

- ANNEXE 6 - ARGUMENTAIRES SANTÉ

(Cette annexe contient 93 pages)

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880f	
NFL – OL - CLD	
06/05/2008	Page : 159

Acétaldéhyde (CAS n°75-07-0)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'acétaldéhyde est un liquide incolore, mobile, très volatil, d'odeur fruitée agréable, perceptible à l'odorat à des teneurs de l'ordre de 0,05 ppm. Son facteur de conversion est le suivant : 1 ppm = 1,802 mg/m³. Cette odeur devient piquante et suffocante à forte concentration.

Il est essentiellement utilisé en synthèse organique, notamment pour la fabrication de l'acide acétique, de l'anhydride acétique et du 1-butanol. Il peut également intervenir dans les industries des parfums, matières plastiques, colorants...

La masse molaire de l'acétaldéhyde est de 44,05 g/mol. Sa densité est 0,778.

Principales voies d'exposition et absorption

La substance peut être absorbée par inhalation et par ingestion.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Les symboles classant l'acétaldéhyde dans les fiches sécurité sont Xn (nocif) et F+ (extrêmement inflammable).

Les phrases de risque qui le représente sont : R1 (extrêmement inflammable), R40 (effet cancérogène suspecté) et R36/37 (irritant pour les yeux et les voies respiratoires).

Effets cancérogènes

La substance est cancérogène possible pour l'homme (USEPA : B2, IARC : 2B). L'Union Européenne la classe en **catégorie 3** : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles.

Au cours d'une enquête épidémiologique, 9 cas de cancers ont été découverts dans une usine dont la principale activité était la dimérisation de l'acétaldéhyde. Cependant, la poly-exposition et la caractérisation trop succincte de la population rendent impossible l'évaluation de la responsabilité de l'acétaldéhyde.

La cancérogénicité a été étudiée chez le rat et le hamster par inhalation et instillation intratrachéale. Chez le rat, des adénocarcinomes et des épithéliomas spinocellulaires des fosses nasales sont induits respectivement à partir de 750 et 1500ppm. Chez le hamster, on observe une augmentation de l'incidence des cancers laryngés et des tumeurs trachéobronchiques induites par le benzo(a)pyrène.

Effets Mutagènes

La substance n'est pas classée mutagène par l'union européenne.

Effets sur la reproduction

L'acétaldéhyde n'est pas classé reprotoxique par l'Union Européenne. Pour certains auteurs, il est au moins partiellement responsable du syndrome d'alcoolisme fœtal.

Autres effets toxiques

Les effets systémiques de l'acétaldéhyde n'ont pas fait l'objet de publication de cas cliniques ou d'études épidémiologiques. Plusieurs auteurs de monographies signalent des dermatoses irritatives et allergiques, des broncho-pneumopathies chroniques dans les populations humaines professionnelles. La substance peut avoir des effets sur le système nerveux central, les voies respiratoires et les reins, semblable à une intoxication chronique due à l'alcool.

L'exposition de personnes volontaires à 50 ppm d'acétaldéhyde pendant 15 minutes n'a produit qu'une irritation oculaire modérée. A 200 ppm, une conjonctivite transitoire apparaît. Au delà, des lésions cornéennes sont notées. Des signes d'irritation des voies aériennes supérieures sont survenus chez tous les volontaires exposés à 134 ppm pendant 30 minutes.

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, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France.

Acétaldéhyde (75-07-0) - effets cancérogènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer nasal	rat	ERU_i = 2,2.10⁻⁶ (µg/m³)-1	US EPA (1991)
		rat	ERU_i = 2,7.10⁻⁶ (µg/m³)-1	OEHHA (2002)

Acétaldéhyde (75-07-0) - autres effets toxiques						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Système respiratoire	rat	1000	RfC = 9 µg/m ³	US EPA (1991)
				-	REL = 9 µg/m ³	OEHHA (1997)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues

La VTR retenue pour les effets **cancérigènes par inhalation** est la valeur de l'ERUi proposée par l'OEHHA de **2,7 10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹**. Cette valeur et celle proposée par l'US EPA, ont été calculées à partir de l'étude Woutersen and Appleman (1986). Nous retiendrons la valeur la plus contraignante.

La VTR retenue pour **les risques chroniques non cancérogènes par inhalation** est la valeur de **9 µg/m³** établie par l'US-EPA (1991). Cette valeur est basée sur des études toxicologiques mettant en évidence les effets de l'acétaldéhyde sur le système respiratoire chez les rats. C'est également la valeur proposée par l'OEHHA, valeur reprise à partir de l'évaluation des CAPCOA (California Air Pollution Control Officers Association Air Toxics « Hot Spots » Program).

Acide fluorhydrique (CAS n°7664-39-3)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'acide fluorhydrique ou fluorure d'hydrogène, HF se présente au dessous de 20°C sous la forme d'un liquide volatil, mobile, d'odeur très irritante, fumant à l'air. Sa masse molaire est de 20.01. Son point de fusion est de -83,4°C.

Il est stable et présente une grande aptitude à la polymérisation. Il réagit violemment avec les bases fortes anhydres ou en solutions concentrées.

Le fluorure d'hydrogène est utilisé dans des domaines aussi différents que l'industrie minérale, l'industrie céramique-verrerie-cristallerie, la métallurgie, l'industrie chimique ou encore l'industrie du papier.

Voies d'exposition et absorption

L'absorption digestive du fluorure d'hydrogène est rapide et complète. L'absorption respiratoire est également très rapide, celle des aérosols de solutions aqueuses dépend de leur granulométrie.

Le passage percutané est suffisamment important pour entraîner la survenue d'une intoxication systémique grave, en cas de contamination étendue.

B) Valeurs guides

Une valeur guide OMS de 1 µg/m³ (Air Quality Guidelines for Europe, 2000) pour des effets irritants des muqueuses oculaires et respiratoires a été établie en appliquant un facteur d'abattement élevé de 2500 sur la valeur professionnelle (VLE).

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

L'acide fluorhydrique n'est pas classifié comme cancérogène (Groupe 3 de l'UE ou groupe D de l'US EPA) du fait du manque de preuves de cancérogénicité chez l'homme et chez l'animal.

L'incidence des cancers pulmonaires est élevée chez les mineurs extrayant le fluorure de calcium et dans l'industrie de l'aluminium. Cependant, la responsabilité du fluorure d'hydrogène ne et de ses composés minéraux est incertaine, car ces postes de travail exposent simultanément à des cancérogènes connus.

Effets mutagènes

Aucune donnée concernant un effet mutagène in vivo ou in vitro sur des cellules de mammifères n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

Effets reprotoxiques

Aucune donnée concernant le développement prénatal n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

Des publications anciennes indiquent une augmentation de la fréquence des trisomies 21 dans les régions où l'eau potable est riche en fluor. Des travaux plus récents ne retrouvent pas cette anomalie et relèvent certains biais méthodologiques dans les études initiales.

Autres effets toxiques

Les études épidémiologiques et les cas cliniques publiés ne concernent que des populations ou des individus exposés simultanément au fluorure d'hydrogène, aux fluorures et/ou fluorosilicates. La cinétique du fluorure d'hydrogène ne différant pas de celle de ses dérivés minéraux solubles, leurs toxicités systémiques à terme sont probablement identiques.

Chez l'homme, l'exposition chronique conduit à une irritation des muqueuses oculaires, respiratoires (épistaxis, pharyngite, laryngite, bronchite) et elle peut naturellement entraîner la fluorose (augmentation de la densité osseuse avec calcification interosseuses et apparition d'arthralgies). L'apparition de phénomènes de sensibilisation cutanée a été discutée, par contre l'irritation de la peau est établie.

D) Valeurs repères

Les valeurs toxicologiques de référence disponibles pour la toxicité chronique sont présentées ci-après :

Acide fluorhydrique (7664-39-3)					
Effet	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Valeur	Source
Non Cancérigène	Inhalation	Syst. respiratoire	-	VG = 1 µg/m³	OMS (2000)

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

A notre connaissance, nous ne disposons que d'une seule VTR. **La valeur OMS de 1 µg/m³** pour des effets irritants des muqueuses oculaires et respiratoires a été établie en appliquant un facteur d'abattement élevé de 2500 sur la valeur professionnelle (VLE). Cette valeur est retenue pour l'évaluation avec un degré de confiance élevé.

Acrylonitrile (CAS n°107-13-1)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'acrylonitrile se présente sous la forme d'un liquide incolore ou jaunâtre, très volatil, d'odeur caractéristique légèrement piquante. Sa masse molaire est de 53,06 g/mol. Son point d'ébullition est de 77,3°C.

Il réagit facilement à la polymérisation sous l'action de la lumière, la chaleur ou des produits chimiques. La réaction est fortement exothermique et peut devenir explosive.

Voies d'exposition et absorption

L'acrylonitrile est largement absorbé et distribué par toutes les voies d'administration. Chez l'homme, il est absorbé par les voies respiratoire pour environ 52% d'une concentration de 4,2 ppm pendant 4heures. Le passage transcutané est d'environ 0,6 mg/cm²/h après application sur la peau humaine.

Il se distribue au niveau de l'estomac, des poumons, de la peau et des reins. Le passage transplacentaire est possible.

Il est métabolisé sous forme d'un grand nombre de métabolite dont les ions thiocyanate, cyanure et l'acide 2-cyanoéthylmercapturique . Ces métabolites sont excrétés dans les urines.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant l'acrylonitrile sont T (toxique), F (facilement inflammable) et N (dangereux pour l'environnement). Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R45 (peu causer le cancer),
- R11, (facilement inflammable),
- R23/24/25 (toxique par inhalation, ingestion et contact cutané),
- R37/38 (irritant pour les voies respiratoires et la peau),
- R41 (risque de lésion oculaire grave),
- R43 (peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau),
- R 51/53 (toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique).

Effets cancérogènes

L'acrylonitrile est classé comme cancérogène possible chez les humains par les différents organismes reconnus. L'IARC place la substance dans le Groupe 2B (1999), l'US EPA dans le groupe B1 (1991) et l'UE en catégorie 2.

Les études récentes montrent que l'excès de cancer de la vessie peut être associé à une co-exposition aux amines aromatiques, l'excès de cancer de la prostate est difficile à rapporter à l'acrylonitrile et l'excès de cancer broncho-pulmonaires semblerait lié à des expositions fortes et prolongées.

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL - CLD	
Annexe	Page : 6 / 93

Les études des années 70 à 90 sur des sujets professionnellement exposés décrivent des cancers broncho-pulmonaires, des cancers de la prostate et des cancers hématopoïétiques. Il est très probable que les niveaux d'exposition à l'acrylonitrile soit supérieurs aux études actuelles.

Ainsi l'IARC qui avait initialement classé l'acrylonitrile dans le Groupe 2A, l'a déclassé en 1998 dans le groupe 2B en raison des résultats des nouvelles études épidémiologiques.

Effets mutagènes

L'acrylonitrile n'est pas classé comme composé mutagène par l'UE.

Une étude ne montre pas d'augmentation significative du nombre d'aberrations chromosomiques sur les lymphocytes lors d'une exposition de 5 ppm d'acrylonitrile depuis 15 ans.

Une étude hongroise n'a pas décelé d'excès de mutation dans les cellules germinales chez les enfant de parents vivant dans un périmètre de 25 km d'une usine d'acrylonitrile.

Effets reprotoxiques

L'acrylonitrile n'est pas classé comme composé reprotoxique par l'UE.

Les études épidémiologiques menées sur des travailleurs exposés à l'acrylonitrile concluent à l'absence d'effets tératogènes de l'acrylonitrile.

Une étude conclue que l'acrylonitrile entraine une baisse de la qualité du sperme en induisant in-vivo des cassures d'ADN et des non-disjonctions des chromosomes sexuels dans les spermatogonies de salariés exposés à l'acrylonitrile.

Autres effets toxiques

Les principaux signes décrits lors d'expositions chroniques par voies cutanée et/ou respiratoire sont des signes d'irritation cutanée, oculaire, respiratoire et des symptômes variés à type céphalée, asthénie, nausée, vomissement. Des cas d'eczéma de contact ont été rapportés.

D'autres effets du type neurologique centraux, anomalie hépatique, anomalie hématologique ont pu être rapportés sur différents cas ou études mais le manque d'informations concernant les expositions et l'association de l'acrylonitrile à d'autres substances rendent difficile l'interprétation des symptômes.

D) 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'acrylonitrile.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada).

Acrylonitrile - effets cancérigènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer pulmonaire	homme / rat	$ERU_i = 6,8 \cdot 10^{-5} (\mu g/m^3)^{-1}$	US EPA (1991)
		homme	$ERU_i = 2,9 \cdot 10^{-4} (\mu g/m^3)^{-1}$	OEHHA (2002)
		Homme / animal	$ERU_i = 2 \cdot 10^{-5} (\mu g/m^3)^{-1}$	OMS (2000)

L'évaluation de l'US-EPA est basée sur une étude épidémiologique par O'Berg (1980) dans laquelle une plus grande incidence de cancer de poumon a été rapportée dans une cohorte exposée professionnellement.

Le risque unitaire a été calculé à partir d'un modèle relatif de risque ajusté au tabagisme et basé sur un équivalent continu de vie d'exposition professionnelle.
Selon l'OMS aucun niveau sûr ne peut être établi pour l'acrylonitrile. En se basant sur un niveau de risque de 10^{-5} , l'OMS propose un ERU de 2.10^{-5} .

Acrylonitrile – autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Système respiratoire	rat	1000	RfC = $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$	US EPA (1991)
		rat	30	REL = $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OEHHA (2001)

L'US-EPA et l'OEHHA ont déterminé leur VTR à partir d'une étude de deux ans sur les rats exposés par inhalation à l'acrylonitrile (Quast J.F., D.J. Schwetz, M.F. Balmer, T.S. Gushow, C.N. Parc et M.J. McKenna. 1980).

Des changements dégénératifs et inflammatoires significatifs ont été observés dans l'épithélium respiratoire aux deux concentrations d'exposition (20 et 80 ppm) qui est interprété pour être l'irritation concernant le traitement de la muqueuse nasale. Dans le groupe 20-ppm masculin, il y avait une légère augmentation, mais pas statistiquement significative, de l'incidence des épithélium respiratoires. Dans le groupe 20-ppm-feminin il y avait une augmentation statistiquement significative d'aplatissement de l'épithélium respiratoire. Dans le groupe 80-ppm, les effets étaient plus sévères et ont été caractérisés comme des "rhinites suppuratives", des "érosions focales" et "squamous metaplasia" de l'épithélium respiratoire. Aucun effet concernant le l'épithélium olfactif, la trachée, ou une baisse de l'activité respiratoire n'a été observé dans des mâles ou dans des femmes à l'une ou l'autre concentration. Dans cette étude, 20 ppm (soit une dose équivalente homme : HEC = $1.9 \text{ mg}/\text{m}^3$) est considéré comme le LOAEL pour des changements pathologiques dans l'épithélium respiratoire de la région extrathoracique du système respiratoire.

La différence entre les deux bases réside dans le mode de construction et l'application des facteur de sécurité. L'OEHHA passant par la construction d'une Benchmark dose.

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

Pour les effets cancérigènes, La VTR retenue est celle de l'US EPA soit $6,8.10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$, en raison notamment de la confiance accordé à cette base de données. Par ailleurs, cette valeur est plus conservatoire de celle de l'OMS.

La VTR retenue relative aux effets toxiques **de l'acrylonitrile** pour une exposition **chronique par inhalation** est de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (valeur de l'US-EPA), pour couvrir les effets sur le systèmes respiratoire.

Antimoine (Sb)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriété physico-chimique et origine

L'antimoine est un métal blanc argenté à la dureté moyenne qui se casse facilement. L'antimoine se situe à la frontière entre les métaux et les non-métaux. 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.

Le métal antimoine est trop facilement cassable pour être employé pour lui-même. Pour le rendre plus fort, on le mélange à d'autres métaux tels que le plomb et le zinc pour former des alliages.

On le retrouve en petite quantité au niveau de la croûte terrestre. Des minerais d'antimoine sont extraits et puis changés en métal d'antimoine ou combinés avec l'oxygène pour former l'oxyde d'antimoine.

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.

Le trioxyde d'antimoine est facilement réductible, en présence d'hydrogène, en trihydrure d'antimoine (SbH₃), gaz très toxique.

Métabolisation

Ce produit est absorbé par les voies respiratoires, la peau et les voies digestives.

B) Valeurs guides

La concentration admissible en antimoine dans les eaux de boisson en France est de 5 µg/L (décret 21-12-2001).

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

L'agence internationale pour la recherche sur le Cancer, et l'agence de protection de l'environnement (EPA) n'ont pas classifié l'antimoine quant à sa cancérogénicité humaine.

Le trioxyde de di-antimoine est classé dans le **groupe 3** par l'Union Européenne.

Effets mutagènes

Chez l'homme, aucune donnée concernant un effet mutagène n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

- Effets sur la reproduction

Chez l'homme, aucune donnée concernant un effet sur la reproduction et le développement n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

- Autres effets toxiques

Dans des études à long terme, les animaux qui ont respiré les niveaux très bas d'antimoine ont subi une irritation de l'oeil, la perte de cheveux, des dommages aux poumons, et des problèmes de coeur.

L'ensemble des symptômes observés sont :

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL - CLD	
Annexe	Page : 9 / 93

- 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/effet et valeurs toxicologiques de référence

Les valeurs toxicologiques de référence disponibles trouvées dans la littérature sont reprises dans le tableau suivant :

Antimoine - autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
chronique	Ingestion	Longévité	rat	1000	RfD = 0,0004 mg/kg/j	US EPA (1991)
		Perte de poids	rat	1000	DJT provisoire = 0,006 mg/kg/j	OMS (2003)
Trioxyde d'antimoine (1309-64-4)						
chronique	Inhalation	Système respiratoire	rat	300	RfC = 0,2 µg/m3	US EPA (1995)

L'US EPA a déterminé une dose de référence à partir d'une étude expérimentale sur les rats. Un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour la conversion inter-espèce, 10 pour protéger les individus sensibles, et 10 parce que le niveau d'effet était un LOAEL et aucun NOEL n'a été établi) a été appliqué au LOAEL de 0,35 mg/kg/j.

La confiance dans l'étude choisie est évaluée comme basse parce que seulement une espèce a été employée, seulement un niveau de dose a été employé, aucun NOEL n'a été déterminé, et la pathologie et l'histopathologie brutes n'ont pas été bien décrites. La confiance dans la base de données est également basse.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les **risques chroniques par ingestion**, l'OMS ne fournit qu'une valeur à caractère provisoire. A défaut, nous prendrons donc la valeur proposée par l'US EPA de **0,0004 mg/kg/j**, qui correspond à la valeur la plus contraignante.

Concernant **l'exposition par inhalation**, l'US-EPA a déterminé une valeur de RfC de **0,2 µg/m³** pour le trioxyde d'antimoine. C'est la seule valeur dont nous disposons ; par conséquent, c'est celle que nous retiendrons comme valeur toxicologique de référence.

Arsenic (As)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

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

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_2S_2), l'orpiment (As_2S_3), la loellingite (As_2Fe). 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 diarsenic, l'arséniate de calcium, l'arsénite de cuivre, l'arsénite de sodium, le trichlorure d'arsenic et le trioxyde d'arsenic (As_2O_3) le plus important commercialement.

La majeure partie de l'arsenic anthropique atmosphérique provient des fumées émanant des industries de production d' As_2O_3 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 hématoméningée 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 $\mu\text{g/l}$ (décret 21-12-2001).

Dans l'air, aucune valeur guide n'a été déterminée par l'OMS. La valeur $6,6 \cdot 10^{-3} \mu\text{g/m}^3$ entraînerait un excès de risque de $1 \cdot 10^{-5}$.

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

Effets Mutagènes

Le pentoxyde d'arsenic, l'arséniate de plomb, l'arsenic, l'arsine ne sont pas classés mutagène.

Effets sur la reproduction

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

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/effet et 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 de **l'arsenic inorganique**.

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-01-25590-00DF258 ; oct.2004).

Arsenic - effets cancérogènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer pulmonaire	homme	$ERU_i = 4,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	US EPA (1998)
		homme	$ERU_i = 3,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)
		homme	$ERU_i = 1,5 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OMS (2000)
Ingestion	Cancer peau	homme	$ERU_o = 1,5 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	US EPA (1998)
		homme	$ERU_o = 1,5 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	OEHHA (2002)

Arsenic – autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Syst. nerveux, cardiovasculaire et effets sur le développement	souris	1000	$REL = 0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OEHHA (2003)
	Système pulmonaire	homme	10	$TCA = 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$	RIVM (2001)
Ingestion	Syst. cutané	homme	3	$MRL = 0,0003 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	ATSDR (2000)
		homme	3	$RfD = 0,0003 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	US EPA (1993)
		homme	2	$TDI = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	RIVM (2001)
		homme	-	$DHTP = 0,015 \text{ mg}/\text{kg}$	OMS (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) et l'OEHHA (2002), soit un **ERU_o de $1,5 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$** (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

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 12 / 93

d'une relation dose réponse 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 cancérigènes par inhalation** des formes inorganiques de l'arsenic est celle proposée par l'OMS soit un **ERUi de $1,5.10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$** . L'US EPA propose un ERUi de $4,3.10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. 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 $4,3.10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ à partir de deux moyennes géométriques de $2,6.10^{-3}$ et $7,2.10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. 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, 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 cancérigènes par ingestion** des formes inorganiques de l'arsenic est celle proposée par l'US-EPA (IRIS 1998) et l'ATSDR, soit une RfD de $3.10^{-4} \text{ mg/kg/j}$ 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 cancérigènes 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.

Benzène (CAS n°71-43-2)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le benzène est un liquide plus léger que l'eau (densité=0,88 à 15°C), incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à partir de 4.68 ppmV (INRS, 2004). Le facteur de conversion est 1ppmV = 3,25 mg/m³.

La présence de benzène dans l'environnement est naturelle (feux de forêts, volcans) ou anthropique. L'automobile est en grande partie responsable de la pollution atmosphérique par le benzène (gaz d'échappement, émanation lors du remplissage des réservoirs), comme sous produit du pétrole, il entre dans la composition des essences. La fabrication du benzène et ses diverses utilisations libèrent également du benzène à l'atmosphère.

Parmi les composés des hydrocarbures, le benzène est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus précisément parmi les HAM (hydrocarbures aromatiques monocycliques). Il est soluble (1860 mg/l à 10°C), volatil : pression de vapeur de 6031 Pa (10°C) et constante de Henry de 0.56 kPa.m³/mol (25°C) et biodégradable en milieu aérobie.

Voies d'exposition et absorption

La principale voie d'exposition au benzène est l'inhalation, puis dans une moindre mesure, l'ingestion et le contact cutané.

Les taux d'absorption sont de 50% par inhalation (donnée sur l'homme), 97% du benzène ingéré est absorbé (donnée sur animaux), tandis que par contact cutané l'absorption est limitée (0,4 mg/cm²/h donnée sur l'homme) et reste secondaire par rapport à d'autres voies d'exposition.

B) valeurs guides

La concentration admissible dans les eaux de boisson en France est de 1 µg/l (décret 21-12-2001). En Europe, l'OMS en 2004 donne pour valeur guide dans les eaux de boisson une concentration en benzène de 10µg/l.

L'objectif de qualité de l'air correspond en France à une concentration de 2 µg/m³ (décret 2002-213 de février 2002).

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

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant le benzène sont F (facilement inflammable) et T(toxique).

Les phrases de risque qui le représentent sont :R45 (peut causer le cancer), R11, R48/23/24/25 (toxique : risque d'effets graves en cas d'exposition prolongée, par contact avec la peau et par ingestion).

Effets cancérogènes

Le benzène est actuellement le seul hydrocarbure aromatique monocycliques (HAM) considéré comme cancérogène pour l'homme. Il a été placé dans **le groupe 1** par le CIRC-IARC en 1987, dans la **classe A** par l'USEPA en 1998 et en **catégorie 1** par l'UE.

Effets Mutagènes

Le benzène est génotoxique et induit des aberrations chromosomiques et des micronoyaux in vivo chez l'animal. Chez l'homme, aucune relation ne peut actuellement être établie entre les types de lésions chromosomiques observées in vitro et les effets sur la santé.

Effets sur la reproduction

Le benzène a été montré foetotoxique chez l'animal. Des études expérimentales ont montré des faibles poids de naissances, des malformations osseuses et des dommages de la moelle osseuse.

Chez l'homme, Aucun effet sur le développement du fœtus ou sur la fertilité masculine n'est reconnu pour une exposition au benzène. Chez la femme, bien que quelques études suggèrent une fréquence accrue des avortements chez les femmes exposées au benzène, aucun élément ne permet de conclure à une tératogénicité ou à une foetotoxicité.

Autres effets toxiques

La cible principale du benzène après une exposition à long terme est le système sanguin, avec des conséquences sur la moelle osseuse, une diminution des globules rouges, une anémie ou plus rarement une polyglobulie (lignée des globules rouges), une leucopénie ou parfois une hyperleucocytose (globules blancs), une thrombopénies (plaquettes). Ces manifestations sont réversibles après cessation de l'exposition.

A un stade plus important cette toxicité hématologique peut se manifester par une aplasie médullaire, dépression totale de la reproduction des cellules sanguines. Ces atteintes ont été décrites dans plusieurs études épidémiologiques, notamment chez des travailleurs exposés à de fortes concentrations de benzène.

Le Syndrome psycho-organique (troubles de la mémoire, de la concentration, de la personnalité, insomnie, diminution des performances intellectuelles correspondant à des effets sur le système nerveux central) a été décrit lors d'exposition chronique au benzène. Ce syndrome est également noté pour le toluène et les sylènes.

Par ailleurs, des effets cardio-vasculaires ont été décrits lors de l'exposition par inhalation aux vapeurs de benzène.

Enfin, la myelotoxicité et la génotoxicité pourraient résulter de l'action synergique des divers composés issus du métabolisme hépatique du benzène (INCHEM, 1996).

Peu d'informations relatives aux autres effets toxiques du benzène sont disponible chez l'homme.

D) Relation Dose/effet et Dose/réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les tableaux ci-après présentent dans un premier temps les VTR correspondant aux effets cancérigènes du benzène 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, 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 : version 2, janvier 2004).

Benzène (Cas n°71-43-2)				
Voie d'exposition	Type d'effets considérés	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Leucémies	homme	ERUi = 2,2 à 7,8 10 ⁻⁶ (µg/m ³)-1	US EPA (2000)
		homme	ERUi = 6 10 ⁻⁶ (µg/m ³)-1	OMS (1997)
		homme	CR = 5.10 ⁻⁶ (µg/m ³)-1	RIVM (2001)
		homme	CT0.05 = 15 mg/m ³ , correspond à ERUi = 3 10 ⁻⁶ (µg/m ³)-1	Santé Canada (1991)

Benzène (Cas n°71-43-2)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe Critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Cellules sanguines	homme	300	RfC = 30 µg.m ⁻³	US EPA (2003)
		Cellules sanguines, nerveux, immunitaire	homme	10	REL = 60 µg.m ⁻³	OEHHA (2002)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les risques chroniques cancérogènes par inhalation est celle de l'OMS correspondant à un **ERUi de 6.10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹**. La fourchette de valeurs proposée pour la voie respiratoire par l'US-EPA a été déterminée à partir de diverses observations chez l'homme et de diverses interprétations de ces observations (Rinsky et al, 1981, 1987, Crump et Allen, 1984 ; Paustenbach et al., 1993, Crump, 1992, 1994) chaque auteur appliquant des modèles de relations dose-réponse différents, ce qui conduit aux valeurs extrêmes de la fourchette. L'OMS, au contraire, à partir des mêmes études a fait un choix différent en sélectionnant uniquement l'interprétation effectuée en 1994 par Crump (Journal of Toxicology and environmental health, 42 : 219-242), ce qui conduit à un ERUi de 6,0 10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹. Par ailleurs, cette valeur a été retenue en France sur recommandation du CSHPF, pour définir l'objectif de qualité de l'air fixé par le décret 2002-213 de février 2002 à 2 µg/m³ valeur considérée par le CSHPF comme non différente de la concentration de 1,7 µg/m³ dans l'air ambiant, susceptible de conduire à une probabilité d'excès de risque 1.10⁻⁵.

La VTR retenue pour les risques chroniques non cancérogènes par inhalation est la valeur de 30 µg/m³ établie par l'USEPA (2003). Cette valeur est retenue car elle est relative aux effets toxiques non cancérogènes du benzène les plus graves (effets sur la moelle osseuse et les lignées sanguines) à partir d'observations chez l'homme et qu'elle apparaît conservative par le facteur de sécurité retenu ; elle est jugée plus pertinente que la valeur plus faible de l'ATSDR, dérivée à partir d'effets sur le SNC chez la souris et que la valeur de l'OEHHA dont le facteur de sécurité paraît faible.

Butadiène 1,3 (CAS n°106-99-0)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le 1,3 butadiène est un gaz incolore, d'odeur légèrement aromatique (semblable à celle de l'essence automobile). Il est peu soluble dans l'eau mais soluble dans l'alcool, l'éther et très soluble dans l'acétone. Le 1,3-butadiène est un produit très réactif qui se dimérise en 4 vinylcyclohexène. En présence d'oxygène, d'air ou à température élevée, il se polymérise facilement et donne naissance à de l'acroléine et des peroxydes (C₄H₆O₂)_x, explosifs, sensibles aux chocs et à la chaleur. Par conséquent, les produits disponibles commercialement contiennent toujours un inhibiteur de polymérisation (le 4-tert-butylcatéchol le plus souvent) et une durée de stockage inférieure à 12 mois est recommandée.

Le 1,3 butadiène est un gaz extrêmement inflammable qui peut former des mélanges explosifs avec l'air.

Principales voies d'exposition et absorption

Le 1,3-butadiène pénètre dans l'organisme principalement par le tractus respiratoire. Le gaz pénètre par diffusion passive des alvéoles vers le sang. Il s'y distribue largement. Le 1,3-butadiène et ses métabolites époxydes forment des adduits avec l'hémoglobines, dont la quantité est fonction de la dose inhalée. Il est éliminé sous forme de CO₂ dans l'air expiré et sous forme conjuguée dans les urines.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérigènes

A la suite d'une évaluation récente, le 1,3 butadiène est considéré comme cancérogène pour l'homme par l'Union européenne (**catégorie 1**).

L'US-EPA le classe comme **B2** et l'IARC le classe **2A** : cancérogène probable pour l'homme.

L'ACGIH classe le 1,3 butadiène dans le **groupe A2** : cancérogène humain suspecté ; l'évaluation du N.T.P. le classe comme K : substance reconnue comme cancérogène.

Effets mutagènes

Le 1,3-butadiène est classé mutagène de **catégorie 2** par l'UE, d'après la directive 67/548/CEE.

Effets sur la reproduction

L'UE ne considère pas le 1,3-butadiène comme présentant ou pouvant présenter des effets reprotoxiques.

Autres effets toxiques

Le 1,3-butadiène, en exposition répétée, induit, chez la souris, des lésions prolifératives dans le cœur, les poumons et l'estomac, ainsi qu'une atrophie testiculaire et ovarienne et un effet sur la moelle osseuse. Chez le rat, les effets observés sont minimes.

Au cours d'une enquête de suivi d'employés d'une entreprise de caoutchouc, un excès de diabète et de maladies ischémiques cardiaques a été constaté. Ces sujets avaient été exposés à de nombreux

produits, dont le 1,3 butadiène. Dans une étude, aucune anomalie hématologique ni excès de pathologie n'a été détecté chez des employés exposés à une moyenne de 3,5 ppm de 1,3 butadiène.

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, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada).

1,3 Butadiène (106-99-0) - effets cancérogènes -					
Effet	Voie d'exposition	cible	espèce	valeur	source
Cancérogène	Inhalation	Système sanguin (leucémies)	homme	ERU _i = $3.10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	US EPA (2002)
				ERU _i = $3.10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	RAIS (2004)
		Système respiratoire	souris	ERU _i = $1,7.10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)

1,3 Butadiène (106-99-0) - autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	cible	espèce	Facteur de sécurité	valeur	source
chronique	Inhalation	Système reproducteur	souris	1000	RfC = $2 \mu\text{g}.\text{m}^{-3}$	US EPA (2002)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

L'USEPA définit un ERU_i pour la voie respiratoire de $3.10^{-5}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ élaboré à partir d'études épidémiologiques. C'est la valeur que nous retiendrons pour la suite de l'étude en raison des effets observés (leucémies) et du fait qu'il s'agisse de données sur l'homme. Par ailleurs, les données de l'OEHHA ne semblent pas avoir été réactualisées depuis le reclassement de la substance.

A partir de nombreuses études sur les effets du 1,3 butadiène sur l'homme, l'US-EPA propose une valeur limite (RfC) de $2 \mu\text{g}.\text{m}^{-3}$ avec un degré de confiance élevé. Cette valeur est donnée pour un effet critique qui est l'atrophie ovarienne. **La valeur de l'US-EPA de $2 \mu\text{g}.\text{m}^{-3}$ est retenue pour cette évaluation.**

Cadmium (Cd)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

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 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 : CdCl_2 , CdSO_4 , ou sous forme de complexe insoluble inorganiques ou organiques avec les composants du sol. Malgré une tension de vapeur faible, le cadmium métal émet des vapeurs bien en dessous de son point d'ébullition (765 °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'hydrosolubilité. 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.

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.

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

B) Valeurs guides

La concentration admissible dans les eaux de boisson en France est de 5 µg/l (décret 21-12-2001).

L'OMS établit une valeur guide de $5 \cdot 10^{-3}$ µg/m³ 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.

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 19 / 93

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

Les composés du cadmium sont cancérogènes pour l'homme par la voie respiratoire, ils induisent des cancers du poumon et des bronches ; **ils ne sont pas considérés cancérogènes par voie orale par l'US-EPA.**

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 cancérogène pour l'homme par voie respiratoire par l'US-EPA.

L'US-EPA précise que ce classement est lié à des études épidémiologiques par inhalation. Il ajoute que les études réalisées sur les rats et souris par administration orale (au nombre de 7), ne mettent pas en évidence d'incidence de cancer.

Effets Mutagènes

Le cadmium 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 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 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/effet et 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, 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-01-25590-ETSC-API/SD-N°00df249; janv.2004).

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 20 / 93

Cadmium - effets cancérigènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer pulmonaire	homme	ERU _i = $1,8 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)\text{-1}$	US EPA (1992)

Cadmium - autres effets toxiques -					
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)
Ingestion	Rein	homme	10	MRL = $2 \cdot 10^{-4} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	ATSDR (1999)
		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)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

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

Le cadmium n'étant considéré comme cancérigène que pour la voie inhalation, aucune dérivation voie à voie n'est réalisée à partir de l'ERU_i retenu.

Pour les effets toxiques hors cancer par ingestion la valeur de l'ATSDR 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. La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **non cancérigènes par ingestion** est celle proposée par l'US-EPA et JECFA de $1 \cdot 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$.

La VTR retenue pour les effets **toxiques hors cancer par inhalation des formes inorganiques du cadmium** est celle proposée par l'OEHHA soit $2 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Chlorure de vinyle (CAS n°75-01-4)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le chlorure de vinyle (CV) ou chloroéthylène est sous forme gazeuse dans les conditions normales de température et de pression ; à l'état liquide, il est plus léger que l'eau, incolore, d'odeur éthérée, il est perceptible à l'odorat à des concentrations élevées de l'ordre de 3000 ppm, soit de l'ordre de 7800 mg/m³ (INRS, 1994), (1 ppm = 2.6 mg/m³).

Le chlorure de vinyle est largement utilisé comme monomère dans la fabrication de matières plastiques (PVC et copolymères), de synthèses organiques et comme réfrigérant. Il trouve également de nombreuses applications dans la fabrication de produits utilisés dans le bâtiment, l'industrie automobile, l'isolation de câbles et de fils électriques, les tuyauteries, l'équipement industriel et ménager.

Le chlorure de vinyle dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique.

Parmi les composés des hydrocarbures, le chlorure de vinyle est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus précisément parmi les COHV (composés organiques halogénés volatils). Il est soluble, très volatil et biodégradable en milieu anaérobie (devenant à terme de l'éthylène). Il constitue un produit de dégradation dans l'environnement du trichloroéthane, du tétra-, tri- et di- chloroéthylène.

Voies d'exposition et absorption

La principale voie d'exposition au chlorure de vinyle est l'inhalation, puis dans une moindre mesure, l'ingestion et le contact cutané.

Les taux d'absorption sont les suivants : chez l'homme, l'absorption pulmonaire est comprise entre 30 et 40%, le reste étant éliminé à l'expiration, par voie orale le chlorure de vinyle ingéré est en grande partie absorbé. Par contact cutané avec les sols aucune donnée n'est disponible, nous prendrons donc la valeur proposée par la base de donnée du logiciel RISC de Waterloo Hydrogeologics de 10%.

B) Valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) et la directive de la CE (03/11/98) donnent une valeur guide pour le chlorure de vinyle à 0.5 µg/l. L'OMS (2004, Guidelines for drinking-water quality) donne une valeur guide de 0,3 µg/l.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le chlorure de vinyle. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) propose une valeur guide de 10 µg/m³ (basés sur une exposition durant la vie entière).

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

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

L'union européenne classe le chlorure de vinyle en carc. **catégorie 1** (est cancérogène pour l'homme).

Le CIRC-IARC classe le chlorure de vinyle dans le **groupe 1** (est cancérogène pour l'homme, 1987). Il existe des données chez l'animal et chez l'homme démontrant le potentiel cancérogène du chlorure de vinyle.

Enfin, l'US-EPA classe le chlorure de vinyle dans le **groupe A** (est cancérogène pour l'homme, 1993).

Effets Mutagènes

L'UE ne considère pas le chlorure de vinyle comme présentant ou pouvant présenter des effets mutagènes.

Effets sur la reproduction

L'UE ne considère pas le chlorure de vinyle comme présentant ou pouvant présenter des effets reprotoxiques.

Autres effets toxiques

La voie principale d'exposition pour le chlorure de vinyle est l'inhalation avec des organes cibles qui sont le système nerveux central et le foie. La voie secondaire d'exposition est l'ingestion avec pour organes cibles principaux la peau les os, la rate et le système circulatoire.

En milieu industriel, l'exposition à des concentrations de l'ordre de $2\,600\text{ mg/m}^3$ (1000 ppm) qui n'étaient pas rares avant 1974 pendant des périodes d'un mois à plusieurs années était à l'origine d'un syndrome pathologique particulier observé chez des ouvriers travaillant sur le chlorure de vinyle et appelé « maladie du chlorure de vinyle ». Les symptômes évoqués consistaient en douleurs articulaires et céphalées, étourdissements, troubles visuels, fatigue, perte d'appétit, nausées, insomnies, essoufflements, douleurs abdominales, douleurs et picotements dans les membres, sensation de froid aux extrémités, diminution de la libido et perte de poids (Thiess et al., 1974).

L'atteinte hépatique a été confirmée par l'utilisation de techniques invasives telles que la coelioscopie ou les biopsies. En milieu professionnel, ces examens ont révélé la présence de granulations anormales visibles à la surface du foie et la formation fréquente de noyaux de fibrose périsinusoïdale (Marstellet et al., 1975 ; Tamburro et al., 1984).

Des effets tels qu'une acro-ostéolyse (syndrome primitif ou secondaire caractérisé par une lyse progressive des os des mains et/ou des pieds) ont également pu être observé chez des travailleurs exposés au chlorure de vinyle. Ces effets ont surtout été associés à une exposition par contact cutané.

Les principales anomalies immunologiques rapportées chez les patients atteints de la maladie du chlorure de vinyle portent sur une hyperglobulinémie, une cryoglobulinémie, une cryofibrinogénémie et une activation *in vivo* du complément (Ward et al., 1976).

D) Relation Dose/effet et Dose/réponse et valeurs toxicologiques de référence

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

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 Europe. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS : version 2, juin 2001).

Chlorure de Vinyle (Cas n°75-01-4)				
Voie d'exposition	Type d'effet critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Tous types de tumeurs	homme	ERU _i = $1,0\,10^{-6}\,(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OMS (2000)
Inhalation	Tumeurs hépatocellulaires	rat	ERU _i vie entière = $8,8\cdot10^{-6}\,(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	US EPA (2000)

Chlorure de Vinyle (Cas n°75-01-4)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe ou effet critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Syst. hépatique	rat	30	RfC = $100\,\mu\text{g}/\text{m}^3$	US EPA (2000)

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 23 / 93

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Concernant les effets cancérogènes du chlorure de vinyle par inhalation, nous retiendrons l'ERUi 1.10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ de l'OMS (2000) établie à partir d'études sur l'homme (à la différence des ERUi de l'US-EPA). On notera cependant que cette valeur est 8 fois moins protectrice que celle proposée par l'US-EPA pour la vie entière mais qui a été établie à partir d'études sur les animaux. Parallèlement, en cas de présence de jeunes enfants, la prise en compte de l'ERUi de l'OMS devra être discutée compte tenu des commentaires formulés par cet organisme.

Concernant les effets toxiques hors cancer du chlorure de vinyle par inhalation, nous retiendrons la valeur RfC de $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ établie par l'US-EPA (2000, facteur de sécurité de 30) à partir d'études sur le rat.

Chlore (CAS n°7782-50-5)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

À température ambiante et à pression atmosphérique, le chlore est un gaz de couleur jaune verdâtre, plus lourd que l'air. Il a une odeur piquante et perceptible à des teneurs inférieures à 1 ppm.

Il est utilisé comme désinfectant et stérilisant (traitement des eaux) ainsi que comme matière première dans la synthèse de composés organiques et inorganiques.

Voies d'exposition et absorption

Le chlore se présentant sous forme gazeuse à température ambiante, pénètre dans l'organisme essentiellement par inhalation.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Classement

Le symbole classant le chlore est T (toxique). Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R23 (toxique par inhalation),
- R36/37/38 (irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau).

Effets cancérogènes

Le chlore n'est pas classé comme agent cancérogène par l'Union Européenne.

Effets Mutagènes

Le chlore n'est pas classé comme agent mutagène par l'Union Européenne.

Effets sur la reproduction

Le chlore n'est pas classé comme agent reprotoxique par l'Union Européenne.

Autres effets toxiques

L'exposition prolongée au chlore induit essentiellement des effets liés à ses propriétés irritantes. Il s'agit d'acnée chlorée, de conjonctivite, kératite, blépharite¹, d'anorexie, pyrosis², nausées et vomissement.

Une exposition prolongée au chlore peut provoquer des troubles généraux tels que l'amaigrissement, l'anémie, des céphalées, des vertiges.

Les effets les plus importants surviennent au niveau pulmonaire avec des signes respiratoires à type de bronchites chroniques.

¹ Inflammation de la paupière, habituellement limitée au bord libre,

² Irritation du creux de l'estomac ou de l'œsophage, provoquant une sensation de chaleur intense ressentie de façon intermittente, pouvant être accompagnée d'éruptions et de régurgitations acides.

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 considérés à seuil du chlore.

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.

Chlore (7782-50-5) – effets à seuil -					
Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	valeur	source
Inhalation	Système respiratoire	rat	30	REL = 0,2 µg/m ³	OEHHA (2003)

L'étude de Wolf et al. (1995) sur des souris et des rats a été choisie comme la référence pour le REL chronique du chlore pour plusieurs raisons. D'abord, la durée de l'expérience était pour une durée de vie complète de deux ans. Deuxièmement, la taille de l'échantillon était suffisamment grande (280 par sexe par espèce). Finalement, l'effet critique approprié soit des effets épithéliaux respiratoires a été examiné. Les souris et les rats masculins ont été exposés au chlore pendant 6 heures/jour, 5 jours/semaine, mais les rats féminins ont été seulement exposés pendant 3 jours/semaine. Des résultats statistiquement significatifs ($p < 0.05$) ont été vus dans tous les tissus à 0.4 ppm de chlore et au-dessus.

Les paramètres majeurs d'incertitude sont le manque de données d'exposition humaines adéquates, le manque d'observation d'un NOAEL et des données limitées de toxicité reproductrices.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour des effets **chroniques par inhalation**, l'OEHHA détermine une concentration de référence de **0,2 µg/m³**. C'est la valeur que nous retiendrons pour les effets toxiques **du chlore** pour une exposition **chronique par inhalation**.

Chrome (Cr)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

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 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 (FeCr_2O_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).

B) Valeurs guides

La concentration admissible en chrome total dans les eaux de boisson en France est de 50 µg/l (décret 21-12-2001).

La valeur guide de l'OMS pour l'Europe est de $2,5 \cdot 10^{-4}$ µg/m³ pour le chrome VI. Un risque unitaire de $4 \cdot 10^{-2}$ a été établi pour une exposition de 1 µg/m³ en chrome IV. Le point d'impact 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 des 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.

Les composés du chrome VI sont cancérogènes pour l'homme par la voie respiratoire, ils induisent principalement des cancers du poumon et des bronches, mais ils ne sont pas cancérogènes par la voie orale.

Les composés du chrome III, élément essentiel en particulier pour le métabolisme des protéides et des lipides, ne sont pas cancérogènes pour l'homme.

De nombreuses études épidémiologiques réalisées sur des salariés de la production de chromates ont mis en évidence un excès de risque pour le cancer du poumon, qui apparaît lié à l'exposition à des poussières, qui contiennent en fait des mélanges de chrome III et de chrome VI. Il semble en ressortir que les chromates les plus dangereux sont les plus solubles (chromates de calcium, de strontium et de zinc). D'autre part au niveau des usages, les opérations de chromage électrolytique mettant en œuvre du trioxyde de chrome sont également considérées comme cancérogènes.

L'exposition aux chromates pourrait également favoriser des cancers localisés dans la cavité nasale, le larynx ou l'estomac. A l'opposé il n'existe pas d'études montrant un excès de risque de cancer lors de l'exposition au chrome métal seul (IARC 1990).

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.

Les seules données connues concernant les effets éventuels du chrome sur la fonction de reproduction sont issues d'études réalisées chez la femme exposée professionnellement aux dichromates. Ces études semblent montrer une augmentation de l'incidence des complications au cours de la grossesse et de la naissance, ainsi qu'une augmentation des hémorragies post-natales, mais, bien qu'il existe un groupe témoin, la qualité globale des observations est insuffisante pour pouvoir établir avec certitude un lien causal avec les expositions au chrome.

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.

D) Relation Dose/effet et 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, 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-01-05590-00DF253, Déc.2004)

Chrome VI--effets cancérogènes--				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Espèce	Valeur	Source
Inhalation	Cancer du poumon	homme	$ERU_1 = 1,2 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	US-EPA (1998)
		homme	$ERU_1 = 4 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OMS (2000)

Chrome-III – autres effets toxiques –					
Voie d'exposition	Organe critique	Observation portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	foie	homme	10	TCA = $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (métal insoluble)	RIVM (2001)
Ingestion		rat	1000	RfD = $1,5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	US-EPA (1998)
		rat	1000	MRL = $1,5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	ATSDR (2000)
		rat	100	TDI = $5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ (métal insoluble)	RIVM (2001)
		rat	100	TDI = $5 \cdot 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ (soluble)	RIVM (2001)

Chrome-VI aérosol – autres effets toxiques					
Voie d'exposition	Organe critique	Observation portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	poumon, nez	homme	100	MRL = $0,005 \mu\text{g}/\text{m}^3$	ATSDR (2000)
		homme	30	RfC = $0,008 \mu\text{g}/\text{m}^3$	US-EPA (1998)

Chrome-VI Particulaire – autres effets toxiques					
Voie d'exposition	Organe critique	Observation portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Bronches poumons	-	30	MRL = $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$	ATSDR (2000)
		rat	300	RfC = $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$	US-EPA (1998)
		rat	100	REL = $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (soluble sauf CrO_3)	OEHHA (2003)
		homme	300	REL = $2 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3 (\text{CrO}_3)$	OEHHA (2003)
Ingestion	-	rat	900	RfD = $3 \cdot 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	US-EPA (1998)
	Bronches poumons	rat	500	TDI = $5 \cdot 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	RIVM (2001) val. provisoire
		rat	100	REL = $2 \cdot 10^{-2} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ (soluble sauf CrO_3)	OEHHA (2003)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Chrome III

La VTR chronique retenue pour **les effets toxiques non cancérigènes du chrome III** par **inhalation** est celle du RIVM qui est de **$60 \mu\text{g}/\text{m}^3$** .

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

Chrome VI particulaire

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **cancérigènes du chrome VI par inhalation** est celle de l'OMS datant de 2000 qui est de **$4.10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$** . 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 **$1,1 10^{-2}$ à $1,3 10^{-1} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$** .

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 **$0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$** 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 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'USEPA, 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 cancérogènes du chrome VI (particulaire)** par **ingestion** est celle proposée par l'US-EPA (1998), soit une RfD de **$3 10^{-3} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$** . Le niveau de confiance accordé à cette valeur par l'USEPA 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 cancérogènes 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.

Dans la présente étude, l'ensemble du chrome VI mesuré à l'état gazeux sera considéré comme un aérosol.

Cobalt (Co)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriété physico-chimique et origine

Le cobalt 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.

Le cobalt est présent dans les érythrocytes sous forme libre et fixé à l'hémoglobine.

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

NA

C) Profil toxicologique

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. Seuls deux ont été classés 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 cancérigènes pour l'homme) par l'IARC.

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/m³ 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/m³ 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/m³.

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** :

Cobalt - autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Subchronique	ingestion	Système sanguin	homme	100	MRL = 0,01 mg/kg/j	ATSDR (2001)
chronique	Inhalation	Système pulmonaire	homme	10	MRL = 0,1 µg/m³	ATSDR (2001)
			homme	100	TCA = 0,5 µg/m ³	RIVM (2001)
			homme	30	TDI = 0,0014 mg/kg/j	RIVM (2001)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 33 / 93

L'ATSDR propose un MRL par inhalation de **0,1 µg cobalt/m³** pour des expositions chroniques (2001). Ce MRL est basé sur un NOAEL de $5,3 \cdot 10^{-4}$ mg cobalt/m³ et un LOAEL de 15,1 µg cobalt/m³ caractérisé par une diminution des paramètres fonctionnels respiratoires chez des salariés. C'est la valeur qui sera prise comme référence. La valeur établie par RAIS étant déterminée pour l'ensemble des composés du cobalt.

Le RIVM propose une TDI de **$1,4 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/j** pour une exposition chronique par voie orale. Comme il n'existe pas de données expérimentales d'exposition chronique par voie orale au cobalt chez l'homme et l'animal, la VTR du RIVM se base sur une valeur de LOAEL de 0,04 mg/kg/j pour une exposition subchronique (jusqu'à 8 mois) chez l'homme, pour les effets sur le muscle cardiaque notamment. Le rôle de l'alcool n'étant pas à exclure dans les effets observés, le RIVM estime que le LOAEL pour la population générale doit être plus élevé et qu'un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité intraspécifique est suffisant. Bien que selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur soit moyenne, c'est celle qui sera prise comme valeur de référence, ceci dans une approche protectrice.

Dichloroéthane 1,2 (CAS n°107-06-2)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le 1,2 dichloroéthane (CAS n°107-06-2) est un liquide incolore, plus dense que l'eau ($d = 1,246$ à 20°C). Son odeur rappelant celle du chloroforme, est perceptible à partir de concentration de l'ordre de 88 ppmV (INRS, 2005), soit de l'ordre de 360 mg/m^3 (avec $1 \text{ ppmV} = 4,11 \text{ mg/m}^3$). On note cependant que l'INERIS reporte des seuils olfactifs compris entre 6 et 100 ppmV dans l'air et 20 mg/l dans les eaux.

Le 1,2 dichloroéthane est un solvant utilisé dans la production d'autres solvants (CV, PCE, TCE, 1,1,1 TCA, etc.) et également utilisé dans le domaine de l'agroalimentaire (traitement par fumigation) et comme solvants (peintures, produits nettoyants, etc.)

Parmi les composés des hydrocarbures, le dichloroéthane 1,2 est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus particulièrement parmi les COHV (composés organiques halogénés volatils). Il présente une solubilité de 8679 mg/l (25°C), une pression de vapeur de 4900 Pa (10°C), environ le double à 25°C , et une constante de Henry de $0,12 \text{ kPa.m}^3/\text{mol}$ à 25°C . Il est biodégradable en milieu anaérobie.

Voies d'exposition et absorption

Le 1,2 dichloroéthane est facilement absorbé par la voie respiratoire, la peau et la voie digestive.

Les taux d'absorption ne sont pas connus chez l'homme, chez l'animal ils sont respectivement de 90 % par inhalation, 90 à 100% par voie orale et de l'ordre de 100% par voie cutanée.

Métabolisation

Par voie inhalation, le 1,2 DCA est rapidement absorbé par les poumons et se distribue ensuite dans les organes cibles que sont essentiellement le foie et le système nerveux central. Par voie orale, le rein est l'organe cible principal.

B) valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) et la directive de la CE (03/11/98) donnent une valeur guide pour le 1,2 dichloroéthane de $3 \text{ } \mu\text{g/l}$. La valeur guide pour les eaux de boisson établie par l'OMS (Water quality guidelines, 2004) est de $30 \text{ } \mu\text{g/l}$.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le 1,2 dichloroéthane. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) propose une valeur guide pour cette substance de $700 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ pour une exposition moyenne journalière (24 h), l'OMS précise que cette valeur étant supérieure aux concentrations observées dans l'air ambiant dans les villes et à proximité d'industries est associée à d'éventuels épisodes de déversement ou de pollution de l'air intérieur.

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

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant le 1,2 dichloroéthane sont F (inflammable), Xi (irritant) et Xn (nocif). Les phrases de risque qui le représentent sont : R45 (peut causer le cancer), R11 (hautement inflammable), R22 (dangereux si respiré); R36/37/38 (irritant pour les yeux et le système respiratoire et la peau), R52/53 (éviter l'exposition).

Effets cancérogènes

Le 1,2 DCA est classé dans la **catégorie 2** par l'union européenne par rapport aux effets cancérogènes et considère que l'on dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme au 1,2 DCA peut provoquer le cancer (JOCE, 1993).

Le CIRC et l'US-EPA rangent le 1,2 DCA respectivement dans le **groupe 2B** (1979) et la **classe B2** (1993).

Les classements du CIRC et l'US-EPA s'appuient essentiellement sur des études sur les animaux par voie orale (rat et souris par gavage).

Pour les études par inhalation, les conditions expérimentales sont jugées inadéquates (durée insuffisante, forte mortalité, concentrations inadaptées) pour permettre de détecter un éventuel effet cancérogène (INERIS, 2005). L'OMS pour l'établissement de sa valeur guide stipule en effet que les preuves de cancérogénicité sont suffisantes chez l'animal par voie orale mais ne sont pas suffisantes par voie inhalation.

Une étude chronique par voie dermique chez la souris a montré une augmentation du nombre de tumeurs du poumon (Van Duuren et al. 1979).

Effets reprotoxiques

La seule étude chez l'homme ayant étudié les effets du 1,2 DCA sur la reproduction évoque un lien possible entre l'exposition des parents et l'augmentation des naissances prématurées, cependant ces résultats sont à considérer avec prudence compte tenu de l'exposition conjointe des personnes à d'autres substances.

Par inhalation sur les animaux (rats, souris, lapin), plusieurs études ont montré l'absence d'effet tératogène à des concentrations toxiques pour les mères.

Par voie orale, seule une étude a montré une augmentation des résorptions fœtales mais aucun effet tératogène.

Effets mutagènes

Le 1,2 dichloroéthane a été examiné par l'union européenne mais est non classé génotoxique (JOCE, 1993).

Autres effets toxiques

Les données sur la toxicité subchronique et chronique du 1,2 DCA chez l'homme sont peu nombreuses. De plus, les études existantes sont en général peu exploitables du fait d'un manque de précision concernant les doses d'exposition et les durées d'étude.

Une étude réalisée en milieu professionnel (ouvriers exposés pendant 2 à 5 mois par inhalation) a mis en évidence des troubles (nausées, vomissements, nervosité, fatigue) ainsi qu'une perte de poids.

Chez les animaux, plusieurs études par inhalation, par voie orale sont disponibles mettant en évidence des effets localisés dans le foie, les reins, les poumons, le système nerveux central.

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 les VTR correspondant aux effets toxiques cancérogènes d'une part et hors cancers d'autre part.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHA, RIVM, Santé Canada). La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS version 2 d'avril 2005).

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 36 / 93

1,2 dichloroéthane (Cas n°107-06-2) – effets sans seuil				
Voie d'exposition	Type d'effet critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Système sanguin	rats	ERUi = $2,6 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	US EPA (1991)
	Système sanguin	rats	ERUi = $2,1 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)
Orale	Système sanguin	rats	ERUo = $0,091 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	US EPA (1991)
	Système sanguin	rats	DT0,05 = $6,2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ corr. à ERUo = $0,008 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	Santé Canada (1993)

L'ERUo proposé par l'US-EPA a été établi à partir d'une étude (NCI, 1978) par gavage durant 78 semaines chez le rat qui a montré une augmentation de l'incidence d'hémangiosarcomes à des concentrations de 47 et 95 mg/kg/j. Cet ERUo a été dérivé par l'US-EPA vers la voie inhalation en considérant une absorption totale par voie orale et inhalation.

L'ERUi proposé par l'OEHHA a été établi à partir de la même étude que l'US-EPA, l'interprétation des résultats est cependant légèrement différente, l'ERUo à partir duquel l'OEHHA dérive vers la voie inhalation étant légèrement inférieur à celui de l'US-EPA ($0,072 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$).

Toujours à partir de l'étude NCI, 1978, Santé Canada établit une autre VTR correspondant à une Dose tolérable (DT0,05), celle-ci correspondrait à un ERUo de $0,008 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$. Cette valeur moins contraignante que celles de l'US-EPA et l'OEHHA n'a pas été détaillée ici.

Le RIVM (Baars et al. 2001) propose une valeur de concentration provisoire de $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ correspondant à un excès de risque de 10^{-4} , elle a été établie par extrapolation depuis la voie orale, mais ni l'étude, ni les conditions de dérivation ne sont précisées, c'est pourquoi cette valeur n'est pas présentée.

1,2 dichloroéthane (Cas n°107-06-2) – effets à seuil						
Exposition	Voie d'exposition	Organe ou effet critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	hépatiques	rat	90	MRL = $3 \text{ mg}/\text{m}^3$	ATSDR (2001)
		Enzymes sériques hépatiques	rat	30	REL = $0,4 \text{ mg}/\text{m}^3$	OEHHA (2003)
subchronique	orale	reins	rat	300	MRL = $0,2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	ATSDR (2001)

L'ATSDR en 2001 propose un MRL de $3 \text{ mg}/\text{m}^3$, cette valeur a été établie à partir d'une étude par inhalation de 2 ans chez le rat (Cheever et al. 1990), les effets pris en compte sont des lésions histologiques. Au NOAEL de $248 \text{ mg}/\text{m}^3$ ajusté pour tenir compte des durées d'exposition, un facteur de sécurité de 90 a été appliqué (3 et 10 pour la variabilité inter et intra-espèces et 3 pour la fiabilité des données).

L'OEHHA (2003) propose à partir d'une étude par inhalation chez le rat (Spreafico et al, 1980) une REL de $0,4 \text{ mg}/\text{m}^3$ par rapport à une augmentation du taux des enzymes sériques hépatiques. La durée des études variait de 3 à 18 mois. Le LOAEL établi par l'OEHHA est de l'ordre de grandeur du NOAEL de l'ATSDR.

Concernant la voie orale, aucune valeur toxicologique pour des expositions chroniques n'est disponible dans la littérature. L'ATSDR a établi une VTR pour des expositions subchroniques de $0,2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ mais a choisi de ne pas la dériver pour des expositions chroniques. Cette valeur subchronique a été établie à partir d'une étude de 13 semaines sur des rats exposés par l'eau de boisson. Le facteur de sécurité

appliqué au LOAEL de 58 mg/kg/j (NTP, 1991) est de 300 (10 et 10 pour les variabilités inter et intra-espèces et 3 pour l'utilisation d'un LOAEL).

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Malgré le caractère cancérigène non avéré tant sur l'homme que sur les animaux du 1,2 DCA par la voie inhalation, par mesure de sécurité nous retiendrons l'ERUi de $2,6 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$, de l'US-EPA (1991), valeur dérivée d'exposition par voie orale. Une incertitude importante existant sur ce type d'effet, les résultats de l'évaluation des risques devront être fortement discutés.

La VTR préconisé par BGP pour les effets toxiques hors cancer est celle de L'ATSDR compte tenu des principes de sélection déterminés et de la protection accordée par le choix de retenir un ERUi. A la demande de la DRIRE, nous retiendrons pour cette étude la valeur de l'OEHA de $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de façon à être cohérents avec l'ensemble des EQRS globales actuellement menées dans le département des Bouches du Rhône.

Dioxyde d'azote (CAS n°10102-44-0)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Les oxydes d'azote NO et NO₂ désignés sous le terme générique NO_x sont des gaz composés d'au moins une molécule d'azote et une molécule d'oxygène. Le NO₂ (CAS n°10 102-44-0) est un gaz rouge brun à l'odeur âcre et piquante. Le dioxyde d'azote NO₂ présente le plus grand intérêt sur le plan sanitaire en raison de son caractère oxydant. En comparaison, le NO est 5 fois moins toxique.

Le dioxyde d'azote peut se former par combinaison de l'oxygène et de l'azote de l'air lors des phénomènes naturels (orages, éruptions volcaniques). Par ailleurs, les principales sources de NO₂ dans l'air extérieur sont les moteurs à essence (45%) suivi par la combustion du fuel et du charbon (35%).

Le dioxyde d'azote, à température ordinaire, est un liquide très volatil (pression de vapeur de 96 KPa à 20°C), plus lourd que l'air (densité du gaz : 1,58), d'odeur très irritante, perceptible dès 0,2 ppm (0,38 mg/m³). Il réagit lentement avec l'eau en donnant de l'acide nitreux (HNO₂) et de l'acide nitrique (HNO₃).

Voies d'exposition et absorption

Les oxydes d'azote pénètrent dans l'organisme essentiellement par inhalation, mais les passages cutanés sont également possibles. Le dioxyde d'azote, de par sa solubilité, peut être absorbé à tous les niveaux du tractus respiratoire.

Chez l'homme, l'absorption de dioxyde d'azote est de 81-90% pendant une respiration normale et de 90% pendant une respiration forcée.

B) valeurs guides

L'objectif de qualité de l'air correspond en France à une concentration de 40 µg/m³ en moyenne annuelle (Décret 2002-213 de février 2002). Le seuil de recommandation et d'information est de 200 µg/m³ en moyenne horaire et les seuils d'alerte sont de 400 µg/m³ en moyenne horaire et 200 µg/m³ en moyenne horaire si la procédure d'information et de recommandation pour le dioxyde d'azote a été déclenchée la veille et le jour même et que les prévisions font craindre un nouveau risque de déclenchement pour le lendemain.

L'OMS (Air quality guidelines, Global update 2005) donne une valeur guide de 40 µg/m³ pour une durée d'exposition d'une année et 200 µg/m³ pour une durée d'exposition d'une heure.

C) Profil toxicologique

Classement

Le symbole classant le dioxyde d'azote est T+ (Très toxique). Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R26 (très toxique par inhalation),
- R37 (irritant pour les voies respiratoires),

Effets cancérigènes

Le dioxyde d'azote n'est pas classé comme agent cancérigène [**Groupe 3** de l'UE ou **groupe D** de l'US EPA].

Effets Mutagènes

Le dioxyde d'azote n'est pas classé comme agent mutagène par l'Union Européenne.

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL - CLD	
Annexe	Page : 39 / 93

In vivo, le dioxyde d'azote induit des mutations et des aberrations chromatidiennes dose-dépendantes dans les cellules pulmonaires de rat. Les tests d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes et les spermatocytes et sur les micronoyaux de la moelle osseuse de souris ont tous été négatifs.

Effets sur la reproduction

Le dioxyde d'azote n'est pas classé comme agent reprotoxique par l'Union Européenne.

Chez le rat, des expositions au dioxyde d'azote induisent des déviations neurocomportementales dose-dépendantes, à savoir un développement neuromoteur précoce perturbé, des déficits de coordination, un retard de développement de la locomotion et de l'activité. La réduction d'activité motrice persiste dans la période suivant le sevrage.

Autres effets toxiques chroniques

Chez l'animal, l'exposition chronique au NO₂ provoque des œdèmes pulmonaires, un épaississement de la paroi alvéolaire et une perte ciliaire de l'épithélium bronchique à des doses de l'ordre de 1 mg/m³.

Des études expérimentales chez des sujets humains volontaires sains ont montré que le NO₂ provoque surtout des lésions sur les petites voies aériennes (bronchioles) et une résistance bronchique accrue à des doses faibles. Mais les réponses sont souvent très variables selon les individus y compris pendant une durée d'exposition longue. Globalement, les études épidémiologiques temporelles mettent en évidence des liens étroits entre une augmentation des niveaux de NO₂ et les admissions hospitalières pour exacerbation de problèmes respiratoires chroniques dont l'asthme mais la quantification des effets propres à NO₂ reste difficile du fait principalement de la présence dans l'air d'autres polluants comme les poussières ayant des propriétés de synergie avec le NO₂.

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 considérés à seuil du NO₂.

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.

Dioxyde d'azote (10102-44-0) – effets à seuil -					
Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	valeur	source
Inhalation chronique	Système respiratoire	animale	-	VG = 40 µg/m ³	OMS (2005)
	Système respiratoire		-	Objectif qualité de l'air = 40 µg/m ³	CSHPF (2001)

La valeur de l'OEHHa est également considérée comme objectif de qualité de l'air pour l'état de Californie.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues

Ainsi, pour le dioxyde d'azote, 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 (2005) et recommandée comme objectif de qualité par le CHSPF (2001) de 40 µg/m³ devra être conduite afin d'apprécier qualitativement l'impact de la présence de cette substance sur la population.

Cette valeur est justifiée par le recoupement de plusieurs types d'observations, ce qui lui confère un niveau de sécurité élevé.

En effet, beaucoup d'observations proviennent d'études réalisées sur des populations sensibles et notamment des enfants. Des observations réalisées lors d'études épidémiologiques ainsi que d'études en atmosphère fermée ont généralement permis de valider cette valeur de 40 µg/m³. De plus, les observations sur les populations sensibles ont été réalisées sans variables de confusion.

Dioxyde de soufre (CAS n°7446-09-05)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le dioxyde de soufre (CAS n°7446-09-05) peut être d'origine naturelle (océans et volcans) mais sa principale source est anthropique car il provient de la combustion de combustibles fossiles (pétrole et charbon) pour le chauffage et la production d'énergie.

Dans l'industrie, il sert essentiellement à la production d'acide sulfurique.

Le dioxyde de soufre ou anhydride sulfureux est gazeux dans les conditions normales de pression et de température. C'est un gaz incolore, plus lourd que l'air (densité de vapeur : 2,26), qui présente une forte odeur piquante, perceptible dès 1,1 ppm (3,14 mg/m³). Il est soluble dans l'eau (11,3% à 20°C).

Voies d'exposition et absorption

Le dioxyde de soufre pénètre dans l'organisme par inhalation. Fortement soluble, il est rapidement hydraté, dissocié en sulfite et bisulfite et absorbé dans le tractus respiratoire supérieur (nez et pharynx). La pénétration dans les voies respiratoires inférieures est limitée dans le cas d'une respiration calme par le nez et augmente en cas de respiration profonde par la bouche. 90% sont absorbés à forte concentration et 5% ou moins pour des concentrations inférieures à 1 ppm.

Le dioxyde de soufre absorbé passe dans le sang et est rapidement distribué dans tout l'organisme.

B) valeurs guides

L'objectif de qualité de l'air correspond en France à une concentration de 50 µg/m³ en moyenne annuelle (Décret 2002-213 de février 2002). Le seuil de recommandation et d'information est de 300 µg/m³ en moyenne horaire et le seuil d'alerte est de 500 µg/m³ en moyenne horaire, dépassé pendant trois heures consécutives.

Les valeurs guides recommandées par l'OMS en 2000 (Air Quality Guidelines for Europe, 2000) sont de 50 µg/m³ en moyenne annuelle et de 125 µg/m³ sur 24 heures.

La valeur guide sur 24 h a été abaissée en 2005 dans le document OMS (Air Quality Guidelines, global update, 2005), à 20 µg/m³.

C) Profil toxicologique

Classement

Le symbole classant le dioxyde de soufre est T (toxique).

Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R23 (toxique par inhalation),
- R36/37 (irritant pour les yeux et les voies respiratoires),

Effets cancérogènes

Le CIRC classe le dioxyde de soufre dans le groupe **3**, en raison de preuves très limitées chez l'animal. Il n'est pas classé par l'Union Européenne.

Le dioxyde de soufre est suspecté de jouer un rôle de co-cancérogène (avec le benzo(a)pyrène) dans le développement de cancer broncho-pulmonaire. Cependant, aucune donnée épidémiologique ne permet de le considérer comme directement cancérogène.

Effets Mutagènes

Le dioxyde de soufre n'est pas classé comme agent mutagène par l'Union Européenne.

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 42 / 93

In vivo, tous les tests de mutagenèse réalisés sont négatifs à l'exception d'une expérimentation de mutation létale récessive chez la drosophile.

Effets sur la reproduction

Le dioxyde de soufre n'est pas classé comme agent reprotoxique par l'Union Européenne.

Une baisse du poids de naissance et une augmentation des réflexes de développement ont pu être observées lors d'études expérimentales chez la souris.

Autres effets toxiques chroniques

Chez l'homme, les études expérimentales ont montré que l'exposition à des concentrations ambiantes courantes jusqu'à environ 3 mg/m³ n'entraînaient pas d'effet chez les sujets sains.

Une exposition prolongée entraîne une augmentation du nombre de pharyngite et de bronchite chronique.

En exposition moyenne et longue durée au SO₂, les études récentes montrent des effets sur la mortalité respiratoire et cardiovasculaire et sur les admissions hospitalières d'urgence, pour déficience ou obstruction respiratoire, à des niveaux d'exposition correspondant à des concentrations moyennes annuelles à 50 µg/m³ et des concentrations journalières inférieures à 125 µg/m³. De telles observations sont relevées même en absence de poussières contrairement aux observations anciennes liées à la pollution par la combustion du charbon.

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 considérés à seuil du SO₂.

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.

Dioxyde de soufre (7446-09-05) – effets à seuil				
Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation chronique	Système respiratoire	homme	VG = 50 µg/m ³	OMS (2000)
			Objectif qualité de l'air = 50 µg/m ³	CSHPF (2001)

La valeur guide, du SO₂, a été revue par un groupe de travail OMS en 2005 (WHO air quality guidelines, global update, 2005)¹. Dans cette révision, qui s'appuie sur l'ensemble des connaissances acquises ces dernières années (études épidémiologiques notamment), l'OMS ne propose plus qu'une seule valeur guide pour le SO₂ : **20 µg/m³ en moyenne journalière**.

Les risques ne sont pas en rapport avec la survenue de pics de pollution mais résultent de variations journalières des niveaux de pollution atmosphérique de fond couramment observés en milieu urbain. C'est la raison pour laquelle l'OMS précise qu'il apparaît inutile d'édicter une valeur guide annuelle, dans la mesure où le respect de la valeur guide journalière permettra d'assurer un bas niveau d'exposition des populations.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Ainsi, pour le dioxyde de soufre, on ne dispose pas de VTR pour des durées d'exposition chroniques. Pour l'ensemble de la population (dont population sensible), une comparaison avec les valeurs guides de 20 µg/m³ et 50 µg/m³ pourra être conduite afin d'apprécier qualitativement l'impact de la présence de cette substance sur la population.

¹ WHO. Air Quality Guidelines. Global update 2005. Report on a working group meeting. Bonn, Germany. 18-20 october 2005.

Dioxines

A) Propriétés intrinsèques de la substance

On regroupe par généralement sous le terme de dioxines, les polychloro-dibenzo dioxines (PCDD) et les polychloro-dibenzo furanes (PCDF), molécules relativement complexes comprenant 210 congénères (75 PCDD et 135 PCDF). Parmi ces congénères, 17 composés sont connus pour leur toxicité. Ces produits sont des sous produits de procédés industriels ou de combustion. Ils apparaissent de manière indésirable à l'occasion de processus thermique engendrant des composés organochlorés. Les principaux émetteurs industriels de dioxines sont la le blanchiment de la pâte à papier, les usines d'incinération, la métallurgie, les fonderies, etc.

La toxicité de ces composés pourrait se manifester selon un mécanisme identique, ce qui justifie l'adoption du concept d'Equivalent Toxique. Cet indice I-TEQ (équivalent toxique en anglais) résume en une seule valeur la contamination du milieu par un mélange des 17 substances considérées comme les plus toxiques. A chacune d'elles est appliqué un coefficient correspondant à leur toxicité. Les deux référentiels des facteurs d'équivalent toxiques actuellement appliqué sont : celui du NATO/CCMS de 1988 et celui de l'OMS de 1997.

Ces produits peuvent se retrouver dans tous les compartiments de l'environnement (l'air, l'eau et le sol) et contaminer la faune et la flore. A noter que la contamination des sols se fait essentiellement par des résidus dépôts atmosphériques.

Principales voies d'exposition et absorption

Compte tenu du caractère fortement liposoluble des dioxines, on les retrouve particulièrement dans les organismes riches en graisse tels que poissons, crustacés, laits et produits laitiers, œufs et viande.

La source principale d'exposition chez l'homme est l'ingestion. En effet, les effets toxicologiques des PCDD et PCDF sont directement liés à la concentration dans les tissus c'est-à-dire à la charge corporelle et non à la dose journalière. La cinétique d'élimination est très faible et il y a donc accumulation dans l'organisme.

Les dioxines demeurent dans l'environnement et s'accumulent dans les organismes vivants. Les résidents des pays industrialisés sont constamment exposés à des quantités infimes de dioxines par leur présence dans les aliments, l'eau, l'air, le sol. **Les denrées alimentaires constituent la principale source d'exposition aux dioxines. L'ingestion contribue pour plus de 90% à l'exposition globale.**

B) Valeur guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

Dans la famille des dioxines, c'est la 2,3,7,8-TCDD qui a été la plus étudiée sur le plan de la cancérogenèse. Sept études de cancérogenèse expérimentale à long terme ont été faites chez le rongeur, trois chez le rat, trois chez la souris et une chez le hamster. 4 catégories de cancers sont considérées comme pouvant être associées à cette exposition (cancers broncho-pulmonaires, cancers du foie, lymphomes et sarcomes des tissus mous) à partir de données chez l'animal (rats et souris) (IARC, 1997. SFSP, 1999). Chez le rat et la souris, le foie est la principale cible de cancer, mais d'autres sites (thyroïde, poumons, cavité orale) peuvent être également concernés. L'incidence moyenne des tumeurs (adénomes et carcinomes) est proche de 50 % et fait apparaître une susceptibilité très marquée selon le sexe. Chez le rat, les femelles se révèlent nettement plus sensibles que les mâles ; ce sont au contraire les mâles qui sont affectés chez la souris. Cette différence de susceptibilité selon le sexe est inverse de celle généralement observée dans les deux espèces lors d'études d'hépatocarcérogénèse classiques.

Si la 2,3,7,8-TCDD est qualifiée de « plus puissant cancérogène connu » et de cancérogène complet par l'US-Environnemental protection agency (US EPA), c'est parce que chez l'animal, des doses effectivement très faibles induisent des cancers après une administration sur une longue période. Un cancérogène complet est une substance qui, appliquée seule à l'animal pendant deux ans, donne une augmentation significative du nombre de tumeurs. Cependant, la 2,3,7,8-TCDD n'est pas mutagène et n'induit pas directement de lésions sur l'ADN, contrairement à la capacité commune des agents génotoxiques. D'après l'ensemble des données expérimentales disponibles, le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) estimait toutefois en 1997 qu'il existait une « évidence suffisante » pour une activité cancérogène de la 2,3,7,8-TCDD chez l'animal.

Les études épidémiologiques les plus informatives sont celles qui ont étudié d'une part la population de Seveso, qui fut accidentellement exposée aux dioxines (2,3,7,8-TCDD) en 1976, et d'autre part les travailleurs exposés dans les usines produisant des herbicides, des chlorophénols et des chlorophénoxy contaminés par des PCDD ou des PCDF. Des excès de risque faibles mais significatifs pour tous les cancers confondus ont été retrouvés dans toutes les études de cohortes industrielles où l'évaluation de l'exposition était correcte. Cet excès de risque était de l'ordre de 40 %, 20 ans après la première exposition. Des risques plus élevés étaient constamment retrouvés chez les travailleurs ayant les expositions les plus élevées. A Seveso, le risque global de cancer n'était pas augmenté dans les premières analyses mais tend à s'élever dans les cinq dernières années. On retrouve un risque plus élevé pour certains cancers (lymphomes, myélomes multiples, sarcomes des tissus mous, cancers du poumon, cancers du foie) dans certaines études mais, dans l'ensemble, les résultats n'apparaissent pas cohérents et il ne semble pas qu'un cancer particulier prédomine dans les populations exposées.

L'IARC place la 2,3,7,8-TCDD dans le groupe 1, et les autres PCDD et PCDF dans le groupe 3. L'US-EPA n'a pas établi de classification pour la 2,3,7,8-TCDD ni pour les dioxines (Base de données IRIS) mais dans une Réévaluation des risques liés aux dioxines en cours d'approbation (Projet au 30-06-02) l'US-EPA considère que l'ensemble des dioxines ont un potentiel cancérogène, sur la base de récepteurs cellulaires communs. Les dioxines ne sont pas prises en compte dans la classification des substances au niveau européen.

S'il existe un consensus international pour appliquer aux dioxines la méthode des équivalents toxiques, il n'y a par contre à l'heure actuelle pas de consensus sur le type d'effets toxiques commun à l'ensemble des dioxines et sur les mécanismes des éventuels effets cancérogènes. L'IARC considère en particulier que seule la 2,3,7,8 TCDD est cancérogène pour l'homme, alors que l'US-EPA considère que toutes les dioxines peuvent être cancérogènes.

Effets sur la reproduction

Les effets de la 2,3,7,8-TCDD sur la reproduction et le développement ont été étudiés dans de nombreux modèles animaux. Des effets sur la production de gamètes et la fécondation ont été mis en évidence. La 2,3,7,8-TCDD a une influence négative sur la taille des organes reproducteurs, sur le nombre de spermatozoïdes et sur la quantité d'ovules disponibles par maturation folliculaire. La diminution de fertilité observée est cependant modérée. La fertilité est surtout réduite dans le cas d'exposition des femelles à la 2,3,7,8-TCDD, et ceci d'autant plus qu'elles ont été exposées durant la période d'organogenèse. L'axe hypothalamo-hypophysaire semble être le siège principal des dysfonctionnements. La diminution de la fécondité est aussi liée à la baisse de l'activité sexuelle chez les rongeurs. Les effets tératogènes documentés concernent des problèmes de différenciation sexuelle, de fentes palatines, d'hydronéphrose, de troubles de l'organogenèse dentaire chez le rat et la souris, de formation du système nerveux central (poulet), d'atteinte auditive (rat), et d'atteinte du thymus dans tous les modèles animaux.

La plupart des études épidémiologiques menées sur les effets sur la reproduction et le développement concernent l'exposition paternelle. Il s'agit du suivi des cohortes fortement exposées à la 2,3,7,8-TCDD et autres PCDD comme les cohortes de Seveso et de Ranch Hand, ainsi que les populations industrielles. La plupart des études ont cependant une trop faible puissance pour détecter une augmentation du risque de malformation à la naissance et les résultats sont discordants concernant l'augmentation de risque d'avortements spontanés. Les études relatives aux expositions industrielles aux dioxines et à l'agent orange mettent en évidence une augmentation non significative des spina bifida et des cardiopathies congénitales. Après l'accident de Seveso, il n'a pas été mis en évidence d'excédent de malformations majeures, mais une modification du sex-ratio à la naissance chez les enfants nés de couples très exposés, avec une nette prédominance des filles sur les garçons. Ce phénomène atteint plus particulièrement la descendance des sujets âgés de moins de 19 ans au moment de l'exposition. Les résultats concernant des modifications de taux d'hormones impliquées dans la reproduction sont contradictoires.

Quelques études mettent en évidence une atteinte de la fertilité lors d'expositions accidentelles ou industrielles. Il s'agit essentiellement d'anomalies de la spermatogenèse : hypoasthénospermie et tératospermie. Toutes les études n'ont pas confirmé ces atteintes.

Autres effets toxiques

Afin de pouvoir caractériser la charge toxique liée aux dioxines, un indicateur a été développé au niveau international : l'équivalent toxique TEQ. La toxicité de ces composés pouvant se manifester selon un mécanisme identique, justifie l'adoption de ce concept d'Equivalent Toxique.

A chaque congénère est ainsi attribué un coefficient de toxicité, qui a été estimé en comparant l'activité du composé considéré à celle de la 2,3,7,8 TCDD. L'équivalent toxique d'un mélange de congénères est obtenu en sommant les teneurs des 17 composés les plus toxiques, multipliés par leurs coefficients de toxicité respectifs.

Les deux référentiels des facteurs d'équivalent toxiques actuellement appliqués sont : celui du NATO/CCMS de 1988 et celui de l'OMS de 1997.

Il a été montré à maintes reprises que l'exposition à des doses relativement élevées de dioxines entraîne des effets dermatologiques (chloracné). Cependant, il ne semble pas exister de relation directe entre le niveau d'exposition et cette manifestation. Des études chez les travailleurs de l'industrie et dans la population exposée accidentellement à Seveso ont montré une élévation transitoire des enzymes hépatiques. Une augmentation des GGT (gamma glutamyl transférase) a été observée chez les enfants de Seveso peu de temps après l'accident, mais elle avait disparu cinq ans plus tard. Il en est de même pour l'acide D-glucurique.

Chez les enfants et les adultes. Les niveaux sériques de transaminases (glutamique, oxalo-acétique et pyruvique) n'étaient pas augmentés une dizaine d'années après l'exposition.

Un risque augmenté de maladies cardiovasculaires et une modification des taux de lipides sanguins (cholestérol total et triglycérides augmentés) ont été observés dans certaines études de travailleurs de l'industrie, à Seveso et dans l'étude Ranch Hand (anciens combattants du Vietnam exposés à l'agent orange, mélange défoliant fortement contaminé en dioxines). Cependant, les résultats ne sont pas entièrement cohérents entre les différentes études. Un risque augmenté de diabète a été retrouvé à Seveso et dans la cohorte Ranch Hand. L'ensemble des résultats indique une augmentation de la mortalité cardiovasculaire pour les groupes les plus exposés.

D'autres effets ont été décrits, comme des modifications de la fonction thyroïdienne, des effets neurologiques ou neuropsychologiques, mais les résultats reposent sur peu d'observations.

D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

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.

DIOXINES						
Effet	Voie d'exposition	cible	espèce	Facteur de sécurité	valeur	source
chronique	Ingestion	Syst. pulmonaire et hépatique	homme		DJT = 1 à 4 pg/kg/j	OMS (1999)

Les valeurs recommandées par l'OMS et la commission européenne ont évolué très rapidement durant les 5 dernières années. **L'OMS a fixé en 1998, une dose journalière tolérable (DJT) de 1 à 4 pg/kg/j, 4 étant la DJT à respecter et 1 l'objectif à atteindre.** Cette valeur est basée sur une dose sans effets nocifs (NOAEL : dose déterminée expérimentalement à partir d'étude chez l'animal et pour laquelle aucun effet délétère n'a été observé) de 1 ng/kg/j auquel a été appliqué un facteur de sécurité de 1000.

Aucune référence n'a été établie à ce jour pour le risque systémique par inhalation.

CAVA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 47 / 93

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Les valeurs recommandées par l'OMS et la commission européenne ont évoluées très rapidement durant les 5 dernières années. **L'OMS a fixé en 1998, une dose journalière tolérable (DJT) de 1 à 4 pg/kg/j, 4 étant la DJT à respecter et 1 l'objectif à atteindre.** Cette valeur est basée sur une dose sans effets nocif (NOAEL : dose déterminée expérimentalement à partir d'étude chez l'animal et pour laquelle aucun effet délétère n'a été observé) de 1 ng/kg/j auquel a été appliqué un facteur de sécurité de 1000.

En toute rigueur également, à côté de la VTR de l'OMS, il serait possible de sélectionner une ou plusieurs VTR présente dans d'autres bases de données officielles et dont la construction est solide ; par exemple l'ATSDR. On notera que nombre d'organismes ont fixé une VTR de même valeur numérique : **1 pg/kg/j**, reflétant une grande cohérence d'analyse. C'est la valeur que nous retiendrons pour **l'ensemble des risques** liés à **l'ingestion** de Dioxines (risques à seuil d'effet et risque cancérigène)

Aucune référence n'a été établie à ce jour pour le risque systémique par inhalation.

L'US-EPA a déterminé en 2000 un ERU_o pour les dioxines de **1 10⁻³ (pgTEQ/kg/jour)⁻¹**. Cette estimation est basée sur une approche stochastique qui induit des incertitudes importantes sur la valeur proposée (Information Sheet 1 et 2, May 25, 2001). On notera que l'US-EPA référence dans sa base de données IRIS une VTR pour les seules hexachlorodibenzodioxines qui ne comprennent pas la dioxine de Seveso considérée comme la plus toxique.

Le mécanisme d'action cancérigène des dioxines est non génotoxique. Il est alors logique de construire une VTR à seuil pour ces substances. Par conséquent, nous ne retiendrons pas cette valeur d'ERU_o dans la présente étude.