

# Métaux et métalloïdes

|                                |
|--------------------------------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |
|--------------------------------|

|                     |
|---------------------|
| NGU/NFL - CLD - CLY |
|---------------------|

|            |
|------------|
| 12/05/2010 |
|------------|

|          |
|----------|
| Annexe 9 |
|----------|

## Antimoine (Sb)

Les informations présentées ci-après sont tirées pour l'essentiel du rapport de l'AFFSA : Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine de sept.2004.

### A) Propriétés intrinsèques

#### Propriétés physico-chimiques et origine

L'antimoine (Sb) est un métal blanc argenté à la dureté moyenne qui se casse facilement, il se situe à la frontière entre les métaux et les non-métaux. Les principales formes rencontrées dans l'environnement sont l'antimoine métal (Sb Cas n°7440-36-0), le trioxyde d'antimoine ( $\text{Sb}_2\text{O}_3$ , cas n° 1309-64-4), le tartrate d'antimoine et de potassium (cas n°28300-74-5) et le tartrate d'antimoine et de sodium (cas n°34521-09-0).

L'antimoine est peu abondant dans l'écorce terrestre, le minéral le plus important est la stibine ( $\text{Sb}_2\text{S}_3$ ) qui est associé à d'autres minéraux sulfurés dont la galène et la pyrite. Dans l'industrie, l'antimoine peut être utilisé avec d'autres métaux pour accroître leurs duretés (alliages de plomb, d'étain, de zinc...), pour la fabrication de semi-conducteurs et peut être présent dans les plastiques et les produits chimiques.

En milieu aqueux, l'antimoine est présent sous forme d'ions et de complexes solubles, la forme prédominante semble être pentavalente (AFSSA, 2004).

Du point de vue chimique, l'antimoine est très stable au contact de l'air et n'est attaqué ni par les acides, ni par les bases. En présence d'hydrogène, cependant, le trioxyde d'antimoine peut être réduit en trihydrure d'antimoine ( $\text{SbH}_3$ ), gaz toxique.

L'oxyde d'antimoine est une poudre blanche qui ne s'évapore pas. Seule une petite part peut se dissoudre dans l'eau. La plupart de l'oxyde d'antimoine produit est ajouté aux textiles et aux plastiques pour empêcher leur prise au feu.

#### Voies d'exposition et absorption

Pour la population générale, l'alimentation est la principale voie d'exposition à l'antimoine.

Lors d'exposition professionnelle (métallurgie, mines, industries chimiques), la voie respiratoire est la voie principale d'exposition, l'antimoine est alors essentiellement sous forme de trioxyde d'antimoine.

#### Métabolisation

L'importance de l'absorption par le tractus digestif dépend de la forme chimique de l'antimoine et de sa solubilité. L'absorption intestinale serait chez l'animal de l'ordre de 5 à 20%. Pour l'homme les rares données observées montrent des taux d'absorption de l'ordre de 5%.

### B) Valeurs guides

La réglementation française (décret n°2007-49 et arrêté du 11 janvier 2007) et la directive de la CE (03/11/98) donne une valeur guide de 5 µg/l pour l'antimoine. La valeur guide pour les eaux de boisson établie par l'OMS (Guidelines for drinking-water quality first addendum to third edition 2006) est de 20 µg/l.

Dans les sols et dans l'air on ne dispose pas de valeur guide réglementaire.

### C) Profil toxicologique

#### Classement

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

Absence de classement pour l'antimoine.

Le symbole classant le trioxyde d'antimoine **Xn** (nocif).

La phrase de risque qui le représente est **R40** (possibilité d'effets irréversibles de type cancer).

#### Effets cancérigènes

L'antimoine n'est pas classé par rapport à sa cancérogénicité.

Le trioxyde d'antimoine est **classé 2B** par le CIRC (cancérogène possible) et dans la **catégorie 3** pour l'union européenne. Il n'a pas fait l'objet de classement par l'US-EPA.

#### Effets Mutagènes et sur la reproduction

Non renseigné

#### Autres effets toxiques

Le potentiel toxique des formes pentavalentes de l'antimoine (les plus présentes dans l'eau) semble être moins prononcé que celui des formes trivalentes. Par ailleurs, les formes organiques de l'antimoine semblent moins toxiques que les formes inorganiques. (AFFSA, 2004)

La toxicité de l'antimoine et de ses composés varie avec l'état chimique de l'élément. Sous sa forme métallique, l'antimoine est relativement inerte. Lors des expositions chroniques au trioxyde d'antimoine, les manifestations les plus fréquemment rencontrées sont : des signes d'atteintes des muqueuses (irritations broncho-pulmonaires) et des signes cutanés. Dans des études à long terme, les animaux qui ont respiré les niveaux très bas d'antimoine ont subi une irritation de l'œil, la perte de cheveux, des dommages aux poumons, et des problèmes de cœur. L'ensemble des symptômes observés sont :

- Inappétence, fatigue, irritabilité;
- peau: irritations, éruptions;
- Irritation des muqueuses;
- atteintes hépatiques et hématologiques;
- troubles gastro-intestinaux (ulcères, crampes, diarrhées et vomissements);
- respiratoires (toux, bronchite, emphysème, pneumoconiose); rhinite, pharyngite, cloison nasale perforée;
- électrocardiogramme perturbé.

### **D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence**

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR). Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancers issus de la synthèse réalisée par l'AFFSA pour la voie orale (Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine, sept.2004), pour la voie inhalation, la seule VTR présentée est issue de l'US-EPA.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

| Différentes formes de l'antimoine (Sb) |                   |                          |                          |                     |        |        |
|----------------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------|--------|
| Exposition                             | Voie d'exposition | Effet ou Organe critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |

#### Formes indistinctes

|           |           |                           |     |      |                                                   |                     |
|-----------|-----------|---------------------------|-----|------|---------------------------------------------------|---------------------|
| Chronique | Ingestion | Baisse de longévité       | rat | 500  | DJT = $8,6 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j                 | OMS (1994)          |
| Chronique | Ingestion | Perte de poids            | rat | 1000 | DJT = <b><math>6 \cdot 10^{-3}</math> mg/kg/j</b> | OMS (2003)          |
| Chronique | Ingestion | Baisse de longévité       | rat | 1000 | RfD = $4 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j                   | US-EPA (1991)       |
| Chronique | Ingestion | Changements histologiques | rat | 300  | DJT = $2 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j                   | Santé Canada (1997) |

#### Trioxyde d'antimoine

|           |            |        |     |     |                                                      |               |
|-----------|------------|--------|-----|-----|------------------------------------------------------|---------------|
| chronique | Inhalation | poumon | rat | 300 | RfC = <b><math>0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3</math></b> | US-EPA (1995) |
|-----------|------------|--------|-----|-----|------------------------------------------------------|---------------|

### E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour la voie inhalation, la VTR établie par l'US-EPA pour le trioxyde d'antimoine **de  $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$**  sera retenue en rappelant que cette substance est classée comme un cancérogène possible ou probable.

Pour la voie orale, l'AFFSA dans son étude de juin 2004 préconisait de retenir la valeur OMS en indiquant que les critères de choix de la DJT étaient encore en discussion par la communauté scientifique. L'OMS ayant validé sa valeur en 2006, c'est cette valeur de  **$0,006 \text{ mg/kg/j}$**  que nous retiendrons pour les effets toxiques à seuil par ingestion.

## Arsenic (As)

### A) Propriétés intrinsèques

#### Propriétés physico-chimiques et origine

L'arsenic se présente généralement sous forme de cristaux gris, brillants, d'aspect métallique.

La masse molaire de l'arsenic est de 74,92 g/mol ; sa densité est de 5,727 et son point de fusion se situe entre 613 et 615°C (INERIS, 2004).

L'arsenic est assez répandu dans la nature en particulier dans les roches qui renferment plus de 99 % de l'arsenic présent dans la croûte terrestre sous forme de minerais. Ses principaux minerais sont : le mispickel (FeAsS), le réalgar (As<sub>2</sub>S<sub>2</sub>), l'orpiment (As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>), la loellingite (As<sub>2</sub>Fe). D'autres sources naturelles d'émission d'arsenic dans l'atmosphère sont l'activité volcanique et les feux de forêts.

Les composés de l'arsenic les plus couramment utilisés dans l'industrie sont le pentoxyde de di arsenic, l'arséniate de calcium, l'arsénite de cuivre, l'arsénite de sodium, le trichlorure d'arsenic et le trioxyde d'arsenic (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) le plus important commercialement.

La majeure partie de l'arsenic anthropique atmosphérique provient des fumées émanant des industries de production d'As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et de la combustion de produits fossiles (charbons, pétroles, huiles) qui contiennent un pourcentage important d'arsenic. En milieu réducteur et acide, on peut avoir dans les sols de l'arsine (gaz) dont la toxicité par inhalation est très élevée.

#### Voies d'exposition et absorption

Chez l'homme, l'absorption de l'arsenic est estimée à 95 % par voie orale et à 30 à 34 % par inhalation. La voie cutanée est une voie mineure d'absorption.

#### Métabolisation

L'arsenic est transformé dans le sang et distribué rapidement aux divers organes (pour les composés trivalents, foie et rein surtout ; pour les pentavalents, répartition plus générale). Les composés traversent les barrières hémato méningée et placentaire. Les composés trivalents sont transformés en composés pentavalents et l'élimination se fait par le rein.

### B) Valeurs guides

La concentration admissible dans les eaux de boisson en France est de 10 µg/l (décret n°2007-49 et arrêté du 11 janvier 2007). L'OMS a établi (Guidelines for drinking-water quality first addendum to third edition 2006), une valeur guide provisoire également de 10 µg/l pour les eaux de boisson.

Dans l'air, aucune valeur guide n'a été déterminée par l'OMS. L'OMS précise cependant que la concentration de 6,6.10<sup>-3</sup> µg/m<sup>3</sup> entrainerait pour une exposition durant la vie entière un excès de risque de 1.10<sup>-5</sup>.

La future transposition de la directive européenne 2004/107/CE en droit français devrait fixer, pour l'arsenic sous forme particulaire, une limite de concentration dans l'air de 0,006 µg/m<sup>3</sup>.

### C) Profil toxicologique

#### Classement

Le symbole classant l'arsenic est **T** (toxique). La phrase de risque qui le représente est : **R23/25** (toxique par inhalation et par ingestion). Le symbole classant le trioxyde de di arsenic est **T+** (très toxique).

Les phrases de risque qui le représentent sont : **R45** : peut causer le cancer, **R28** : également très toxique en cas d'ingestion, **R34** : provoque des brûlures.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

### Effets cancérigènes

Au niveau de l'UE, le pentaoxyde et le trioxyde de di-arsenic sont placés en **catégorie 1**. L'arsenic inorganique est cancérigène pour l'homme : le CIRC-IARC l'a placé dans le **groupe 1** (1987). L'arsenic et l'ensemble de ses composés inorganiques sont également classés par l'US-EPA dans le **groupe A** (1998).

### Effets Mutagènes

Le pentaoxyde d'arsenic, l'arséniate de plomb, l'arsenic, l'arsine ne sont pas classé mutagène.

### Effets sur la reproduction

Aucun des composés de l'arsenic n'est classé reprotoxique par l'Union européenne.

Des études épidémiologiques ont montré que les enfants des femmes exposés professionnellement par inhalation à l'arsenic présentaient un taux de malformation supérieur à celui attendu et un poids de naissance légèrement diminué, sans que cela soit corrélé avec l'exposition à l'arsenic.

### Autres effets toxiques

En toxicité chronique, les données fournies concernent l'arsenic inorganique (sans distinction entre les formes pentavalentes et trivalentes).

Les effets toxiques chroniques des dérivés inorganiques de l'arsenic sont des atteintes cutanées (hyperkératoses, hyper et hypo-pigmentation), des effets cardiovasculaires (troubles de la conduction, atteinte du système vasculaire périphérique), des atteintes du système nerveux (paresthésie des extrémités des pieds et des mains) et des effets hépatiques et hémorragiques (anémie et leucopénie).

## **D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence**

Les tableaux ci-après présentent dans un premier temps les VTR correspondant aux effets cancérigènes et dans un second temps les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer de **l'arsenic inorganique**.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS (INERIS –DRC-01-25590-00DF258 ; juillet.2006).

| <b>Arsenic - effets toxiques sans seuil</b> |                        |                          |                                                                |               |
|---------------------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------|
| Voie d'exposition                           | Type d'effet considéré | Observations portant sur | Valeur                                                         | Source        |
| Inhalation                                  | Cancer pulmonaire      | homme                    | ERU <sub>i</sub> = $4,3.10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ | US EPA (1998) |
|                                             |                        | homme                    | ERU <sub>i</sub> = $3,3.10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ | OEHHA (2002)  |
|                                             |                        | homme                    | ERU <sub>i</sub> = $1,5.10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ | OMS (2000)    |
| Ingestion                                   | Cancer peau            | homme                    | ERU <sub>o</sub> = $1,5 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$   | US EPA (1998) |
|                                             |                        | homme                    | ERU <sub>o</sub> = $9,45 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$  | OEHHA (2002)  |

| <b>Arsenic – effets toxiques à seuil</b> |                                                                |                          |                     |                                      |              |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|--------------|
| Voie d'exposition                        | Organe critique                                                | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur                               | Source       |
| Inhalation                               | Syst. nerveux, cardiovasculaire et effets sur le développement | souris                   | 1000                | REL = $0,015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ | OEHHA (2008) |

CAvA081644 – A22574 – Rav02706

NGU/NFL - CLD - CLY

12/05/2010

Annexe 9

|           |                    |       |    |                                                       |                  |
|-----------|--------------------|-------|----|-------------------------------------------------------|------------------|
|           | Système pulmonaire | homme | 10 | TCA =<br><b>1 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math></b> | RIVM<br>(2001)   |
| Ingestion | Syst. cutané       | homme | 3  | MRL =<br><b>0,0003 mg/kg/j</b>                        | ATSDR<br>(2007)  |
|           |                    | homme | 3  | RfD =<br><b>0,0003 mg/kg/j</b>                        | US EPA<br>(1993) |
|           |                    | homme | 2  | TDI =<br>1.10 <sup>-3</sup> mg/kg/j                   | RIVM<br>(2001)   |
|           |                    | homme | -  | DHTP =<br>0,015 mg/kg                                 | OMS<br>(1994)    |

### E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets **cancérogènes par ingestion** est celle proposée par l'US-EPA (IRIS 1998), soit un ERUo de **1,5 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>** (1998). Cette valeur a été établie à partir du rapport de synthèse réalisé par l'US EPA en 1988. Les études ayant fourni les valeurs pour l'établissement d'une relation dose effet sont celles de Tseng *et al.*, (1968) et Tseng (1977). Les effets critiques retenus sont le taux de prévalence de cancers cutanés en fonction des doses et de l'âge, selon un modèle multi-étapes de type linéaire et quadratique.

La VTR retenue pour les effets **cancérogènes par inhalation des formes inorganiques de l'arsenic** est celle proposée par l'OMS soit un ERUi de **1,5.10<sup>-3</sup> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )<sup>-1</sup>**, ce choix est réalisé compte tenu du nombre plus important d'études intégrées à l'élaboration de cette VTR.

L'US EPA propose un ERUi de 4,3.10<sup>-3</sup> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )<sup>-1</sup>. Cette valeur a été établie en prenant en compte l'apparition des cancers pulmonaires dans les études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel (Brown et Chu, 1983, Lee-Feldstein, 1983 ; Higgins, 1982 ; Enterline et Marsh, 1982). Il s'agit d'une moyenne géométrique calculée de 4,3.10<sup>-3</sup> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )<sup>-1</sup> à partir de deux moyennes géométriques de 2,6.10<sup>-3</sup> et 7,2.10<sup>-3</sup> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )<sup>-1</sup>. Cette moyenne est peu différente des VTR proposée par l'OMS et l'OEHA.

La valeur OMS, quant à elle, a été dérivée récemment en toute connaissance de cause et ne retient pas les calculs de l'US-EPA, en mélangeant les études retenues par cet organisme et des études plus récentes réalisées en Suède.

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **non cancérogènes par ingestion** des formes inorganiques de l'arsenic est celle proposée par l'US-EPA (1998) et l'ATSDR (2005), soit une RfD de **3.10<sup>-4</sup> mg/kg/j** pour les atteintes cutanées. On note que le facteur de sécurité est faible (3) et que la VTR sélectionnée est plus conservatoire que celle proposée par l'OMS et le RIVM.

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **non cancérogènes par inhalation** des formes inorganiques de l'arsenic est la valeur du RIVM de **1,0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$**  pour des atteintes sur le système pulmonaire. La valeur de l'OEHA est jugée trop contraignante en raison de l'espèce testée, connue pour être plus sensible à l'arsenic que l'homme et en raison du facteur de sécurité très élevé.

# Cadmium (Cd)

## A) Propriétés intrinsèques

### Propriétés physico-chimiques et origine

Le cadmium dans l'environnement n'est quasi jamais trouvé à l'état métallique, mais dans son état d'oxydation unique, c'est-à-dire +II. Le cadmium est un métal malléable trouvé le plus souvent dans l'environnement sous forme d'oxyde et de sels. La masse molaire du cadmium est de 112,4 g/mol. Sa densité est de 8,6 et son point de fusion est de 321 °C.

Le cadmium rejeté dans l'atmosphère provient de sources naturelles et anthropiques. Le cadmium présent dans la croûte terrestre peut être dispersé dans l'air par entraînement de particules provenant du sol et par les éruptions volcaniques. Cependant, les activités industrielles telles que le raffinage des métaux non ferreux, la combustion du charbon et des produits pétroliers, les incinérateurs d'ordures ménagères et la métallurgie de l'acier constituent les principales sources de rejet atmosphérique.

Dans l'eau, le cadmium provient de l'érosion naturelle, du lessivage des sols ainsi que des décharges industrielles et du traitement des effluents industriels et des mines.

Les principaux composés du cadmium sont l'oxyde de cadmium, le chlorure de cadmium, le sulfure de cadmium. Dans les sols, le cadmium existe sous forme soluble dans l'eau du sol :  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{CdSO}_4$ , ou sous forme de complexe insoluble inorganique ou organique avec les composants du sol. Malgré une tension de vapeur faible, le cadmium métal émet des vapeurs en dessous de son point de fusion, soit 321°C et même à l'état solide. Dans l'air les vapeurs de cadmium se transforment rapidement en oxyde. Ainsi, le cadmium se retrouve dans l'air principalement sous forme particulaire ; la principale forme étant l'oxyde de cadmium (les autres formes étant des sels de cadmium) (INERIS).

### Voies d'exposition et absorption

Par voie pulmonaire, une fraction du cadmium se dépose le long du tractus respiratoire en fonction de la taille et de l'hydro solubilité : pour l'oxyde de cadmium, elle varie de 10-30% pour les poussières à 25-50% pour les fumées. Les formes les plus solubles, chlorures et oxydes, sont absorbés à environ 90-100% et les sulfures sont absorbés à hauteur de 10%. Cette absorption peut se poursuivre pendant plusieurs semaines même après une inhalation unique [INRS, fiches Biotox].

Par voie digestive, l'absorption est d'environ 5%. Le taux d'absorption du cadmium est directement lié à la forme chimique. Ce taux d'absorption peut être augmenté lors de carences alimentaires en calcium, en fer, en zinc, en cuivre ou en protéines.

### Métabolisation

Le cadmium est transporté dans le sang fixé à l'hémoglobine ou aux métallothionéines. Il se concentre principalement dans le foie et les reins (entre 50 % et 70% de la charge totale) et peut également se retrouver dans le pancréas, la glande thyroïde, les testicules et les glandes salivaires. La demi-vie dans l'organisme est estimée comprise entre 20 et 30 ans.

Le cadmium est excrété dans les fèces, les urines et les phanères.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

## B) Valeurs guides

La concentration admissible dans les eaux de boisson en France et en Europe pour le cadmium est de 5 µg/l (décret n°2007-49 et arrêté du 11 janvier 2007).

L'OMS propose pour les eaux de boisson (Guidelines for drinking-water quality first addendum to third edition 2006) une concentration admissible de 3 µg/l.

L'OMS recommande une valeur guide de 0,005 µg/m<sup>3</sup> pour une exposition chronique par inhalation. Cette valeur de précaution non fondée formellement sur l'exploitation de relations dose-réponse a été établie sur la base du bruit de fond en Europe pour prévenir une augmentation de la teneur en cadmium dans les sols agricoles et protéger ainsi les générations futures.

La future transposition de la directive européenne 2004/107/CE en droit français devrait fixer, pour le cadmium sous forme particulaire, une limite de concentration dans l'air de 0,005 µg/m<sup>3</sup>.

## C) Profil toxicologique

### Classement

Le symbole classant le cadmium est **T** (toxique).

Les phrases de risque qui le représentent sont : **R22** (nocif en cas d'ingestion), **R40** (possibilité d'effets irréversibles), **R49** (peut causer le cancer par inhalation), **R48/23/25** (risque d'effet grave pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par ingestion).

### Effets cancérigènes

Le **chlorure** de cadmium, le **fluorure** de cadmium, l'**oxyde** de cadmium et le **sulfate** de cadmium sont classés en **catégorie 2** « substance devant être assimilée à des substances cancérogènes pour l'homme » par l'Union Européenne. Le **sulfure de cadmium** est quant à lui classé **catégorie 3** « substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles » par l'Union Européenne. L'ensemble des composés du cadmium est placé dans le **groupe 1** par l'IARC et le cadmium est considéré comme substance **probablement cancérigène** pour l'homme par **voie respiratoire** par l'US-EPA.

### Effets Mutagènes

Le cadmium métal n'est pas classée mutagène. Les chlorure et fluorure de cadmium sont classés **mutagènes 2**, substances devant être assimilées à des substances mutagènes pour l'homme, par l'union européenne.

### Effets sur la reproduction

Le cadmium métal n'est pas classé reprotoxique. Les chlorure et fluorure de cadmium sont classés **reprotoxiques 2** par l'union européenne, substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité ou causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine.

### Autres effets toxiques

Le principal organe cible est le rein. L'exposition chronique au cadmium entraîne l'apparition d'une néphropathie irréversible pouvant évoluer vers une insuffisance rénale. Une dégénérescence des cellules tubulaires rénales se manifeste précocement, elle est suivie par une réaction inflammatoire interstitielle puis une fibrose. Une atteinte glomérulaire a été observée chez des salariés exposés au cadmium (SFSP, 1999).

Par ingestion, les LOAEL les plus faibles induisant un dysfonctionnement rénal correspondent à une consommation quotidienne de 140 à 260 µg de cadmium pendant toute une vie (ce qui correspond à environ 14 à 26 µg/kg/semaine). Une dose de cadmium ingéré de 2 g environ induit des altérations rénales ce qui permet de définir un NOAEL de 0,0021 mg/kg/j.

Des troubles respiratoires sont rapportés pour des expositions cumulées atteignant des niveaux d'exposition plus élevés et lors d'expositions réalisées par inhalation. Ces troubles sont essentiellement liés aux effets

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

irritants des particules de cadmium. Dans de conditions d'exposition professionnelle au cadmium, l'altération de la fonction pulmonaire ne survient qu'après 20 ans environ d'exposition.

Des atteintes du squelette liées à une interférence avec le métabolisme du calcium sont également observées pour les expositions à des concentrations importantes.

## D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les tableaux ci-après présentent dans un premier temps les VTR correspondant aux effets cancérogènes et dans un second temps les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS (INERIS –DRC-01-25590-ETSC-Api/SD-N°00df249; janv.2004).

| Cadmium - effets toxiques sans seuil |                        |                          |                                                                                                                    |                     |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Voie d'exposition                    | Type d'effet considéré | Observations portant sur | Valeur                                                                                                             | Source              |
| Inhalation                           | Cancer pulmonaire      | homme                    | ERU <sub>i</sub> = $1,8 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$                                               | US EPA (1992)       |
|                                      |                        |                          | ERU <sub>i</sub> = $4,2 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$                                               | OEHHA (2002)        |
|                                      |                        | rats                     | CT0,05 = 5,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ soit<br>ERU <sub>i</sub> = $9,8 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ | Santé Canada (1992) |

| Cadmium – effets toxiques à seuil |                 |                         |                     |                                                      |                    |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|------------------------------------------------------|--------------------|
| Voie d'exposition                 | Organe critique | Observation portant sur | Facteur de Sécurité | Valeur                                               | Source             |
| Inhalation                        | Rein            | homme                   | 30                  | REL = $2 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$       | OEHHA (2003)       |
|                                   | Rein            | homme                   | 9                   | MRL = $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$                  | ATSDR (2008) draft |
| Ingestion                         | Rein            | homme                   | 10                  | RfD = $1 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ | US EPA (1994)      |
|                                   |                 | homme                   | -                   | TDI = $5 \cdot 10^{-4} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ | RIVM (2001)        |
|                                   |                 | homme                   | -                   | DHTP = $7 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}$         | OMS (1996)         |
|                                   |                 | homme                   | 100                 | REL = $5 \cdot 10^{-4} \text{mg}/\text{kg}$          | OEHHA (2003)       |
|                                   |                 | homme                   | 3                   | MRL = $0.0001 \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$          | ATSDR (2008) draft |

## E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets **cancérogènes par inhalation des formes inorganiques du cadmium** est celle proposée par l'US EPA soit  $1,8 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ .

Le cadmium n'étant considéré cancérogène que pour la voie inhalation, aucune VTR pour les effets sans seuil par voie orale ne sera retenu (en particulier, l'ERUo de l'OEHHA n'est pas retenu).

Pour les effets toxiques hors cancer par ingestion la valeur de l'ATSDR de 1999 est controversée en raison de l'effet retenu (augmentation du taux de  $\beta_2$ -microglobuline) qui ne constitue pas l'effet toxique majeur du cadmium. L'ATSDR a revu sa valeur en 2008, cette dernière est encore sous forme de DRAFT. La VTR

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

chronique retenue pour les effets toxiques **non cancérigènes par ingestion** est celle proposée par l'US-EPA et JECFA de  **$1.10^{-3}$  mg/kg/jour**.

La VTR retenue pour les effets **toxiques hors cancer par inhalation des formes inorganiques du cadmium** est celle proposée par l'OEHHA soit  **$0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$**  conformément à la circulaire DGS ; la valeur de l'ATSDR étant encore sous forme de DRAFT.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

# Chrome (Cr)

## A) Propriétés intrinsèques

### Propriétés physico-chimiques et origine

Le chrome peut exister sous plusieurs niveaux d'oxydation, principalement les niveaux d'oxydation III (chrome trivalent) et VI (chrome hexavalent). Les différentes formes chimiques qui sont trouvées dans l'environnement sont les ions  $\text{Cr}^{3+}$  et  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ , le trioxyde de chrome et certains composés du chrome VI qui sont le plus souvent d'origine anthropique. La masse molaire du chrome est de 52,0. Sa densité est de 7,14 et son point de fusion est de 1890°C.

Le chrome est un élément présent dans l'environnement de manière ubiquitaire qui est largement distribué dans la croûte terrestre, où il est principalement concentré dans les roches, avec comme principal minéral la chromite ( $\text{FeCr}_2\text{O}_4$ ).

Comme précisé ci-dessus ce sont principalement les composés trivalents et éventuellement hexavalents qui sont détectés dans l'environnement en quantités significatives, le chrome issu de la roche-mère étant généralement sous forme trivalente. Bien que la thermodynamique indique que le chrome VI peut exister de manière naturelle dans les sols, il est le plus souvent introduit dans l'environnement par les activités industrielles.

Les principales sources d'émission de chrome dans l'atmosphère sont l'industrie chimique, la combustion de gaz naturel, de pétrole et de charbon, avec dissémination secondaire par le vent des poussières contaminées par ces différentes sources.

Le chrome est, à l'état de traces, indispensable au bon fonctionnement des organismes (végétaux, animaux et humains), et peut à ce titre être considéré comme un oligo-élément, l'insuffisance de chrome pouvant induire des carences. A l'opposé une trop forte concentration de chrome dans l'organisme peut engendrer des effets toxiques.

Ce sont les formes hexavalentes du chrome qui sont à la fois les plus solubles et les plus toxiques.

### Voies d'exposition et absorption

Les composés du chrome VI pénètrent facilement dans l'organisme par toutes les voies d'exposition (orale, respiratoire et cutanée), alors que les composés du chrome III pénètrent difficilement et, en particulier, ils ne peuvent franchir la barrière cutanée.

L'absorption gastro-intestinale est estimée entre 0,5 et 2%.

Chez l'animal, lors d'une exposition par inhalation au chrome VI, l'absorption est importante, de l'ordre de 53 à 85%. Pour le chrome III, l'absorption est de l'ordre de 5 à 30%.

Le passage transcutané des composés les plus hydrosolubles du chrome VI est faible à travers la peau intacte (1 à 4 %) et n'a que peu d'incidence par rapport à l'exposition par inhalation. Concernant le coefficient de perméabilité cutanée depuis l'eau (cm/h), l'US EPA propose pour le chromate de sodium, un  $K_p$  de  $2 \cdot 10^{-3}$  et pour le dichromate de sodium, un  $K_p$  de  $10^{-3}$ .

### Métabolisation

Son transport est assuré par le sang (la teneur en chrome augmente surtout dans les hématies). Puis il est rapidement distribué et passe dans les organes où il s'accumule (au niveau des poumons, du foie, des reins, et des os). Son élimination est rapide et se fait essentiellement par voie urinaire (la demi-vie urinaire du chrome (VI) est de 15 à 41 heures).

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

## B) Valeurs guides

La concentration admissible en chrome total dans les eaux de boisson en France est de 50 µg/l (décret n°2007-49 et arrêté du 11 janvier 2007). L'OMS a établi en 2006 une valeur guide provisoire pour le chrome total dans les eaux de boissons équivalente (50µg/l).

La valeur guide dans l'air, recommandée par l'OMS pour l'Europe (2000), est de  $2,5 \cdot 10^{-4}$  µg/m<sup>3</sup> pour le chrome VI. L'OMS précise cependant que la concentration de 1 µg/m<sup>3</sup> en chrome VI entraînerait pour une exposition durant la vie entière un excès de risque de  $4 \cdot 10^{-2}$ . L'effet critique retenu est le cancer pulmonaire.

## C) Profil toxicologique

### Classement

Aucun étiquetage n'est appliqué au chrome métallique.

Le symbole classant le trioxyde de chrome (composé de chrome VI) est **T** (toxique).

Les phrases de risque qui le représentent sont : **R49** (peut causer le cancer par inhalation), **R25** (toxique par ingestion), **R36** (provoque de graves brûlures), **R43** (peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau).

### Effets cancérogènes

L'UE n'a pas établi de classification pour le chrome métal et pour les composés du chrome III ; Le trioxyde de chrome est classé en **catégorie 1**, les autres composés du chrome VI sont classés en **catégorie 2**.

L'IARC a placé les composés du chrome VI dans le **groupe 1** et les composés du chrome III ainsi que le chrome métal dans le **groupe 3**.

L'US-EPA a placé les composés du chrome VI dans le **groupe A** par la **voie respiratoire** et dans le **groupe D** par la **voie orale**, alors que les composés du chrome III ont été placés dans le **groupe D** quelle que soit la voie d'exposition.

### Effets Mutagènes

Les chromate et dichromate de sodium, le dichromate d'ammonium, les chromate et dichromate de potassium, le dichlorodioxyde de chrome sont classés en **catégorie 2** : « substances devant être assimilées à des substances mutagènes pour l'homme » par l'Union Européenne.

### Effets sur la reproduction

Aucun des composés du chrome n'est classé reprotoxique par l'Union Européenne.

### Autres effets toxiques

Le chrome n'est pas volatil (INERIS) ce qui explique que les données toxicologiques par voie respiratoire ne concernent que le chrome particulaire.

Le tractus respiratoire est l'organe cible des effets lors de l'exposition par inhalation aux dérivés du chrome III et du chrome VI. Il s'agit alors d'atteintes au site de contact. Le chrome et ses dérivés peuvent avoir un effet sensibilisant qui se manifeste par de l'asthme et des dermatites, mais le nombre d'individus sensibilisés reste faible par comparaison aux concentrations parfois élevées.

Des atteintes hépatiques ont été décrites lors de l'exposition professionnelle au trioxyde de chrome, des atteintes oculaires ont également été mises en évidence lors de l'exposition directe aux dérivées du chrome.

Des dermites eczématiformes et des ulcérations sont observés lors d'exposition par la voie dermique.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

## D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR). Les tableaux ci-après présentent dans un premier temps les VTR correspondant aux effets cancérogènes et dans un second temps les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS (INERIS-DRC-01-05590-00DF253, Déc.2004)

| Chrome VI - effets toxiques sans seuil |                        |        |                                                                                       |                     |
|----------------------------------------|------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Voie d'exposition                      | Type d'effet considéré | Espèce | Valeur                                                                                | Source              |
| Inhalation                             | Cancer du poumon       | homme  | $ERU_i = 1,2 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$                             | US-EPA (1998)       |
|                                        |                        | homme  | $ERU_i = 4 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$                               | OMS (2000)          |
|                                        |                        | homme  | $CT05 = 0,66 \mu\text{g}/\text{m}^3$<br>$ERU_i = 0,075 (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ | Santé Canada (1997) |
|                                        |                        | homme  | $ERU_i = 0,15 (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$                                          | OEHHA (2002)        |
|                                        |                        | homme  | $ERU_i = 4 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$                               | RIVM (2001)         |

**Nous ne retiendrons pas de VTR chronique pour les effets toxiques cancérogènes du chrome VI par ingestion compte tenu du classement D par l'US-EPA et cela malgré l'existence d'une VTR proposée par l'OEHHA.**

L'OEHHA propose un  $ERU_o$  de  $0,42 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$  pour une exposition au chrome VI par voie orale (2002). Cette valeur a été calculée à partir d'une étude de cancérogénèse expérimentale chez la souris, exposée à 1 mg de  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  par jour ( $0,26 \text{ mg Cr}/\text{j} = 8,39 \text{ mg Cr}/\text{kg}/\text{j}$  en prenant un poids moyen de 31 g) durant deux ans (Borneff *et al.*, 1968). 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 multiétape linéarisé, le risque a été estimé à  $3,17 \cdot 10^{-2} (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$  chez la souris. L'extrapolation à l'homme a été faite en calculant un facteur d'extrapolation de  $13,1 (70 \text{ kg} / 0,031 \text{ kg})^{1/3}$ .

| Chrome III – effets toxiques à seuil |                 |                         |                     |                                            |               |
|--------------------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|--------------------------------------------|---------------|
| Voie d'exposition                    | Organe critique | Observation portant sur | Facteur de sécurité | Valeur                                     | Source        |
| Inhalation                           | foie            | homme                   | 10                  | TCA = 60 µg/m³ (métal insoluble)           | RIVM (2001)   |
| Ingestion                            |                 | rat                     | 1000                | RfD = 1,5 mg/kg/j                          | US EPA (1998) |
|                                      |                 | rat                     | 1000                | RfD = 1,5 mg/kg/j                          | ATSDR (2000)  |
|                                      |                 | rat                     | 100                 | TDI = 5 mg/kg/j (métal insoluble)          | RIVM (2001)   |
|                                      |                 | rat                     | 100                 | TDI = 5 10 <sup>-3</sup> mg/kg/j (soluble) | RIVM (2001)   |

CAvA081644 – A22574 – Rav02706

NGU/NFL - CLD - CLY

12/05/2010

Annexe 9

| <b>Chrome VI aérosol - effets toxiques à seuil</b> |                 |                         |                     |                               |               |
|----------------------------------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------|
| Voie d'exposition                                  | Organe critique | Observation portant sur | Facteur de sécurité | Valeur                        | Source        |
| Inhalation subchronique                            | poumon, nez     | homme                   | 100                 | MRL = 0,005 µg/m <sup>3</sup> | ATSDR (2000)  |
| Inhalation                                         |                 | homme                   | 30                  | RfC = 0,008 µg/m <sup>3</sup> | US-EPA (1998) |

| Chrome VI Particulaire - effets toxiques à seuil |                  |                         |                     |                                                      |                     |
|--------------------------------------------------|------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------------------------------|---------------------|
| Voie d'exposition                                | Organe critique  | Observation portant sur | Facteur de sécurité | Valeur                                               | Source              |
| Inhalation subchronique                          | Bronches poumons | -                       | 30                  | MRL = 1 µg/m³                                        | ATSDR (2000)        |
| Inhalation                                       |                  | rat                     | 300                 | RfC = <b>0,1 µg/m³</b>                               | US-EPA (1998)       |
|                                                  |                  | rat                     | 100                 | REL = 0,2 µg/m³ (soluble sauf CrO₃)                  | OEHHA (2003)        |
|                                                  |                  | homme                   | 300                 | REL = 2 10 <sup>-3</sup> µg/m³(CrO₃)                 | OEHHA (2003)        |
| Ingestion                                        | -                | rat                     | 900                 | RfD = <b>3 10<sup>-3</sup> mg/kg/j</b>               | US-EPA (1998)       |
|                                                  | Bronches poumons | rat                     | 500                 | TDI = 5 10 <sup>-3</sup> mg/kg/j                     | RIVM (2001) prov    |
|                                                  |                  | rat                     | 100                 | REL = 2 10 <sup>-2</sup> mg/kg/j (soluble sauf CrO₃) | OEHHA (2003)        |
|                                                  | Syst. digestif   | Souris                  |                     | MRL = 1.10 <sup>-3</sup> mg/kg/j                     | ATSDR (2008 – prov) |
|                                                  | Syst. sanguin    | rat                     |                     | MRL = 5.10 <sup>-3</sup> mg/kg/j                     | ATSDR (2008 – prov) |

## E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

### Chrome III

La VTR chronique retenue pour **les effets toxiques non cancérogènes du chrome III** par **inhalation** est celle du RIVM qui est de **60 µg/ m<sup>3</sup>**.

La VTR chronique retenue pour **les effets toxiques non cancérogènes du chrome III** par **ingestion** est celle proposée par le l'US-EPA et l'ATSDR qui est de **1,5 mg/kg/j**. Cette valeur est retenue par principe de sécurité, bien que les effets toxiques dans ces études ne soient pas marqués.

### Chrome VI particulaire

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **cancérogènes du chrome VI par inhalation** est celle de l'OMS datant de 2000 qui est de **4.10<sup>-2</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>**. Cette valeur a été établie à partir de plusieurs études épidémiologiques (Hayes *et al.*, 1979 ; Langard, 1980 ; Langard *et al.*, 1990), dont certaines assez récentes complètent celle retenue par l'US EPA. Dans ces études l'effet retenu est la survenue de cancer pulmonaire, l'OMS a retenu la moyenne géométrique des ERUi de ces études.

Le choix de retenir la valeur établie par l'OMS repose sur le nombre d'études prises en compte (les autres organismes ne retenant que l'étude épidémiologique de Mancuso, 1975), par contre les incertitudes de l'évaluation devront intégrer la gamme d'ERUi synthétisée par l'OMS de 1,1 10<sup>-2</sup> à 1,3 10<sup>-1</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>.

La VTR chronique retenue pour **les effets toxiques non cancérogènes du chrome VI (particulaire)** par **inhalation** est celle de l'US-EPA datant de 1998 qui est de **0,1 µg/m<sup>3</sup>** pour les effets sur les bronches et les poumons. Cette VTR n'est applicable qu'aux composés du chrome VI sous forme particulaire et ne

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

peut donc s'appliquer aux émissions atmosphériques de composés du chrome VI à l'état gazeux ou en aérosols. Le niveau de confiance de cette valeur est considéré comme **moyen** par l'US-EPA, on peut aussi considérer qu'elle surestime le danger par le choix de l'effet critique et du facteur de sécurité (10) retenu pour l'extrapolation à partir d'une étude subchronique.

La VTR chronique retenue pour **les effets toxiques non cancérigènes du chrome VI (particulaire)** par **ingestion** est celle proposée par l'US-EPA (1998), soit une RfD de  **$3 \cdot 10^{-3}$  mg/kg/j**. Le niveau de confiance accordé à cette valeur par l'US-EPA est faible, et compte tenu de sa construction mais surtout compte tenu de l'effet critique retenu, elle doit être appliquée avec prudence et discernement.

#### Chrome VI aérosol

La VTR chronique retenue pour **les effets toxiques non cancérigènes du chrome VI (aérosol)** par **inhalation** est celle de l'US-EPA datant de 1998 qui est de  **$0.008 \mu\text{g}/\text{m}^3$**  pour les effets sur le septum nasal.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

## Cobalt (Co)

### A) Propriétés intrinsèques

#### Propriété physico-chimique et origine

Le cobalt (cas n°7440-48-4) est présent dans la nature où il représente environ 0,002 % de la croûte terrestre. Il est souvent associé au nickel, à l'argent, au plomb et au cuivre.

Le cobalt entre dans la composition de nombreux alliages utilisés dans les industries électrique, aéronautique et automobile (avec le chrome, le nickel, le molybdène, le béryllium, l'aluminium ou le cuivre), ou d'alliages très durs pour coupe rapide (avec le chrome, le molybdène ou le tungstène). Il est employé dans la fabrication d'aimants permanents, de métaux réfractaires, de pigments pour le verre et les céramiques, de siccatifs et de pigments dans l'industrie des peintures et des vernis, de fertilisants agricoles et d'additifs alimentaires pour animaux.

Le cobalt est présent naturellement dans les sols. La poussière entraînée par le vent, les éruptions volcaniques et les feux de forêts constituent les principales sources naturelles d'exposition.

#### Métabolisation

Le cobalt en poudre est absorbé chez l'homme comme chez l'animal, par inhalation ou ingestion ; les solutions peuvent pénétrer à travers la peau. La poudre métallique inhalée est retenue dans les poumons puis absorbée lentement.

Administré par voie orale, le cobalt est stocké dans les régions proximales et distales de la muqueuse intestinale et libéré par la desquamation de l'épithélium. L'absorption orale est incomplète et dépend de la dose et du composé (5 à 45 %) ; il en résulte une excrétion fécale proportionnelle à la dose et une excrétion urinaire indépendante de la dose.

L'excrétion d'une dose orale se fait par les fèces (80 % en 5 jours, la majorité en 48 heures), le reste est éliminé par les reins.

Chez l'homme, quelle que soit la voie d'exposition (inhalation, injection ou ingestion) la majorité du cobalt est éliminée rapidement ; une faible proportion est excrétée lentement avec une demi-vie de l'ordre de plusieurs années. Dans le cas d'une inhalation accidentelle, après une clairance rapide de la plus grande partie du cobalt absorbé, le reste (10 % environ) est éliminé avec une demi-vie biologique de 5 à 15 ans. Après une ingestion accidentelle, la clairance sanguine est triphasique avec des demi-vies de 0,5, 2,7 et 59 jours ; les deux phases rapides sont liées à l'élimination fécale du cobalt non absorbé.

### B) Valeurs guides

La concentration admissible en cobalt dans les eaux de boisson en France et en Europe n'est spécifiée. L'OMS ne donne pas non plus de recommandation (valeur guide) quant aux concentrations dans les eaux potables.

On ne dispose pas de valeur réglementaire ou valeur guide pour les milieux air et sol.

### C) Profil toxicologique

#### Classement

Le symbole classant le cobalt (cas n°7440-48-4) est **Xn** (nocif).

Les phrases de risque qui le représentent sont : **R42/43** (peut entraîner une sensibilisation par inhalation et contact avec la peau), **R53** (Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique).

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

### Effets cancérogènes

Outre le cobalt métal, le sulfate de cobalt, le chlorure de cobalt, l'oxyde de cobalt et le sulfure de cobalt sont les principales formes toxiques de cobalt. Seules deux de ces formes ont été classées par l'union Européenne pour leurs effets cancérogènes.

- Sulfate de cobalt : classé **catégorie 2** - Substance pouvant être assimilée à des substances cancérogènes pour l'homme, (2004),
- Chlorure de cobalt : classé **catégorie 2** - Substance pouvant être assimilée à des substances cancérogènes pour l'homme (2004).

En 1991, le cobalt et les composés du cobalt ont été classés dans le **groupe 2B** (éventuellement cancérogènes pour l'homme) par l'IARC, ils ne sont pas classés par l'US-EPA.

### Effets mutagènes

Aucun des composés du cobalt n'est classé mutagène par l'Union Européenne.

### Effets sur la reproduction

Aucun des composés du cobalt n'est classé reprotoxique par l'Union Européenne.

### Autres effets toxiques

Les intoxications publiées chez l'homme concernent principalement des expositions par inhalation et ont surtout été décrites dans l'industrie des métaux frittés. Quelques cas anciens d'intoxications par ingestion ont été décrits dans des contextes non professionnels. L'exposition cutanée entraîne des atteintes allergiques locales.

Le système respiratoire est l'une des principales cibles lors d'une exposition par inhalation. Chez l'homme, une exposition de 6 heures à 0,038 mg/m<sup>3</sup> de cobalt entraîne une diminution de la ventilation pulmonaire par obstruction bronchique chronique. Les effets sur le système respiratoire d'une exposition chronique professionnelle par inhalation sont multiples. Il est observé de l'irritation respiratoire, une respiration bruyante, de l'asthme, des pneumonies et une fibrose pour des niveaux d'exposition de 0,007 à 0,893 mg de cobalt/m<sup>3</sup> et des durées d'exposition de 2 à 17 ans.

Une exposition professionnelle à des poussières de cobalt entraîne des cardiomyopathies caractérisées par des anomalies fonctionnelles ventriculaires et une cardiomégalie. Le cobalt est considéré comme un agent cardiomyopathogène faible par inhalation alors qu'il s'agit d'un effet toxique majeur par voie orale. De plus, une légère diminution du nombre d'érythrocytes et du taux d'hémoglobine a été observée chez 82 salariés exposés à 0,125 mg de cobalt/m<sup>3</sup>.

Chez l'homme, comme chez l'animal, l'exposition au cobalt par voie orale se caractérise par des effets respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux, hématologiques, musculosquelettiques, hépatiques, rénaux, oculaires, thyroïdiens et sur l'état général.

Chez des femmes enceintes, une supplémentation en chlorure de cobalt à hauteur de 0,5 à 0,6 mg de cobalt/kg/jour pendant 90 jours se caractérise par des cas d'intolérance gastrique.

## **D) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence**

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer du **cobalt**.

| <b>Cobalt - effets toxiques à seuil -</b> |                   |                    |        |                     |                                      |                 |
|-------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------|---------------------|--------------------------------------|-----------------|
| Exposition                                | Voie d'exposition | Cible              | Espèce | Facteur de sécurité | Valeur                               | Source          |
| chronique                                 | ingestion         | Muscle cardiaque   | homme  | 30                  | TDI =<br><b>0,0014 mg/kg/j</b>       | RIVM<br>(2000)  |
|                                           | Inhalation        | Système pulmonaire | homme  | 10                  | MRL =<br><b>0,1 µg/m<sup>3</sup></b> | ATSDR<br>(2004) |
|                                           |                   | Système pulmonaire | homme  | 100                 | TCA =<br>0,5 µg/m <sup>3</sup>       | RIVM<br>(2000)  |

CAvA081644 – A22574 – Rav02706

NGU/NFL - CLD - CLY

12/05/2010

Annexe 9

### **E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques**

Pour les effets à seuil du cobalt par voie inhalation, la MRL de l'ATSDR (2004) de **0,1 µg/m<sup>3</sup>** sera retenue pour des effets potentiels sur le système pulmonaire.

Pour la voie orale, malgré des incertitudes élevées mentionnées par l'ATSDR, la TDI du RIVM (2000) pour des effets potentiels sur le muscle cardiaque de **0,0014 mg/kg/j** sera retenue. Une discussion devra néanmoins être conduite, cette valeur étant considérée comme incertaine.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

# Manganèse (Mn)

## A) Propriétés intrinsèques

### Propriétés physico-chimiques et origine

Le manganèse (Mn, CAS n°7439-96-5) est un constituant majeur de la croûte terrestre, il est généralement associé à la présence de fer.

Dans l'industrie, il est utilisé avec le fer dans la fabrication d'alliages (fonte et acier, et métallurgie de l'aluminium, cuivre, nickel, etc.), il peut également être utilisé dans la coloration du verre, comme constituant de piles électrodes.

Le manganèse est un élément indispensable au fonctionnement physiologique normal chez toutes les espèces animales.

### Voies d'exposition et absorption et métabolisation

La principale voie d'exposition au manganèse est l'alimentation. En milieu de travail, ce produit est absorbé principalement par les voies respiratoires. L'absorption cutanée est considérée négligeable. Il est faiblement absorbé par les voies digestives. L'INERIS (2007) donne un taux d'absorption de 3 à 5% chez l'homme.

## B) Valeurs guides

La réglementation française (décret n°2007-49 et arrêté du 11 janvier 2007) et la directive de la CE (03/11/98) donne une valeur guide de 50 µg/l pour le manganèse. La valeur guide pour les eaux de boisson établie par l'OMS (Guidelines for drinking-water quality first addendum to third edition 2006) est de 400 µg/l précisant qu'une concentration inférieure peut altérer l'apparence de l'eau (dépôts noirâtres).

L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) propose une valeur guide pour le manganèse de 0,15 µg/m<sup>3</sup> pour une exposition moyenne annuelle.

Dans les sols, on ne dispose pas de valeur guide réglementaire.

## C) Profil toxicologique

### Classement

Absence de classement pour le manganèse. Le dioxyde de manganèse est classé **Xn** (nocif) et représenté par les phrases de risque **R20/22** (nocif par inhalation et ingestion).

### Effets cancérigènes, mutagènes et sur la reproduction

Le manganèse est placé dans la **catégorie D** (non classifiable) par l'US-EPA (1988), il n'est pas classé par l'union européenne ou l'OMS.

### Autres effets toxiques

La toxicité du manganèse dépend de la voie d'exposition. Par voie orale, plusieurs maladies neurologiques peuvent être liées, soit à un défaut, soit à un excès de manganèse. Les effets provoqués par une surconsommation de manganèse concernent le système nerveux central (fatigue, tremblements, dystonie).

Par voie inhalation, depuis le début du XIX<sup>ème</sup> siècle, le manganèse est connu comme toxique pour les travailleurs des industries lourdes.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

## D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR). Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancers issus de la recherche auprès des principales bases de données (ATSDR, OMS, US-EPA, RIVM et Health Canada).

| Manganèse  |                   |                          |                          |                     |        |        |
|------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------|--------|
| Exposition | Voie d'exposition | Effet ou Organe critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |

### Formes indistinctes

|           |            |                         |       |      |                           |                    |
|-----------|------------|-------------------------|-------|------|---------------------------|--------------------|
| Chronique | Ingestion  | -                       | homme | 3    | DJT = 0.06 mg/kg/j        | OMS (2004)         |
|           |            | Système nerveux central | homme | 1    | RfD = <b>0,14 mg/kg/j</b> | US-EPA (1996)      |
|           | Inhalation | Système neurologique    | homme | 1000 | RfC = <b>0,05 µg/m³</b>   | US-EPA (1993)      |
|           |            |                         | homme | 100  | MRL = 0,3 µg/m³           | ATSDR (2008) draft |
|           |            |                         | homme | 300  | REL = 0,09 µg/m³          | OEHA (2008)        |
|           |            |                         |       |      |                           |                    |

## E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour la voie inhalation, la VTR établie par l'ATSDR (2000) de 0,04 mg/m³ n'est pas maintenue, et la valeur de 2008 est encore sous forme de Draft. La valeur retenue est celle de l'US-EPA de **0,05 µg/m³**.

Pour le risque chronique non cancérogène par **ingestion**, l'US-EPA propose une RfD orale (0,14 mg/kg/j) basée sur une dose sans effets (NOAEL) de 10 mg/j. Cette dose correspond pour une population moyenne à une dose sans effets irréversibles sur la santé de l'individu, ce qui ne veut pas dire que des doses supérieures impliquent des effets toxiques (US-EPA). Cette valeur est applicable sans facteur de sécurité pour l'ingestion d'aliments. Cependant, dans le calcul d'une exposition par l'eau de boisson ou le sol, IRIS recommande d'utiliser un facteur de sécurité de 3, abaissant ainsi la RfD à  $4,67 \cdot 10^{-2}$ , qui a été arrondi à  $4,6 \cdot 10^{-2}$ , afin de ne pas minimiser le risque.

La RfD =  **$4,6 \cdot 10^{-2}$  mg/kg/j** de l'US-EPA est retenue pour la boisson et les sols.

La RfD =  **$1,4 \cdot 10^{-1}$  mg/kg/j** de l'US-EPA est retenue pour l'ingestion de végétaux.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

# Mercure (Hg)

## A) Propriétés intrinsèques

### Propriétés physico-chimiques et origine

Le mercure est le seul métal à se présenter sous forme liquide dans les conditions normales de température et de pression, conditions pour lesquelles il émet spontanément des vapeurs. La masse molaire du mercure métallique est de 200,59 g/mol, sa densité est de 13,55 et son point de fusion est de -38,9°C. Sa densité de vapeur est de 6,93.

Le mercure peut se présenter sous différentes formes :

- Le **mercure sous forme métallique (HgII) ou mercure élémentaire** (CAS n°7439-97-6) qui est toxique uniquement par inhalation. Le mercure est le seul métal pour lequel il peut y avoir une exposition environnementale significative à la forme élémentaire. Dans l'air, on va trouver le mercure essentiellement sous forme métallique. Il est à noter que ce métal a un fort potentiel de bioaccumulation, c'est-à-dire qu'il se fixera facilement dans les tissus lipidiques des êtres vivants.
- Le **mercure inorganique Hg** : essentiellement chlorure de mercure (CAS n°7487-94-7), sulfure de mercure (CAS n°1344-48-5), oxyde de mercure (CAS n°21908-53-2). Il se forme dans les sols par réduction du HgII et est toxique par voie orale et inhalation. Les composés inorganiques du mercure sont très peu volatils.
- Le **mercure organique** : essentiellement MeHg (méthylmercure, CAS n° 22967-92-6) mais aussi EtHg ou (Me)<sub>2</sub>Hg. Il peut être formé par processus microbien à partir du mercure métallique. Sous cette forme, le mercure est toxique par voie orale et inhalation. L'acidification du milieu augmente le taux de méthylation, en particulier chez les organismes aquatiques (poissons, mollusques..).

La méthylation du mercure inorganique peut se faire de façon abiotique (en particulier dans les sédiments) ou biotique, grâce à l'action de bactéries ou d'organismes aquatiques. On trouve ainsi de 0,01 à 10% de mercure sous forme méthylée dans l'eau et les sédiments, environ 15% dans les algues, de 20 à 50% dans les invertébrés et de 80 à 99% dans les poissons.

### Voies d'exposition et absorption

L'air ambiant et les amalgames dentaires sont les sources principales d'exposition aux vapeurs de mercure, alors que c'est la ration alimentaire qui est la source d'exposition aux composés du méthyle-mercure. L'exposition au méthyle-mercure aéroporté est de 2 ou 3 ordres de grandeur au-dessous de la prise quotidienne par la nourriture et, dans ce contexte, sera considérée comme insignifiante.

Le tableau suivant résume les taux d'absorption mis en évidence par les principales études sur l'absorption des différentes formes du mercure.

| Voie d'exposition | Mercure élémentaire                   | Mercure inorganique                          | Mercure organique                  |
|-------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Orale</b>      | < 0,01% (homme) *<br>nd **            | 7 - 15% (homme) **<br>jusqu'à 10 % (homme) * | 95% (homme) **<br>> 90 % (homme) * |
| <b>Inhalation</b> | 75 - 85% (homme) **<br>80 % (homme) * | 40% (animal)**                               | -                                  |
| <b>Cutanée</b>    | 2,6% (homme) **                       | faible                                       | 75% (animal) **                    |

\* source INRS, fiche biotox

\*\* source INERIS, fiche de mai 2005

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

nd \*\* : la valeur affichée dans le tableau de synthèse de l'INERIS fait vraisemblablement référence à une forme inorganique (chlorure mercurique)

### Métabolisation

Le métabolisme et le comportement physiologique du mercure varient considérablement en fonction de son degré d'ionisation. Il passe facilement les membranes pulmonaires en raison de sa forte diffusabilité et de sa liposolubilité. Il passe ensuite rapidement dans le système sanguin : 10 mn après la fin de l'exposition, 70 % du mercure est absorbé. L'accumulation se fait ensuite dans le foie et dans les reins.

## **B) Valeurs guides**

La concentration admissible en mercure dans les eaux de boisson en France et en Europe est de 1 µg/l (décret n°2007-49 et arrêté du 11 janvier 2007). L'OMS (Guidelines for drinking-water quality, first addendum to third edition, 2006) propose une valeur guide de 0,6 µg/l pour les formes inorganiques du mercure.

L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) propose une valeur guide de 1 µg/m<sup>3</sup> pour les vapeurs de mercure inorganique pour une exposition moyenne annuelle. L'OMS précise cependant que des effets sur le système immunitaire ne peuvent être exclus à de plus faibles concentrations.

## **C) Profil toxicologique**

### Classement

Le symbole classant le mercure métal et ses composés inorganiques est **T** (toxique).

Les phrases de risque qui les représentent sont : **R23** (toxique par inhalation), **R33** (danger d'effet cumulatif)

### Effets cancérogènes

En l'état actuel des connaissances, le mercure métallique n'est pas considéré comme cancérogène pour l'homme de même que les composés inorganiques du mercure.

L'IARC (1997) a placé le **mercure métal et les composés inorganiques du mercure** dans le **groupe 3**, et le **méthylmercure** dans le **groupe 2B**.

Le **mercure élémentaire** (inorganique) est **classé D**, « preuves non adéquates chez l'homme et preuves insuffisantes chez l'animal » par l'US EPA. Le **chlorure mercurique** et le **méthylmercure** sont **classés C** « Preuves inadéquates chez l'homme et preuves limitées chez l'animal » par l'US EPA en 1995.

### Effets Mutagènes

Aucun des composés du mercure n'est classé mutagène par l'Union Européenne.

### Effets sur la Reproduction

Aucun des composés du mercure n'est classé reprotoxique par l'Union Européenne.

### Autres effets toxiques

- **Mercure élémentaire** : L'organe cible majeur est le système nerveux central. Des expositions à long terme et à faibles concentrations (25-80 µg/m<sup>3</sup>) provoquent des tremblements, de l'irritabilité, une faible concentration intellectuelle et des troubles de la mémoire. On observe également une diminution de la capacité psychomotrice et de la neurotransmission. L'exposition à long terme au mercure élémentaire montre que le rein est également un organe cible. En cas de contact avec des plaies ouvertes, le mercure, à des concentrations très élevées, peut provoquer des inflammations locales.
- **Mercure inorganique** : Le rein est l'organe cible après exposition par voie orale au mercure inorganique. En milieu industriel, l'exposition au mercure inorganique est associée à une protéinurie, et parfois à une néphropathie qui pourrait être d'origine immunitaire.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

Pour les voies d'absorption par contact cutané et par inhalation, les informations ne sont pas disponibles.

- **Mercuré organique** : La voie orale est la voie d'absorption principale du mercure organique et le cerveau est le principal organe cible. Les fonctions sensorielles telles que la vue et l'ouïe aussi bien que les zones du cerveau impliquées dans la coordination motrice sont généralement affectées.

#### D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR). Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS (INERIS-DRC-00-N°25590–N°99DF389, version2, Nov. 2006).

| Mercure – effets toxiques à seuil             |                   |                 |        |                     |                                    |               |
|-----------------------------------------------|-------------------|-----------------|--------|---------------------|------------------------------------|---------------|
| Exposition                                    | Voie d'exposition | cible           | espèce | Facteur de sécurité | valeur                             | source        |
| Mercure élémentaire                           |                   |                 |        |                     |                                    |               |
| chronique                                     | Inhalation        | Système nerveux | homme  | 100                 | REL = 0,09 µg/m³                   | OEHHA (2003)  |
|                                               |                   |                 |        | 30                  | RfC = 0,3 µg/m³                    | US EPA (1995) |
|                                               |                   |                 |        | 30                  | <b>MRL = 0,2 µg/m³</b>             | ATSDR (1999)  |
|                                               |                   |                 |        | 30                  | TCA = 0,2 µg/m³                    | RIVM (2001)   |
| Mercure inorganique (* : chlorure mercurique) |                   |                 |        |                     |                                    |               |
|                                               | Inhalation        | Système nerveux | homme  | 100                 | REL = 0,09 µg/m³                   | OEHHA (2003)  |
| chronique                                     | Inhalation        | Système nerveux | homme  | 20                  | Valeur guide = 1 µg/m³             | OMS (2000)    |
|                                               | Ingestion         | rein            | rat    | 1000                | RfD = 3.10 <sup>-4</sup> mg/kg/j * | US EPA (1995) |
|                                               | Ingestion         | rein            | rat    | 100                 | TDI = 2.10 <sup>-3</sup> mg/kg/j * | RIVM (2001)   |

CAvA081644 – A22574 – Rav02706

NGU/NFL - CLD - CLY

12/05/2010

Annexe 9

| Mercure Organique (méthyl mercure : *, acétate de phényl mercure : **) |       |                            |        |     |                                         |               |
|------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------|--------|-----|-----------------------------------------|---------------|
| chronique                                                              | Orale | Effet sur le développement | enfant | 10  | TDI = 1.10 <sup>-4</sup> mg/kg/j *      | RIVM (2000)   |
|                                                                        |       | Effet sur le développement | enfant | 4,5 | <b>MRL= 3 10<sup>-4</sup> mg/kg/j *</b> | ATSDR (1999)  |
|                                                                        |       | Syst. nerveux              | homme  | 10  | RfD = 10 <sup>-4</sup> mg/kg/j *        | US EPA (2001) |
|                                                                        |       | Syst. rénal                | rat    | 100 | RfD = 8 10 <sup>-5</sup> mg/kg/j **     | US EPA (1996) |
|                                                                        |       | -                          | homme  | -   | DJT= 4,7 10 <sup>-4</sup> mg/kg/j *     | AFSSA (2002)  |
| Mercure Total                                                          |       |                            |        |     |                                         |               |
| chronique                                                              | Orale | -                          | -      | -   | DHT= 5.10 <sup>-3</sup> mg/kg/sem.      | OMS (2004)    |
|                                                                        |       | -                          | -      | -   | DJT = 7,1 10 <sup>-4</sup> mg/kg        | AFSSA (2002)  |

### E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **non cancérigènes** du mercure par **inhalation (élémentaire sous forme de vapeurs et inorganique sous forme de poussières)** est celle établie par l'ATSDR à  **$0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$** . Cette valeur est jugée suffisante pour protéger le sous groupe le plus sensible (fœtus et enfants), elle est légèrement plus faible que celle établie par l'US-EPA avec un degré de confiance moyen ; quant à la valeur plus élevée préconisée par l'OMS, elle ne semble pas couvrir l'ensemble des effets toxiques du mercure.

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **non cancérigènes** du mercure par **ingestion** est celle établie par l'US EPA, soit  **$3.10^{-4}$  mg/kg/j**. Cette valeur a été établie à partir d'études chez le rat, après ingestion de **chlorure mercurique**, elle correspond donc à la toxicité par ingestion des formes **inorganiques du mercure**, qui sont absorbées par la voie digestive, en tenant compte de plus d'effets très sensibles (reprotoxiques), elle est donc très protectrice. Elle ne concerne pas le mercure métal, qui n'étant pas absorbé par la voie digestive n'a pas, sur le principe à être pris en compte selon cette voie d'absorption.

# Nickel (Ni)

## A) Propriétés intrinsèques

### Propriétés physico-chimiques et origine

Le nickel peut se présenter sous différentes formes : Poussière de nickel, Sels solubles de nickel (CAS n° 7440-02-0), Sulfure de nickel (nickel Sulfide) (CAS n° 12035-72-2), Carbonyl de nickel (CAS n° 13463-39-3).

Le nickel est probablement un élément trace essentiel pour les mammifères.

La masse molaire du nickel est de 58,69 g/mol, sa densité est de 8,9 et son point de fusion est de 1455°C.

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.

Le nickel est obtenu principalement à partir des minerais de nickel sulfurés (pyrrhotite nickelifèreuse, pentlandite, chalcopryrite) dans lesquels sont également présents le fer et le cuivre.

Le nickel est utilisé dans la production d'aciers inoxydables et d'aciers spéciaux. Il est également employé dans la production d'alliages non ferreux utilisés par exemple dans la fabrication de pièces de monnaie, d'outils, d'ustensiles de cuisine.

Les composés du nickel sont présents sous forme particulière dans l'atmosphère.

### Voies d'exposition et absorption

Les voies d'exposition au nickel dans la population générale sont l'inhalation d'air ou de fumée de tabac qui contient du nickel, l'ingestion de nourriture ou d'eau contaminée, ou un contact cutané avec des pièces ou d'autres métaux constitués de nickel.

Par inhalation, le taux d'absorption se situe entre 20 et 35%.

L'absorption par ingestion est faible du fait que la plus grande partie du nickel ingéré est éliminée par les fèces. Pour le sulfate de nickel, le taux d'absorption par ingestion varie de 0,7 à 27% ; il est de 3% chez des volontaires ayant ingéré 5,6 mg de nickel sous forme de sulfate. Par ailleurs, le taux d'absorption par ingestion est nettement plus élevé chez des sujets à jeun que lorsque le produit est ingéré au cours d'un repas.

### Métabolisation

La déposition, la rétention et l'absorption pulmonaire des composés du nickel sont régies par les propriétés physico-chimiques des particules : dans le cas de particules solubles dans les milieux biologiques déposées dans les alvéoles, la demi-vie peut être de quelques heures ; dans le cas de particules insolubles, la clairance demande plusieurs semaines, voire plusieurs années. Même en cas de dépôts pulmonaires de fortes doses de produits insolubles, la concentration de nickel dans le sang reste très faible ; elle est plus élevée dans le cas de composés solubles.

Au niveau des organes, le nickel ne se retrouve en quantité appréciable que dans les reins et les poumons. Il est excrété rapidement dans l'urine à des taux très variables et un peu également dans la sueur. En cas d'ingestion, la plus grande partie du nickel est éliminé par les fèces.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

## B) Valeurs guides

La concentration admissible en nickel dans les eaux de boisson en France et en Europe est de 20 µg/l (décret n°2007-49 et arrêté du 11 janvier 2007). L'OMS (Guidelines for drinking-water quality, first addendum to third edition, 2006) propose une valeur guide pour les eaux potables de 70 µg/l pour le nickel.

Dans l'air, aucune valeur guide n'a été déterminée par l'OMS. L'OMS précise cependant que la concentration de 0,025 µg/m<sup>3</sup> entraînerait pour une exposition durant la vie entière un excès de risque de 1.10<sup>-5</sup>.

La future transposition de la directive européenne 2004/107/CE en droit français devrait fixer, pour le nickel sous forme particulaire, une limite de concentration dans l'air de 0,02 µg/m<sup>3</sup>.

## C) Profil toxicologique

### Classement

Le symbole classant le nickel est **Xn** (nocif). Les phrases de risque qui le représentent sont : **R40** (possibilité d'effets irréversibles), **R43** (peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau).

Le symbole classant le monoxyde de nickel est **T** (toxique). Les phrases de risque qui le représentent sont : **R49** (peut causer le cancer par inhalation), **R43** (peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau).

### Effets cancérigènes

L'Union Européenne classe le nickel dans le **groupe 3**. Mais le dioxyde de nickel, le disulfure de di-nickel, le monoxyde de nickel, le sulfure de nickel et le trioxyde de di-nickel sont quant-à eux classés dans le **groupe 1**.

Le CIRC-IARC a placé dans le groupe 1 tous les composés du nickel (oxydes, sulfates et sulfures) et le nickel métal dans le **groupe 2B** en raison de preuves jugées insuffisantes chez l'homme.

Les **sulfures de nickel et les poussières de nickel** sont placés en **classe A** par l'US-EPA (1995), mais les autres formes du nickel n'ont pas été évalués par cette instance.

### Effets Mutagènes

Aucun des composés du nickel n'est classé mutagène par l'Union Européenne.

### Effets sur la reproduction

Aucun des composés du nickel n'est classé reprotoxique par l'Union Européenne.

### Autres effets toxiques

Le nickel est connu depuis longtemps comme l'allergène le plus courant pour la peau. L'exposition professionnelle semble moins importante pour cette sensibilisation que le contact journalier avec des objets usuels (bijoux, pièces de monnaie...). 40 à 50 % de personnes sensibilisées développent des dermatoses eczématiformes récidivantes. De nombreux cas d'asthme sont liés à une exposition à des composés solubles du nickel. En milieu professionnel, cet asthme peut être associé à une dermatose de contact, à un urticaire ou une rhinite.

L'inhalation de composés de nickel peut avoir des effets sur les voies respiratoires et le système immunitaire. Les composés solubles sont plus toxiques que les composés insolubles. De nombreux cas d'asthmes sont liés à une exposition à des composés solubles du nickel.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

## D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR). Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS (INERIS-DRC-01-DR029, Juil. 2006).

| Nickel - effets toxiques sans seuil |                               |                          |                                                           |              |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------|
| Voie d'exposition                   | Type d'effet considéré        | Observations portant sur | Valeur                                                    | Source       |
| Inhalation                          | Cancer du Poumon et du larynx | homme                    | $ERU_i = 3,8 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ | OMS (2000)   |
|                                     |                               | homme                    | $ERU_i = 2,6 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ | OEHHA (2002) |

| Nickel – effets toxiques à seuil |                                 |                         |                     |                                                      |                      |
|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
| Voie d'exposition                | Organe critique                 | Observation portant sur | Facteur de sécurité | Valeur                                               | Source               |
| Inhalation                       | Système respiratoire            | Homme et animaux        | 30                  | $MRL = 9 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$       | ATSDR (2005)         |
|                                  |                                 | rat                     | 100                 | $TCA = 5 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$       | RIVM (2001)          |
|                                  |                                 | lapin                   | 1000                | $TC = 1,8 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$      | Santé Canada (1993)  |
|                                  |                                 | rat                     | 30                  | $REL = 0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$                  | OEHHA (2005)         |
| Ingestion                        | Diminution poids organes        | rat                     | 300                 | $RfD = 2 \cdot 10^{-2} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ | US EPA (1996)        |
|                                  |                                 | rat                     | 100                 | $TDI = 5 \cdot 10^{-2} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ | RIVM (2001)          |
|                                  |                                 | -                       | -                   | $RfD = 5 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ | JECFA                |
|                                  | Rein                            | rat                     | 1000                | $RfD = 8 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ | ITER (1999)          |
|                                  | Diminution du poids des organes | rat                     | 300                 | $REL = 0,05 \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$            | OEHHA (2005)         |
| Nickel oxyde (1313-99-1)         |                                 |                         |                     |                                                      |                      |
| inhalation                       | Système respiratoire            | rat                     | 300                 | $REL = 0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$                   | OEHHA (2003)         |
|                                  |                                 | rat                     | 1000                | $TC = 2 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$        | Health Canada (1993) |

## E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets **cancérigènes par inhalation**, on retient la valeur établie récemment par l'OMS à partir du registre des cancers du poumon observés en Norvège chez des travailleurs en raffinerie de nickel entre 1968 et 1987 (Andersen et coll., 1992, 1996) soit  $3,8 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ . Ces études ont été publiées récemment, elles tiennent compte des éventuels facteurs de confusion (tabagisme en particulier).

Compte tenu de l'absence d'évidence d'effets cancérogènes du nickel par ingestion et contact cutané, l'ERUI ci-dessus ne sera pas dérivé en ERUo.

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **non cancérogènes du nickel par inhalation** est celle de l'ATSDR (2005) de  $0,09 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Cette valeur établie à partir d'études sur l'homme et présentant un

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

facteur de sécurité faible est préférée à celle plus conservatoire du RIVM (0,05 µg/m<sup>3</sup>) établie à partir d'études sur les rats.

La VTR chronique retenue pour les effets **toxiques non cancérogènes du nickel par ingestion** est celle de l'US-EPA soit **0,02 mg/kg/j**.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

# Plomb (Pb)

## A) Propriétés intrinsèques

### Propriétés physico-chimiques et origine

Le plomb est un métal de couleur gris-bleu, mou et malléable. La masse molaire du plomb est de 207,20, sa densité est de 11,34 et son point de fusion est de 327,5°C. Les composés inorganiques du plomb ne sont pas volatils tandis que les composés organiques peuvent être volatils.

Dans l'air, les émissions de plomb sont principalement anthropiques, cependant depuis les deux dernières décennies, avec la disparition de la consommation de l'essence plombée, la pollution atmosphérique par le plomb a considérablement diminuée.

Le plomb peut être présent sous plusieurs formes, qui dépendront essentiellement des conditions redox et de pH du milieu, mais aussi des espèces rencontrées dans le sol. Ce métal peut ainsi se trouver sous la forme inorganique (ions libres en solution ( $Pb^{2+}$ ), complexe ( $Pb^{2+}$ /acide fulvique), ions adsorbés dans des colloïdes ( $Pb^{2+}/Fe(OH)_3$ ), mais c'est sa forme organique (essentiellement tétraalkyl de plomb) qui est la plus toxique pour l'homme. Le plomb tétraéthyl est un additif des carburants plombés.

### Voies d'exposition et absorption

Le plomb pénètre dans l'organisme essentiellement par voie digestive (50% pour l'enfant de 2 ans et 5 à 10% pour l'adulte) et par voie pulmonaire (20 à 30%).

La principale voie d'absorption est digestive, les sources étant constituées par les aliments (le lait, l'eau, les boissons) et également les écailles de peinture, les poussières présentes en milieu domestique et les poussières présentes dans le sol ingérées particulièrement par les jeunes enfants (2 à 3 ans) par portage main-bouche.

### Métabolisation

Le plomb absorbé passe dans la circulation sanguine ou plus de 90% est fixé aux globules rouges au niveau de la membrane et de l'hémoglobine ; le reste diffuse dans le sérum. Il est ensuite distribué à tous les organes et tissus, richement vascularisés. Le plomb ne s'accumule pas dans les poumons. Il traverse la barrière placentaire et peut s'accumuler dans les tissus fœtaux.

Le plomb inorganique n'est pas métabolisé dans l'organisme. Le plomb absorbé est éliminé par la voie urinaire. Le plomb, en raison de sa similarité avec le calcium peut également être excrété dans le lait.

## B) Valeurs guides

La concentration admissible en plomb dans les eaux de boisson en France aujourd'hui est de 25 µg/l (décret n°2007-49 et arrêté du 11 janvier 2007), cette valeur sera abaissée à partir du 25 décembre 2013 à 10 µg/l qui correspond à la valeur guide au niveau Européen (directive 98/83/CE) et à la valeur recommandée par l'OMS (Guidelines for drinking-water quality first addendum to third edition 2006).

L'objectif de qualité de l'air correspond en France à une concentration de **0,5 µg/m<sup>3</sup>** en moyenne annuelle (décret 2002-213 de février 2002). L'OMS préconise également de ne pas dépasser le seuil de 0,5 µg/m<sup>3</sup> en exposition moyenne annuelle.

## C) Profil toxicologique

### Classement

Le symbole classant le plomb est **T** (toxique).

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

Les phrases de risque qui le représentent sont : **R20/22** (également nocif par inhalation et par ingestion), **R33** (danger d'effet cumulatif), **R61** (risque pendant la grossesse d'effet néfaste pour l'enfant), **R62** (risque possible d'altération de la fertilité).

#### Effets cancérogènes

L'Union Européenne classe le plomb et ses dérivés dans les catégories suivantes:

- **Catégorie 3** : les chromates, sulfochromates et sulfochromates molybdates de plomb sont des substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante.
- **Catégorie 1** : l'arséniate de plomb est cancérogène pour l'homme.

L'IARC classe le plomb et ses dérivés dans les groupes suivants :

- **Groupe 2A** pour le plomb et ses dérivés inorganiques
- **Groupe 1** : les chromates et arsénates de plomb sont considérés séparément et classés comme cancérogènes pour l'homme (1987).
- **Groupe 3** : les composés organiques ne peuvent être classés pour leur cancérogénicité pour l'homme (1987).

Enfin, l'US-EPA le classe dans le groupe **B2** : le plomb et ses dérivés inorganiques pourraient être potentiellement cancérogènes pour l'homme (1989).

#### Effets Mutagènes

Aucun des composés du plomb n'est classé mutagène par l'Union Européenne.

#### Effets sur la reproduction

Le plomb et l'ensemble de ses composés sont **classés R1** par l'Union Européenne.

Chez l'homme, les études suggèrent qu'une exposition à long terme au plomb de plusieurs années, de l'ordre de 6 à 10 ans (plombémie supérieure à 400 µg/L), provoque une réduction de la production des spermatozoïdes et, donc, un risque d'hypofertilité. Par ailleurs, le plomb perturbe la sécrétion d'hormones sexuelles.

Les enfants sont par contre à fortiori la cible privilégiée des effets du plomb sur la croissance de l'os. Plusieurs études mettent en évidence une corrélation négative entre plomb d'une part, poids, taille et périmètre thoracique des enfants d'autre part.

Par ailleurs, l'exposition à de faibles doses de plomb entraîne des effets sur le développement neurocomportemental dans la petite enfance.

#### Autres effets toxiques

Si l'exposition par ingestion prédomine dans la population générale, et l'inhalation en milieu professionnel, ces deux voies sont le plus souvent indiscernables l'une de l'autre. Pour pallier la difficulté qui consiste à identifier ces différentes voies et sources d'exposition, les effets du plomb sur l'homme sont identifiés à partir de la dose interne de plomb mesurée dans le sang (plombémie).

Les principaux effets toxiques liés à une exposition chronique au plomb sont des neuropathies motrices avec déficit intellectuel, des altérations des reins et du système reproducteur (infertilité masculine), ainsi que des inhibitions de la synthèse de l'hémoglobine, et de la vitesse de la conduction nerveuse, effets qui ont pu être associés à des plombémies précises par l'ATSDR. On considère actuellement qu'une plombémie de 100 µg/L est une concentration critique à ne pas dépasser.

Le plomb s'accumule dans l'organisme et sa toxicité se manifeste vraisemblablement sans seuil de dose ainsi les jeunes enfants, pourraient, selon l'OMS présenter des déficits cognitifs et des troubles dans le métabolisme de la vitamine D, pour des plombémies inférieures à 100 µg/L.

Des études réalisées en milieu professionnel ont montré que le plomb peut exercer un effet dépressur sur la glande thyroïde pour des niveaux d'exposition élevés (Tuppurainen *et al.*, 1988 ; Robins *et al.*, 1983).

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

Pour des expositions moins importantes, des troubles d'ordre neurologiques ont été observés chez l'adulte comme chez l'enfant : irritabilité, troubles du sommeil, anxiété, perte de mémoire, confusion, sensation de fatigue.

L'exposition chronique au plomb produit aussi des effets sur le système nerveux périphérique (paresthésie, faiblesse musculaire, crampes...), des effets hématologiques (anémies), des effets rénaux et des effets cardio-vasculaires (l'implication possible du plomb dans une hypertension artérielle est cependant controversée).

#### D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR). Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS (INERIS-DRC-01-25590-ETSC-API/SD –N°00df257, Fév.2003).

| Plomb - effets toxiques sans seuil |                        |                 |                                                                               |              |
|------------------------------------|------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Voie d'exposition                  | Type d'effet considéré | Organe critique | Valeur                                                                        | Source       |
| Inhalation                         | Tumeurs rénales        | rat             | ERU <sub>i</sub> = $1,2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ | OEHHA (2002) |
| Ingestion                          |                        | rat             | ERU <sub>o</sub> = $8,5 \cdot 10^{-3} (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$    | OEHHA (2002) |

| Plomb – effets à toxiques seuil |                                                            |                     |        |                                                         |             |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------|--------|---------------------------------------------------------|-------------|
| Voie d'exposition               | Organe Cible                                               | Facteur de sécurité | Espèce | Valeur                                                  | Source      |
| Ingestion                       | SNC, Rein, Cellule sanguine, Reproduction et développement | -                   | homme  | DJT = $3,5 \cdot 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ | OMS (1993)  |
|                                 |                                                            | -                   | homme  | TDI = $3,6 \cdot 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ | RIVM (2001) |

(1)International Atomic Energy Agency

#### E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Selon l'US-EPA, les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique du plomb indiquent que la dérivation d'un ERU selon les méthodes conventionnelles ne décrirait pas correctement le risque potentiel. Ainsi, le groupe d'évaluation de l'US-EPA recommande de ne pas déterminer de valeur numérique d'ERU. Cependant, l'IARC s'est prononcé sur le caractère cancérigène probable des sels inorganiques de plomb, et sur le caractère non cancérigène des composés organiques. Dans une approche sécuritaire, et en l'absence d'information sur la spéciation du plomb, nous proposons de tenir compte des valeurs proposées par l'OEHHA. Pour les effets **cancérigènes par inhalation**, on retient la valeur de  $1,2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ . Pour les effets **cancérigènes par ingestion**, on retient la valeur de  $8,5 \cdot 10^{-3} (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ .

La VTR chronique retenue pour les **effets toxiques non cancérigènes du plomb** et de ses composés inorganiques par **ingestion** est celle proposée par l'OMS (1993) de  $3,5 \cdot 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ . L'établissement de cette valeur, qui fait référence à des études chez l'homme, n'a nécessité l'application d'aucun facteur de sécurité. Cette valeur sera peut-être réévaluée dans l'avenir compte tenu du caractère relativement ancien des études de base et de l'évolution des connaissances, pour mise en cohérence avec la valeur guide pour l'air ci-dessous) ; on peut considérer qu'elle sous-estime peut être le danger.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAVA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

L'US-EPA dans sa base de données IRIS (2004) ne propose pas de RfD considérant que des effets sur la santé peuvent se produire sans signe manifeste de toxicité, en particulier chez les enfants. Ainsi, dans le cadre d'études portant spécifiquement sur les risques liés au plomb, des méthodes spécifiques d'évaluation (basées sur les niveaux de plomb dans le sang) doivent être mises en œuvre.

Pour le plomb, on ne dispose pas de VTR pour des durées d'exposition chroniques. Pour l'ensemble de la population (dont population sensible), une comparaison avec la **valeur guide de l'OMS de 0,5 µg/m<sup>3</sup>** sera conduite afin d'apprécier qualitativement l'impact de la présence de cette substance sur la population.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

## Thallium (Tl)

### A) Propriétés intrinsèques

Le thallium (Tl, Cas n°7440-28-0) est un solide métallique de couleur blanc-bleu dans les conditions ambiantes. Le thallium est un métal très dense (d'où la désignation : métaux lourds) que l'on trouve en impuretés en association avec d'autres éléments, notamment la blende (sulfure de zinc) (INRA, 1997). La masse molaire du thallium est de 204,37. Son point de fusion est de 303,5°C et sa densité est de 11,85 g/ml à 20 °C.

Le thallium est omniprésent dans la nature à de faibles concentrations. On le rencontre en particulier dans les minerais sulfurés de divers métaux lourds tels, le zinc, le cuivre, le fer et le plomb ainsi que dans les minéraux de potassium, césium et rubidium. Les sources de production du thallium sont les fonderies de zinc, de plomb et parfois de cuivre et de fer et les usines d'acide sulfurique.

Le sulfate de thallium a été utilisé en médecine afin de réduire la sudation et pour guérir certaines infections telles les maladies transmises sexuellement, la teigne tondante, le typhus, la tuberculose et la malaria. Le thallium entrait également dans la composition de crème épilatoire, de rodenticides et d'insecticides, cependant ces utilisations sont désormais strictement limitées.

Le thallium et ses composés ont des applications industrielles très diverses. Notamment :

- dans les thermomètres pour basses températures (inférieur à -59°C) fabriqués d'un mélange de mercure et de thallium;
- dans la fabrication de verres spéciaux avec une haute résistance et un faible point de fusion, contenant du thallium et du sélénium;
- dans les équipements de laser;
- dans les dispositifs électriques et électroniques comme semi-conducteur et compteur à scintillation;
- dans certaines lampes au mercure (l'addition l'halogénure de thallium augmente le rendement de la lumière et les changements de son spectre);
- dans les alliages avec le plomb, le zinc, l'argent et l'antimoine pour augmenter la résistance à la corrosion;
- comme catalyseur de réactions organiques par exemple les oxydations d'hydrocarbures et d'oléfines (les composés de thallium sont utilisés lors de synthèse organique);
- dans la production d'imitation du bijou, de feu d'artifice, les pigments et les teintures, l'imprégnation de bois et de cuir contre les bactéries et les champignons et dans les analyses minéralogiques;
- dans les centrales électriques qui utilisent du charbon;
- dans la maçonnerie de briques et en cimenterie;

#### Voies d'exposition et absorption

La substance peut être absorbée par l'organisme par inhalation de ses aérosols, à travers la peau et par ingestion.

### B) Valeurs guides

En France (décret n°2007-49 et arrêté du 11 janvier 2007), en Europe (directive européenne 98/83/CE) ne proposent pas de valeur guide pour le thallium dans les eaux potables. Il en est de même de l'OMS (Guidelines for drinking-water quality first addendum to third edition 2006).

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

## C) Profil toxicologique

### Classement

Le thallium métal (TI, Cas n°7440-28-0) est considéré comme très toxique (**T+**).

Les phrases de risques qui le représentent sont : **R26/28** (très toxique en cas d'inhalation et d'ingestion), **R33** (danger d'effets cumulatifs), **R53** (pouvant entraîner des effets néfastes à long terme sur l'environnement aquatique)

Parmi toutes les autres formes du Thallium, seul le Sulfate de dithallium est classé et présente des phrases de risques. Il est considéré comme très toxique (**T+**), irritant (**Xi**) et dangereux pour l'environnement.

Les phrases de risques qui lui sont associées sont : **R28** (très toxique en cas d'ingestion), **R48/R25** (toxique risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion), **R38** (irritant pour la peau), **R51-53** (toxique pour les organismes aquatiques, pouvant entraîner des effets néfastes à long terme sur l'environnement aquatique).

### Effets cancérogènes

Les composés du Thallium et le Thallium ne sont pas classés par l'union européenne, l'OMS. Ils sont dans la **catégorie D** (non classifiables) par l'US-EPA.

### Effets sur la reproduction

Le thallium n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets reprotoxiques par l'UE (absence de classement).

### Autres effets toxiques

La substance peut avoir des effets sur le système cardio-vasculaire, le système nerveux et peut provoquer la perte des cheveux.

Des variations de la tension artérielle peuvent être provoquées par des effets directs de thallium sur le système nerveux autonome. L'intoxication au thallium peut être la cause d'une neuropathie périphérique symétrique ou périphérique. Ce sont surtout les nerfs distaux (plus que proximaux) qui sont affectés, et plus tôt. Par ailleurs, peu de dommages se produisent dans des nerfs avec des axones plus courts, par exemple, nerfs crâniens.

Des désordres visuels et des névrites rétrobulbaires peuvent se développer et persister pendant des mois après l'exposition à des produits contenant du thallium, pouvant aller jusqu'à l'atrophie optique.

## D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document. Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancers.

| Thallium – différentes formes |            |                   |                 |                         |                     |            |               |
|-------------------------------|------------|-------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|------------|---------------|
| Formes                        | CAS        | Voie d'exposition | Organe critique | Observation portant sur | Facteur de sécurité | Valeur     | Source        |
| Acétate de Thallium           | 563-68-8   | ingestion         | /               | /                       | /                   | Pas de RfD | US-EPA (2009) |
| Carbonate de Thallium         | 6533-73-9  |                   |                 |                         |                     | Pas de RfD | US-EPA (2009) |
| Chloride de Thallium          | 7791-12-0  |                   |                 |                         |                     | Pas de RfD | US-EPA (2009) |
| Nitrate de Thallium           | 10102-45-1 |                   |                 |                         |                     | Pas de RfD | US-EPA (2009) |

CAvA081644 – A22574 – Rav02706

NGU/NFL - CLD - CLY

12/05/2010

Annexe 9

|                      |            |  |  |  |  |            |               |
|----------------------|------------|--|--|--|--|------------|---------------|
| Selenite de Thallium | 12039-52-0 |  |  |  |  | Pas de RfD | US-EPA (2009) |
| Sulfate de Thallium  | 7446-18-6  |  |  |  |  | Pas de RfD | US-EPA (2009) |

## E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Précédemment, la base de données d'IRIS donnait un résumé pour chacun des cinq sels de thallium (acétate de thallium, carbonate de thallium, chlorure de thallium, nitrate et sulfate de thallium). Les valeurs de RfD précédentes pour ces sels solubles, qui allaient de  $8.10^{-5}$  à  $9.10^{-5}$  mg/kg-j, étaient basées sur la même étude principale de l'Institut de recherches du Midwest [MRI] [1988]. Dans l'évaluation précédente, le groupe de dose le plus élevé dans l'étude principale (0.25 mg/kg-j de sulfate de thallium ou 0.20 mg/kg-j TI) n'a pas été identifié comme le niveau "sans aucun effet défavorable observé" (NOAEL) et une approche de NOAEL-LOAEL a été utilisée pour identifier le point de départ. La RfD précédente a été estimée en utilisant un facteur d'incertitude de 3 000 (10 pour extrapoler du subchronique aux données chroniques, 10 pour l'extrapolation intra-espèce, 10 pour représenter la variabilité d'interespèce et 3 pour le manque d'informations sur les effets reprotoxiques).

Les informations disponibles sur la toxicité du thallium proviennent d'études qui sont généralement de mauvaise qualité. L'étude du MRI (1988) qui a été choisie comme l'étude principale contient certains biais critiques (par exemple, l'incidence élevée d'alopécie<sup>11</sup>, le manque d'examen histopathologique de l'échantillon de peau dans les basses et moyennes doses testées et l'examen inadéquate des effets neurotoxiques). Par conséquent, l'US-EPA préfère ne pas estimer de RfD pour des sels de thallium solubles.

<sup>11</sup> Perte de cheveux

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

# Vanadium (Va)

## A) Propriétés intrinsèques

### Propriétés physico-chimiques et origine

Le vanadium (V, cas n° 7440-62-2) est un élément trace de la croûte terrestre. Le vanadium est un métal solide à la température ambiante qui n'a pas d'odeur. Il est souvent combiné à l'oxygène, le sodium et le soufre.

Dans l'industrie, le vanadium est utilisé dans la fabrication de caoutchouc, de plastiques, de céramiques. Il est aussi utilisé dans l'industrie chimique comme catalyseur.

### Voies d'exposition et absorption et Métabolisation

Non renseigné

## B) Valeurs guides

La réglementation française (décret n°2007-49 et arrêté du 11 janvier 2007) et la directive de la CE (03/11/98) ne donnent pas de valeur guide pour le vanadium. Il n'existe pas non plus de valeur guide pour les eaux de boisson pour l'OMS (Guidelines for drinking-water quality, first addendum to third edition, 2006).

Dans les sols et dans l'air on ne dispose pas de valeur guide réglementaire.

L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) propose une valeur guide pour le manganèse de 1 µg/m<sup>3</sup> pour une exposition moyenne journalière (24 h) correspondant donc à une exposition aigue.

## C) Profil toxicologique

### Classement

Absence de classement pour le vanadium.

### Effets cancérigènes, mutagènes et sur la reproduction

Le vanadium n'est pas classifié comme cancérigène (**groupe 3** du CIRC/IARC, **classe D** de l'US EPA), les preuves de cancérogénicité sont insuffisantes chez l'homme et chez l'animal

### Autres effets toxiques

Les études épidémiologiques sur les travailleurs ont montré que le vanadium pouvait présenter des effets par inhalation. Pour une exposition chronique, ces effets vont de l'irritation de l'appareil respiratoire (irritation, toux...) à des effets plus marqués tels que des bronchites chroniques et des pneumonies.

Les effets résultants d'une exposition humaine au vanadium par ingestion sont encore mal connus. On dispose de quelques études expérimentales chroniques sur le rat et la souris rapportées par l'ATSDR (1993). Les conclusions relatent des effets sur le poids corporel chez le rat et la souris exposées au sulfate de vanadyle et des effets sur le développement chez des rats exposés au méta vanadate de sodium.

## D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR). Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires existantes.

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CAvA081644 – A22574 – Rav02706 |          |
| NGU/NFL - CLD - CLY            |          |
| 12/05/2010                     | Annexe 9 |

| Vanadium   |                   |                          |                          |                     |        |        |
|------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------|--------|
| Exposition | Voie d'exposition | Effet ou Organe critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |

#### Formes indistinctes

|              |           |      |     |     |                        |                 |
|--------------|-----------|------|-----|-----|------------------------|-----------------|
| Subchronique | Ingestion | rein | rat | 100 | MRL =<br>0.003 mg/kg/j | ATSDR<br>(1992) |
|--------------|-----------|------|-----|-----|------------------------|-----------------|

#### Pentaoxyde de vanadium (cas n° 1314-62-1)

|           |           |               |     |     |                               |                  |
|-----------|-----------|---------------|-----|-----|-------------------------------|------------------|
| Chronique | Ingestion | Développement | rat | 100 | RfD =<br><b>0.009 mg/kg/j</b> | US-EPA<br>(1988) |
|-----------|-----------|---------------|-----|-----|-------------------------------|------------------|

### E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour la voie orale, la seule VTR chronique pour le vanadium est celle établie par l'US EPA, c'est donc cette RfD de **0,009 mg/kg/j** qui sera retenue.