38-6). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), <http://www.epa.gov/ncea/iris/toxreviews/1011tr.pdf> (consulté le 04/01/13).

EPA (Environmental Protection Agency), 2008, Propionaldehyde CAS RN123-38, Integrated risk system Information, <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/1011.htm#oralrfd> (consulté le 04/01/13).

HSDB (Hazardous Substances Data Bank), 2009, Propionaldéhyde, CASRN 123-38-6, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?/.temp/~bvW0SV:l> (consulté le 10/06/10).

JOCE, 2009, RÈGLEMENT (CE) No 790/2009 DE LA COMMISSION du 10 août 2009 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges