

Formaldéhyde (CAS n°50-00-0)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le formaldéhyde est un gaz incolore, d'odeur piquante et suffocante. Il est préparé par oxydation catalytique de méthanol en phase vapeur en utilisant de l'air comme agent oxydant et de l'argent chauffé à une température de 600 à 720 °C ou des oxydes de fer ou de molybdène portés à une température de 270 à 380°C comme catalyseurs.

Le formaldéhyde est utilisé dans la fabrication des résines phénoplastes, aminoplastes, polyacétals. Il est également employé comme germicide, insecticide, fongicide et comme fixateur pour les spécimens histologiques. Il est d'autre part utilisé dans des domaines divers tels que l'industrie du papier, le tannage du cuir, la photographie, l'analyse chimique, la fabrication de substances chimiques organiques, de soie artificielle, d'esters de cellulose, de teintures et d'explosifs.

La masse molaire du formaldéhyde est de 30,03. Son facteur de conversion est le suivant : 1 ppm = 1,25 mg/m³. La densité du formaldéhyde est de 1,036. Le seuil olfactif est compris entre 0,06 ppm et 1 ppm. Sa solubilité est de 5,5.10⁵ mg/l.

Principales voies d'exposition et absorption

Le taux d'absorption par inhalation est de 100%. Par ingestion, le taux d'absorption est de 90% (INERIS).

B) Valeurs guide

La valeur guide recommandée par l'OMS dans les eaux de boisson est de 900 µg/l (Guidelines for Drinking Water Quality – 3^{ème} Ed, 2004).

Pour l'air, la valeur guide recommandée par l'OMS (Air quality Guidelines for Europe) est de 100 µg/m³ pour une exposition de 30 min.

C) Profil toxicologique

Classement

Le symbole classant le formaldéhyde est T, toxique.

Les phrases de risque qui représentent le formaldéhyde sont :

- ❖ R23/24/25 : Toxique par inhalation, par contact cutané, par ingestion,
- ❖ R34 : provoque des brûlures,
- ❖ R40 : possibilité d'effets irréversibles,
- ❖ R43 : peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.

Effets cancérogènes

La substance est probablement cancérogène pour les humains (US-EPA : **B1**, IARC : **2A**), puisque les preuves chez les humains sont limitées, mais suffisantes chez les animaux.

L'Union Européenne le classe en **catégorie 3** : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles.

Les différentes classifications énoncées dans ce paragraphe font uniquement référence aux propriétés cancérogènes du formaldéhyde par inhalation. Le formaldéhyde par voie digestive ne conduit pas au développement de tumeurs cancéreuses (OMS, 1996).

Des études épidémiologiques ont observé une relation entre exposition au formaldéhyde à des concentrations supérieures à 1 mg.m⁻³ et des cas de cancers nasopharyngé et sino nasal. Sur le plan expérimental, des preuves de cancer nasal chez le rat exposé au formaldéhyde ont été avancées.

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 49 / 93

Effets Mutagènes

Le Formaldéhyde n'est pas classé mutagène par l'Union Européenne.

La plupart des tests de mutagenèse réalisés in vitro sont positifs, quel que soit le matériel utilisé. Le formaldéhyde est très réactif, il se lie de manière covalente avec les protéines et l'ADN monocaténaire : il se forme des ponts ADN-protéines.

Les résultats des tests réalisés in vivo sont discordants, mais ils sont généralement négatifs. Le formaldéhyde est susceptible de se lier avec l'ADN de la muqueuse respiratoire nasale de rat pour former des adduits et des ponts ADN-protéines.

En revanche, on n'a pas d'effet mutagène ou de liaison covalente de formaldéhyde avec l'ADN à distance du point de contact avec l'organisme, chez les mammifères.

Les tests réalisés sur des cellules humaines in vitro sont tous positifs. Les résultats des examens effectués dans des populations humaines exposées sont discordants ; ils sont encore trop peu nombreux pour permettre d'apprécier les effets mutagènes du formaldéhyde chez l'homme.

Effets sur la reproduction

Le Formaldéhyde n'est pas classé reprotoxique par l'Union Européenne.

En étude expérimentale, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. Des effets foetotoxiques apparaissent aux plus fortes doses (supérieures ou égales à 1 mg/m³ pendant 22 heures par jour par inhalation ; 185 mg/kg par jour par voie orale).

Autres effets toxiques

Des études portant sur des professionnels exposés au formaldéhyde mettent en évidence une prévalence de signes d'irritation cutanée, d'irritation des muqueuses oculaires et des voies respiratoires, des manifestations évoquant une pathologie respiratoire chronique et des lésions de l'épithélium respiratoire nasal. Le formaldéhyde est également un puissant allergène sur les plans cutanés et respiratoires, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Les études existantes ne permettent pas aujourd'hui d'affirmer que le formaldéhyde est, de lui même, cause d'allergie respiratoire. En milieu professionnel, plusieurs travaux ont en effet permis de constater l'absence d'effet sur le système immunitaire, avec en particulier une recherche infructueuse de la présence d'anticorps spécifiques (Dykewicz *et al.*, 1991; Grammar *et al.*, 1990; Kramps *et al.*, 1989).

Il semblerait, cependant, exister chez certains sujets une sensibilité particulière au formaldéhyde qui se traduit par des altérations du système immunitaire, à l'origine de pathologies asthmatiques.

La concentration la plus faible associée à une irritation des voies respiratoires chez les humains est de 0,1mg.m⁻³ après une exposition à court terme, même si certains individus peuvent détecter la présence de la substance à des concentrations inférieures. L'irritation des yeux et la diminution du flux de la muqueuse nasale débutent entre 0,5 et 2 mg.m⁻³. Au delà, des sensations de piqures apparaissent dans le nez et les yeux, ainsi qu'un mal de tête. Une diminution des fonctions respiratoires est observée à une concentration de 3,7mg.m⁻³ en cas d'exercice, notamment chez les personnes asthmatiques. Entre 5 et 25 mg.m⁻³, des larmoiements tolérables puis intenses apparaissent de façon durable. Œdème pulmonaire et pneumonie pouvant être mortelle sont notés pour des concentrations comprises entre 37 et 60 mg.m⁻³. A des concentrations supérieures, la mort survient.

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

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 50 / 93

Formaldéhyde (50-00-0) - effets cancérigènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer nasal	rat	ERUi = $1,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	US EPA (1991)
		rat	ERUi = $6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)

L'US-EPA propose une valeur d'excès de risque unitaire par inhalation (ERUi) de $1,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ soit $1,1 \cdot 10^{-5} \text{ ppm}^{-1}$. Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Kerns *et al.*, (1983), qui avait pour but de déterminer l'incidence de tumeurs nasales malignes chez des rats Wistar mâles, exposés par inhalation à différentes concentrations d'aldéhyde pendant deux ans.

Formaldéhyde (50-00-0) - autres effets toxiques					
Voie d'exposition	Cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Système respiratoire	homme	30	MRL = $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$	ATSDR (1999)
			10	REL = $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OEHHA (2003)
Ingestion	Système gastro-intestinal	rat	100	MRL = $0,2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	ATSDR (1999)
		rat	100	RfD = $0,2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	US EPA (1990)
		rat	100	DJT = $0,15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	OMS (1989)

L'ATSDR propose un MRL de 0,008 ppm ($0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$) pour une exposition chronique par inhalation. Le MRL est dérivé d'un LOAEL de 0,24 ppm ($0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$) défini à partir d'une étude sur l'homme mettant en évidence l'augmentation de lésions de l'épithélium nasal en atmosphère professionnel (Holmstrom *et al.*, 1989). Un facteur de 30 est retenu (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour la variabilité au sein de la population).

L'OEHHA propose un REL de $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour une exposition chronique par inhalation. Le MRL est dérivé d'un NOAEL de $0,032 \text{ mg}/\text{m}^3$ défini à partir d'une étude sur l'homme mettant en évidence l'augmentation de lésions de l'épithélium nasal en atmosphère professionnel (Holmstrom *et al.*, 1992). Dans ce cas, seul un facteur de 10 est retenu pour la variabilité au sein de la population.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets **cancérigènes par inhalation** est la valeur de l'ERUi proposée par l'US-EPA de $1,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Kerns *et al.*, (1983), qui avait pour but de déterminer l'incidence de tumeurs nasales malignes chez des rats Wistar mâles, exposés par inhalation à différentes concentrations d'aldéhyde pendant deux ans.

La VTR retenue pour les effets toxiques pour une exposition **chronique par inhalation** est la valeur de $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de l'OEHHA, basé sur un NOAEL, et non un LOAEL, défini à partir d'une étude plus récente que celle utilisée par l'ATSDR.

HAP – HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES

A) Propriétés intrinsèques des HAP

Les HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques) sont formés lors de combustions incomplètes (bois, charbon, fioul, essence, goudrons de houille, cigarettes...) puis rejetés dans l'atmosphère où ils sont présents majoritairement dans la phase particulaire du fait de leur faible volatilité.

Il s'agit de molécules ayant deux (naphtalène) à plus de cinq (benzo-a-pyrène) noyaux benzeniques. Les propriétés toxiques et physicochimiques des molécules sont variables et dépendent en partie du nombre de noyaux benzenique. On compte 16 molécules les plus communément étudiées (liste de l'EPA reprise dans les paragraphes suivants).

Les émissions des cheminées et des fours à bois domestiques, des incinérateurs d'ordures ménagères, des unités de production de goudron et d'asphalte, des unités de craquage du pétrole, constituent les principales sources anthropiques. Ces sources stationnaires représentent environ 80 % des émissions. Les sources mobiles sont constituées par les échappements des véhicules essence et diesel.

La présence de HAP dans les eaux de surface provient du dépôt de particules en suspension dans l'atmosphère, des rejets de lixiviation des aires de stockage de charbon, des effluents des usines de traitement du bois et autres industries, on note par ailleurs que les HAP sont également contenus dans certains insecticides ou fongicides.

Les 16 HAP possèdent des propriétés physico-chimiques très variables :

- les solubilités (à 25°C) sont comprises entre $2,6 \cdot 10^{-4}$ mg/l pour le B[g,h,i]P et 32 mg/l pour le naphtalène,
- les pressions de vapeur (à 25°C) sont comprises entre $1,3 \cdot 10^{-8}$ Pa pour le B[g,h,i]P et 11.3 Pa pour le naphtalène (qui est le seul HAP que l'on peut classer dans les COV : $P_v > 10$ Pa),
- les constantes de Henry (à 25°C) sont comprises entre $2,69 \cdot 10^{-5}$ kPa.m³/mol pour B[g,h,i]P et 0.045 kPa.m³/mol pour le naphtalène.

On note que les propriétés physico-chimiques du B[a]P sont proches de celles du B[g,h,i]P : solubilité de 0.0016 mg/l (25 °C), une pression de vapeur de $7,32 \cdot 10^{-7}$ Pa (25°C) et une constante de Henry de $4,63 \cdot 10^{-5}$ kPa.m³/mol.

L'ensemble des HAP sont facilement sorbés sur les sols, en effet, leurs constantes de partage octanol-eau (logKOW) sont élevées et compris entre 3,3 (naphtalène) et 6,84 (B[k]F).

Voies d'exposition et absorption

L'inhalation et l'ingestion d'aliments constituent chez l'homme les 2 voies d'exposition principales aux HAP, alors que l'exposition par la consommation d'eau de boisson reste minime (1% d'après OMS, 1998). L'exposition par inhalation dépend spécifiquement de la taille des particules sur lesquelles les HAP sont adsorbés.

Taux d'absorption orale

Le taux d'absorption orale du B(a)P est de 40 % chez l'homme (fiche INERIS). Pour les autres HAP, les taux ne sont pas disponibles ni sur l'homme ni sur les animaux excepté pour l'anthracène où il varie entre 53 et 74 % chez les animaux. Nous considérerons que l'ensemble des HAP possèdent un taux d'absorption orale identique à celui du B(a)P, soit 40 %.

Taux d'absorption inhalation

Les taux d'absorption des HAP par inhalation n'ont pas été étudiés en particulier. Nous prendrons donc un taux de 100%.

B) valeurs guides

Les concentrations admissibles dans les eaux de boisson en France (décret 21-12-2001) est définie pour le B[a]P à 0.01 µg/l et pour la somme de plusieurs HAP (benzo(b)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène, benzo(g,h,i)pérylène, et indeno(1,2,3 -cd)pyrène) à 0.1 µg/l. Pour les autres HAP, aucune valeur n'est définie au niveau français ou européen.

On note que la valeur guide établie par l'OMS pour les eaux de boissons (Water Quality Guidelines, 2004) est de 0.7 µg/l pour le B[a]P.

L'objectif de qualité de l'air en France (décret 2002-213 de février 2002) ne fait pas référence aux HAP. L'OMS donne une valeur guide à ne pas dépasser (Air quality guideline for Europe) pour le B[a]P de $1,2 \cdot 10^{-4}$ µg/m³.

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

C) Profil toxicologique

Classement

Parmi les HAP, seuls 5 d'entre eux présentent un symbole T (toxique), il s'agit grossièrement des substances les moins mobiles, les phrases de risques associées sont au minimum R45 (peut causer le cancer). Par ailleurs, deux d'entre elles (les benzo (b) et (k) fluoranthène) sont associées au symbole N (dangereux pour l'environnement).

Enfin, le naphthalène présente la phrase de risque R22 (toxique par ingestion).

	Classement symboles	Phrase de risque	classement cancérogénicité		
			UE	CIRC (IARC)	EPA
Naphtalène	-	R22	3	2B	C
Acenaphtylène	-	-	-	-	D
Acenaphène	-	-	-	-	-
Fluorène	-	-	-	3	D
Phénanthrène	-	-	-	3	D
Anthracène	-	-	-	3	D
Fluoranthène	-	-	-	3	D
Pyrène	-	-	-	3	D
Benzo(a)anthracène	T (toxique)	R45	Carc. cat (2)	2A	B2
Chrysène	-	R45	Carc. cat (2) Mut. cat (3)	3	B2
benzo(b)fluoranthène	T (toxique), N (dangereux pour l'environnement)	R45	Carc. cat (2)	2B	B2
benzo(k)fluoranthène	T (toxique), N (dangereux pour l'environnement)	R45	Carc. cat (2)	2B	B2
Benzo(a)pyrène	T (toxique)	R45, R46, R60, R61	Carc. cat (2) Mut. cat (2) Repr. Cat (2)	2A	B2
Dibenzo(a,h)anthracène	T (toxique)	R45	Carc. cat (2)	2A	B2
benzo(g,h,i) pérylène	-	-	-	3	D
indéno(1,2,3-c,d)pyrène	-	-	-	2B	B2

Effets cancérogènes

Le pouvoir cancérogène des HAP, ou plus exactement de mélanges d'HAP, chez l'homme, est basé sur les observations réalisées chez les travailleurs exposés par voie respiratoire et cutanée. Les HAP sont incriminés dans plusieurs études concernant des personnes atteintes de cancers des poumons, de la peau, de la vessie, des reins ou des fosses nasales.

Les études animales révèlent également l'apparition de tumeurs chez de nombreuses espèces lors d'une exposition à du benzo(a)pyrène.

Le benzo(a)pyrène est classé comme cancérogène chez l'homme par le CIRC-IARC (**groupe 2A**), l'US-EPA (**classe B2**) et l'UE (**Carc. 2**).

La position de l'OMS dans différents ouvrages ou publications et aussi celle de l'USEPA est de considérer que le B(a)P a valeur d'indicateur pour les HAP potentiellement cancérogènes, qui ont plus de 3 noyaux aromatiques.

Le tableau de synthèse des classifications des HAP par rapport à leur cancérogénicité montre que l'anthracène, le benzo(g,h,i)pérylène, l'acénaphthylène, le fluoranthène, le fluorène, le phénanthrène et le pyrène sont classés 3 par le CIRC et/ou D par l'US-EPA. L'acénaphthène n'est pas classé.

Pour ces composés, les phrases de risques ne mentionnent pas non plus le caractère cancérogène, et l'article de Nisbet et Lagoy (1992) proposant des facteurs d'équivalent toxique (TEF cité ci-après) mentionne l'absence de données précises leur ayant permis d'aboutir à ces valeurs.

Pour le naphthalène, le potentiel cancérogène n'a pas été prouvé et à la différence des HAP à plus de 3 noyaux aromatiques, il n'est pas mutagène directement. La phrase de risque de ce composé ne fait pas non plus mention de cancérogénicité (phrase R40 ou R45).

La position de l'IARC, récente (2002), place le naphthalène dans le groupe 2B, et non en 2A, en dépit des résultats chez l'animal sur 2 espèces ; ce point de vue, c'est-à-dire l'impossibilité actuelle de conclure que le naphthalène est un cancérogène probable pour l'homme, est partagé par un grand nombre des experts réunis par l'USEPA (cf résultats de la réunion sur le site USEPA, en date de septembre 2004).

Le mécanisme retenu par l'IARC (2002) est la formation de métabolites entraînant un turn-over important au niveau des épithéliums respiratoires et secondairement la formation de tumeurs. Le naphthalène pourrait avoir des effets clastogènes in vitro mais pas d'effets mutagènes.

Effets sur la reproduction

Des études ont montré que le BaP passe la barrière placentaire chez le rat et la souris. Le benzo[a]pyrène est embryotoxique chez la souris. D'après la bibliographie, aucune étude n'a été effectuée chez l'homme pour rechercher un éventuel effet du benzo[a]pyrène sur la reproduction.

Parmi les HAP, seul le benzo[a]pyrène est classé par l'union Européenne par rapport à ses effets potentiels sur la reproduction (**catégorie 2** associé aux phrases de risques R60 : peut altérer la fertilité et R61 : risques pendant la grossesse d'effets néfastes sur l'enfant).

Effets Mutagènes

Seul le benzo(a)pyrène est classé par l'Union Européenne pour ses effets mutagènes potentiels **catégorie 2** (associé à la phrase R46 : peut causer des altérations génétiques héréditaires).

Le chrysène est par ailleurs classé en catégorie 3 (substance préoccupante pour l'homme en raison des effets mutagènes possibles).

Le naphthalène n'est pas génotoxique en l'état des connaissances ce qui le différencie du benzo(a)pyrène et des autres HAP à plusieurs cycles qui ont des effets similaires à ceux du BaP chez l'homme et chez l'animal et pour lesquels l'approche par équivalents (TEF) est justifiée.

Autres effets toxiques

Les études actuelles sur les effets toxiques non cancérogènes du benzo(a)pyrène sur l'homme montrent que les effets principaux sont cutanés. Il a été observé des altérations cutanées (érythèmes, desquamation, hyper-kératose verruqueuse...) lors d'applications de benzo(a)pyrène à des fins thérapeutiques. De telles observations n'ont pas été décrites chez des personnes présentant des peaux saines.

Chez l'homme, aucune étude épidémiologique concernant l'effet de l'acénaphthène n'est disponible. L'exposition subchronique ou chronique à l'acénaphthène induit des troubles hépatiques, rénaux et hématologiques.

A notre connaissance, il n'existe pas de donnée disponible sur les effets toxiques non cancérogènes de l'anthracène, pour une exposition chronique, chez l'homme. Les études réalisées sur les souris montrent une augmentation de la mortalité et des signes cliniques sur le poids corporel et différents organes, l'ophtalmologie, l'hématologie et l'histopathologie.

L'organe cible pour les expositions au benzo(b)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène et Dibenzo(a,h)Anthracène est le système immunologique.

Chez l'homme une seule étude traite de l'effet induit par une exposition par voie pulmonaire au fluoranthène. Dans cette étude les salariés ont été exposés par voie pulmonaire à un mélange de HAPs contenant du fluoranthène, du perylène, du pyrène, du benz(a)pyrène, du chrysène, du benzo(a)anthracène, du dibenz(a,h)anthracène et du benzo(g,h,i)perylène. L'exposition à de fortes concentrations de ce mélange (concentration non précisée) induit une diminution du taux d'immunoglobulines sériques (IgA, IgG et IgM) (Szczeklik *et al.*, 1994). Cette étude n'a toutefois pas permis d'identifier l'effet spécifique du fluoranthène. Les organes cibles identifiés sont le système sanguin et les reins.

L'étude principale mettant en évidence l'effet du fluoranthène administré par voie orale est l'étude de l'US EPA de 1988 (a,b,c) dans laquelle les souris mâles et femelles ont été exposées par voie orale (gavage) à 125, 250 ou à 500 mg/kg/j de fluoranthène pendant 13 semaines. Cette étude a montré qu'à ces doses, le fluoranthène n'induisait pas d'effets sur le système respiratoire, cardiaque ou musculo-squelettique. Par contre, il a été montré une influence du fluoranthène sur l'augmentation du poids relatif du foie et l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques.

Aucune étude épidémiologique ne traite des effets du fluorène chez l'homme lors d'une exposition chronique. Chez l'animal, l'exposition chronique au fluorène induit principalement des troubles hépatiques et hématologiques. L'étude principale de l'US EPA de 1988 (a,b,c) dans laquelle les souris mâles et femelles ont été exposées par voie orale (gavage) à 125, 250 ou à 500 mg/kg/j de fluorène pendant 13 semaines. Cette étude a montré qu'à la dose de 500 mg/kg/jour, les effets observés étaient une difficulté pour respirer, un ptosis (abaissement de la paupière supérieure, d'origine congénitale), une diminution du poids absolu du foie, une diminution du poids relatif du foie et de la rate, accompagnée par d'effets sur le système sanguin.

Pour le naphtalène, les données sont peu nombreuses. L'exposition par inhalation, par inhalation et passage cutané, par inhalation et absorption digestive sont responsables d'anémie hémolytique.

Plusieurs cas d'anémie hémolytique ont été décrits après inhalation et pénétration cutanée chez des nouveau-nés dont les vêtements et la literie ont été conservés avec des boules d'antimite (Cock, 1957 ; Dawson *et al.*, 1958 ; Schafer, 1951 ; Valaes, 1963). Ces anémies ont aussi été décrites après inhalation par des nouveau-nés de médicaments contenant du naphtalène (Hanssler, 1964 ; Irle, 1964). Les cas survenus chez des nouveau-nés sont parfois associés à des troubles neurologiques comme une somnolence et une diminution des cris. Mais on peut dissocier ces troubles de ceux liés à la diminution des capacités de transport de l'oxygène.

Huit cas de cataracte ont été décelés chez un groupe de 21 employés d'une teinturerie industrielle où du naphtalène était utilisé. Sept cas sont survenus avant l'âge de 50 ans. Si l'hypothèse d'une causalité est possible, les niveaux d'exposition ne sont pas disponibles (Ghetti et Mariani, 1956).

Aucune étude concernant l'effet chronique du naphtalène après une exposition par voie orale n'est disponible. De plus, aucune relation directe entre l'exposition à long terme au naphtalène par voie cutanée et le développement de symptômes respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux, rénaux et oculaires n'a été montrée (Ghetti et Mariani, 1956).

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 des HAP 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). La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS sur les HAP datant de décembre 2003).

D-1) Effets cancérogènes

Benzo-a-pyrene (Cas n°50-32-8)

On notera que les valeurs toxicologiques du B(a)P peuvent servir à établir des VTR pour les effets cancérogènes des autres HAP -Voir le chapitre sur les TEF (facteurs d'équivalent toxique).

Benzo(a)Pyrène (50-32-8)				
Voie d'exposition	Organe critique / type d'effet	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Tractus respiratoire	hamster	$ERU_i = 1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)
		homme	$ERU_i (\text{mélange HAP}) = 8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OMS (2000)
Orale	Cancer multi-site	Rats/souris	$ERU_o = 7,3 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	US EPA (1994)
		Rats/souris	$ERU_o = 0,2 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	RIVM (2001)
		hamster	$ERU_o = 12 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	OEHHA (2002)

L' ERU_i de $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ a été établi à partir de l'étude expérimentale de Thyssen *et al.*, 1981. Dans cette étude, des hamsters mâles 'Syrian golden' ont été exposés à 2,2, 9,5 et à 46,5 mg/m³ de benzo[a]pyrène condensé dans des particules de chlorure de sodium. Aucune tumeur n'a été observée au niveau du tractus respiratoire chez le groupe témoin et chez les hamsters exposés à 2,2 mg/m³ de benzo[a]pyrène. Par contre, pour les concentrations plus élevées, l'incidence des tumeurs du tractus respiratoire augmente avec la concentration de benzo[a]pyrène. Ainsi, le nombre de tumeurs est de 9/26 pour une concentration de 9,5 mg/m³ et de 13/25 pour une concentration de 46,5 mg/m³. Un modèle linéaire multi-étapes sans seuil a été appliqué aux résultats obtenus. Un facteur de correction interspèce de $(70/0,1)^{1/3}$ a été appliqué et un ERU_i de $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ a été proposé par l'OEHHA pour le benzo[a]pyrène.

La valeur de $8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ proposée par l'OMS correspond à un mélange de HAP issu de cokerie et non au benzo(a)pyrène uniquement. Cette valeur basée sur des observations sur les travailleurs de cokerie et sur différents type de cancers (du poumons mais aussi des types de cancer plus variés (vessie, estomac) représentatifs du caractère multi-sites de la cancérogénicité du BaP).

Par ailleurs, cette valeur a permis d'établir la valeur guide dans l'air en Europe (Air quality guidelines for Europe, 2000) de $1,2 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ correspondant à la concentration à partir de laquelle la probabilité de cancer dépasse le seuil de 1 sur 10⁵.

Enfin, la valeur de Santé Canada $CT(0,05) = 1,6 \text{ mg}/\text{m}^3$ (correspondant à un ERU_i de $3,1 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$), n'est pas présentée sachant qu'à cette concentration aucun effet n'est observé.

L' ERU_o de $1,1 \cdot 10^{-3} (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$, proposé par le RIVM a été établi à partir de 2 études : Kroese *et al.*, 2001 et Culp *et al.*, 1998. L'avis de l'AFSSA (2003) est que l'étude critique choisie par le RIVM est de bonne qualité et le modèle mathématique utilisé est bien adapté.

L'étude principale est celle de Kroese *et al.*, 2001 dans laquelle des rats Wistar mâles et femelles ont été exposés, par gavage, 5 jours par semaine pendant 2 ans à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg p.c de benzo[a]pyrène. Le benzo[a]pyrène est homogénéisé dans de l'huile de soja, de ce fait un groupe témoin

ayant reçu l'excipient seul a été réalisé. Les effets cancérogènes principaux ont été observés au niveau du foie et du pré-estomac. Mais des sarcomes des tissus mous, au niveau de l'œsophage, de la peau et des glandes mammaires ainsi que des tumeurs du canal auditif, de la peau, de la cavité buccale, de l'intestin grêle et des reins ont été également constatés. A la dose de 10 mg/kg de benzo[a]pyrène, l'incidence combinée des papillomes et des carcinomes au niveau du pré-estomac est de 43/52 chez les rats mâles et de 30/51 chez les rats femelles. Au niveau du foie, l'incidence combinée des adénomes et carcinomes est de 38/52 chez les rats mâles et de 39/52 chez les rats femelles.

A partir de la dose de 10 mg/kg, retenue comme dose la plus faible induisant l'apparition significative de tumeurs, le RIVM a calculé des DVS (Dose Virtuellement Sûre) pour chaque type de tumeurs (foie, pré-estomac, tumeurs bénignes et malignes ou uniquement malignes et même toutes les tumeurs combinées) afin de choisir la plus significative. Ainsi le RIVM calcule une gamme de DVS allant de 5 à 19 ng/kg/j selon les types de tumeurs considérés. En prenant en compte les types de tumeurs les plus sensibles, le RIVM propose une DVS de 5 ng/kg/j pour un excès de risque de cancer de 10^{-6} , ce qui correspond à un ERU₀ de 0,2 (mg/kg/j)⁻¹.

On notera que la VTR de l'US-EPA : ERU₀ de 7,3 (mg/kg/j)⁻¹, a été calculée à partir de trois d'études expérimentales pratiquées chez le rat et la souris. Il s'agit d'une moyenne géométrique pour laquelle l'étendue des différentes extrapolations est de 4,5 à 11,7 (mg/kg/j)⁻¹.

Naphtalène (Cas n°91-20-3)

Actuellement, nous jugeons que les valeurs disponibles pour rendre compte des effets cancérogènes du naphtalène ne sont pas adaptées. Il s'agit soit de valeurs en cours de discussion au sein de l'US-EPA (donc non validées), soit d'une valeur donnée par l'OEHA en 2004 sur laquelle aucune information n'est disponible. Pour mémoire, cette dernière ERU_i est de $3,4 \cdot 10^{-5}$ (µg/m³)⁻¹.

Facteur d'équivalent toxique des HAP (TEF)

La position de l'OMS dans différents ouvrages ou publications et aussi celle de l'USEPA est de considérer que le B(a)P a valeur d'indicateur pour les HAP potentiellement cancérogènes, qui ont plus de 3 noyaux aromatiques. Différentes possibilités sont laissées à l'initiative de l'évaluateur de risque, en particulier celle de recourir à la méthode des équivalents toxiques (méthode proposée par l'OMS) que nous utiliserons dans la présente étude.

L'excès de risque unitaire (ERU) pour un composé *n* est donné par la relation suivante :

ERU (composé *n*) = TEF (composé *n*) x ERU (du BaP).

Les principaux TEF existants, considérés aussi bien pour la voie orale que la voie inhalation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	US-EPA (1993)	Baars (2000)	Hempling et al. (1997)	WHO (1998)	Nisbet et Lagoy (1992)
Acénaphthène	nr	0.01	0	nr	0.001
Acénaphthylène	nr	0.001	0.01	nr	0.001
Anthracène	nr	nc	0.01	0.28-0.32	0.01
Benzo(a)anthracène	0.1	0.1	0.1	0.014-0.0145	0.1
Benzo(a)pyrène	1	1	1	1	1
benzo(b)fluoranthène	0.1	0.1	1	0.1-0.141	0.1
benzo(k)fluoranthène	0.01	0.1	0.1	0.01-0.1	0.1
benzo(g,h,i) pérylène	nr	nc	0.01	nr	0.01
Chrysène	0.001	0.01	0.01	0.001-0.1	0.01
Dibenzo(a,h)anthracène	1	1	1	0.89-5	5
Fluoranthène	nr	0.01	0.01	0.001-0.01	0.001
Fluorène	nr	nc	0	nr	0.001
indéno(1,2,3-c,d)pyrène	0.1	0.1	0.01	0.067-0.232	0.1
Naphtalène	nr	nc	0	nr	0.001
Phénanthrène	nr	0.001	0	nr	0.001
Pyrène	nr	0.001	nr	nr	0.001

La comparaison entre le tableau ci-dessus et le tableau de synthèse des classifications des HAP par rapport à leur cancérogénicité montre que pour l'anthracène, le benzo(g,h,i)pérylène, l'acénaphthylène, le fluoranthène, le fluorène, le phénanthrène, le pyrène et l'acénaphthène, bien que classés 3 par le CIRC et/ou D par l'US-EPA, ou non classé, des TEF sont proposés par certains auteurs. Il en est de même pour le naphtalène dont les effets cancérigènes sont considérés comme non associés à ceux des autres HAP.

D-2) Effets toxiques non cancérigènes

Acénaphthène (83-29-9)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Subchronique	Orale	Syst. hépatique	souris	300	MRL = 0.6 mg/kg/j	ATSDR (1995)
Chronique	Orale	Syst. hépatique	souris	3000	RfD = 0.06 mg/kg/j	US EPA (1994)

La RfD de 0.06 mg/kg/j a été établie à partir d'une étude réalisée chez 4 groupes de 20 souris CD-1 exposées par gavage à 0, 175, 350 ou 700 mg/kg/jour d'acénaphthène pendant 90 jours. Un LOAEL de 350 mg/kg/jour ainsi qu'un NOAEL de 175 mg/kg/jour ont été déterminés chez la souris pour des atteintes hépatiques (augmentation de poids et hypertrophie cellulaire). Le NOAEL a servi à calculer un RfD de 6×10^{-2} mg/kg/jour pour des expositions chroniques à l'acénaphthène (US-EPA., 1989). Un facteur de 3000 a été appliqué (extrapolation de données animales vers l'homme : 10, variabilité au sein de la population humaine: 10, un facteur 10 pour l'extrapolation de données subchroniques à des données chroniques: 10, manque de résultats chez d'autres animaux et pour le manque de données sur le développement et la reproduction: 3).

La différence entre cette VTR (chronique) et celle de l'ATSDR (subchronique) est le facteur de sécurité supplémentaire appliqué pour le passage d'une exposition subchronique (3 mois) à une exposition chronique par l'US-EPA, l'étude pivot restant la même.

Anthracène (120-12-7)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Subchronique	Orale	Syst. hépatique	souris	100	MRL = 10 mg/kg/j	ATSDR (1995)
Chronique	Orale	aucun	souris	3000	RfD = 0.3 mg/kg/j	US EPA (1993)

La RfD de 0.3 mg/kg/j a été établie à partir d'une étude expérimentale pratiquée chez la souris (US-EPA, 1989). Les animaux mâles et femelles sont exposés à l'anthracène par gavage aux doses de 0, 250, 500 et 1000 mg/kg/j pendant au moins 90 jours. Les effets observés sont la mortalité les signes cliniques, le poids corporel, la consommation de nourriture, l'ophtalmologie, l'hématologie, les poids des différents organes, et l'histopathologie. Dans cette étude aucun effet n'est observé même pour la dose la plus élevée. Un NOAEL de 1000 mg/kg/j est défini. Un facteur de 3000 est appliqué, ce qui correspond à un facteur de 10 pour prendre en compte la variabilité inter-espèces, à un facteur de 10 pour prendre en compte la variabilité intra-espèces et un facteur de 30 pour prendre en compte à la fois l'extrapolation d'une exposition sub-chronique à chronique et l'absence de données sur le développement et la reproduction sur une deuxième espèce.

La différence entre cette VTR (chronique) et celle de l'ATSDR (subchronique) sont les facteurs de sécurité supplémentaires appliqués pour le passage d'une exposition subchronique (3 mois) à une exposition chronique et pour la manque de données sur le développement et la reproduction d'une seconde espèce, l'étude pivot restant la même.

Une valeur toxicologique est proposée par le RIVM issue des travaux du TPHCWG. Le TPHCWG établi une TDI de 0.04 mg/kg-day pour les aromatiques avec un nombre de carbone équivalent compris entre 9 et 16, compte tenu que l'anthracène appartient à cette catégorie, le RIVM lui applique le TDI correspondant. Cette valeur n'est pas retenue car nous jugeons les incertitudes liées à l'extrapolation du RIVM trop importantes (en particulier le TDI retenu pour la classe nC9-nC16 correspond en fait à la RfD du fluorène et fluoranthène – voir TPHCWG, vol.3, p.11).

Benzo(g,h,i)perylene (191-24-2)
Absence de valeur cohérente

Le RIVM a cependant établi un TDI de 0.03 mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale au benzo(g,h,i)perylène (1999-2000) (Baars *et al.*, 2001). La valeur toxicologique proposée par le RIVM est issue des travaux du TPHCWG. Le TPHCWG établi une RfD de 0.03 mg/kg-day pour les aromatiques avec un nombre de carbone équivalent compris entre 16 et 35, compte tenu que le benzo(g,h,i)perylène appartient à cette catégorie, le RIVM lui applique le TDI correspondant. Cette valeur n'est pas retenue car nous jugeons les incertitudes liées à l'extrapolation du RIVM trop importantes (en particulier le TDI retenu pour la classe nC16-nC35 correspond en fait à la RfD du pyrène – voir TPHCWG, vol.3, p.11).

Fluoranthène (CAS n°206-44-0) et Fluorène (CAS n°86-73-7)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Orale	Néphrotoxicité	souris	3000	RfD = 0.04 mg/kg/j	US EPA (1993)

L'US-EPA s'est appuyé sur sa propre étude exposée ci-avant. Un NOAEL de 125 mg/kg/j établis pour des effets hématologiques et pour une diminution du poids du foie et de la rate a été retenu avec application

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 59 / 93

d'un facteur de sécurité de 3000 (un facteur 10 pour la transposition de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur 3 pour le manque de données chez plusieurs espèces animales et un facteur 10 pour l'utilisation d'une étude subchronique). Cette valeur toxicologique est également proposée par le RIVM.

Naphtalène (Cas n°91-20-3)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Syst. respiratoire	souris	300	MRL = 4 µg/m ³	ATSDR (2003-draft)
			souris	3000	RfC = 3 µg/m³	US EPA (1998)
			souris	1000	REL = 9 µg/m ³	OEHHA (2003)
	Orale	Diminution poids corporel	rat	3000	RfD = 0,02 mg/kg/j	US EPA (1998)

La VTR chronique établie par l'US-EPA de 0.02 mg/kg/j est tirée de l'étude de Battelle, 1980, avec un NOAEL de 71,4 mg/kg/j (ajusté au temps d'exposition) associé à une baisse de 10 % du poids du corps des rats mâles exposés, par gavage, au naphtalène pendant 90 jours. Un facteur de sécurité de 3000 a été appliqué, 10 pour l'extrapolation de l'animal vers l'homme, un facteur de 10 afin de protéger la population sensible au naphtalène, un facteur de 10 pour l'extrapolation des données subchroniques vers des données chroniques et un facteur 3 pour le manque d'études.

La VTR chronique pour les effets toxiques non cancérogènes du naphtalène par inhalation de l'US-EPA reprend un LOAEL ajusté par le NTP, 1992 de 9,3 mg/m³ pour une hyperplasie de l'épithélium respiratoire et une métaplasie de l'épithélium olfactif chez les souris. Ce LOAEL a été utilisé en lui appliquant un facteur de sécurité de 3000 (un facteur 10 pour l'extrapolation de la souris vers l'homme, un facteur 10 afin de protéger la population sensible au naphtalène, un facteur de 10 pour l'extrapolation d'un LOAEL vers un NOAEL et un facteur de 3 pour l'insuffisance des données).

Cette valeur est du même ordre de grandeur tout en demarrant plus précautionneuse pour la santé que celle proposée par l'ATSDR en 2003.

Phénanthrène (Cas n°85-01-8)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Orale	Cf les travaux du TPHCWG ¹			TDI = 0.04 mg/kg/j	RIVM (1999-2000)

Le RIVM propose un TDI de 0.04 mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale au phénanthrène (Baars *et al.*, 2001). Cette valeur a été élaborée pour les hydrocarbures aromatiques comportant de 10 à 16 carbones et qui ne sont pas considérés comme cancérogènes (Baars *et al.*, 2001). La méthodologie ayant conduit à cette valeur de risque (et aussi à celles correspondant à d'autres fractions du pétrole) est issue des travaux réalisés en 1997 par le TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group).

¹ Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working group.

Pyrène (Cas n° 129-00-0)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Orale	rein	souris	3000	RfD = 0.03 mg/kg/j	US-EPA (1989)

VTR de l'US-EPA de 0.03 mg/kg/j. Cette valeur a été établie à partir de l'étude expérimentale de US-EPA (1989) sur des souris pendant une durée sub-chronique (décrite ci-avant), le NOAEL défini de 75 mg/kg/j auquel un facteur de sécurité de 3000 a été appliqué a permis d'établir la VTR retenue.

Le facteur de sécurité se décompose comme suit : facteur 10 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une exposition chronique, facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme, facteur 10 pour la variabilité intra-espèce et un facteur 3 pour prendre en compte le manque de données sur la reproduction et le développement.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

E-1) Effets cancérogènes

Le choix des valeurs toxicologiques de référence a été réalisé conformément à la position de l'INERIS¹ qui est reprise ci-après.

Pour une exposition par voie orale à un mélange de HAPs, l'INERIS propose d'utiliser l'approche substance par substance (TEF), car malgré les inconvénients que présente cette approche, elle est standardisée et permet d'évaluer le risque induit par tous les types de mélanges. De plus, l'approche par mélanges (approche par comparaison des potentiels toxiques des mélanges analogues et utilisation du benzo[a]pyrène comme indicateur d'un mélange) a été essentiellement élaborée dans le cas d'une exposition par inhalation.

L'INERIS appuie l'avis de l'AFSSA (2003) et propose de retenir l'ERUo établi par le RIVM de $0,2 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$. L'étude critique choisie par le RIVM est de bonne qualité et le modèle mathématique utilisé est bien adapté. La valeur plus prudente de l'US-EPA ($7,2 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$) n'est donc pas retenue.

Pour une exposition par inhalation à un mélange de HAPs, l'INERIS conseille de prendre en compte le seul Excès de Risque Unitaire (ERUi) spécifique du benzo[a]pyrène, soit l'ERUi de $1,1 \cdot 10^{-3} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ proposé par l'OEHA et de lui appliquer les FET. On notera cependant que cet ERUi a été établi à partir d'étude sur les animaux et est relatif au seul cancer du poumon (à la différence de l'ERUi de l'OMS établi à partir de données humaines pour plusieurs types de cancer). Par ailleurs, la valeur de l'OMS, non retenue, correspond à la valeur guide pour l'air en Europe (Air quality guidelines for Europe, OMS, 2000).

Dans le cas où le mélange de HAPs est similaire au profil à celui de l'étude critique retenue par l'OMS, il est plus approprié de retenir, sans application des FET, la valeur de $8,7 \cdot 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ proposée par l'OMS (Le benzo[a]pyrène est alors considéré comme un indicateur d'un mélange de HAPs issu de cokeries). Cependant, ce cas est rarement rencontré en raison de la forte variabilité de la composition des mélanges en HAPs, même issus d'émissions de cokeries.

Pour certains mélanges particuliers tels les gaz d'échappement d'essence et de Diesel, les goudrons des toitures, les fumées de charbon et les fumées de bois, des potentiels cancérogènes exprimés en fonction du potentiel établi pour les émissions de fours à coke (OMS, 2000) sont à prendre en compte. Ces potentiels sont présentés dans le rapport INERIS.

¹ INERIS. « Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) Evaluation de la relation dose réponse pour des effets cancérogènes : Approche substance par substance : FET) et approche par mélange. » Rapport final, 18 décembre 2003.

TEF choisis et VTR associées

L'INERIS propose d'utiliser les TEF établis par Nisbet et LaGoy en 1992 en attribuant au dibenzo[a,h]anthracène un facteur de 1 au lieu de 5. Ces TEF sont considérés comme valables aussi bien pour la voie orale que la voie inhalation.

Les valeurs toxicologiques ainsi retenues sont présentées dans le tableau suivant. Les HAP pour lesquels les valeurs sont grisées sont discutés ci-après.

	TEF retenus	ERUo (mg/kg/j)-1	ERUi (µg/m3)-1
Naphtalène	0.001	0.0002	1.10E-06
Acenaphtylène	0.001	0.0002	1.10E-06
Acenaphtène	0.001	0.0002	1.10E-06
Fluorène	0.001	0.0002	1.10E-06
Phénanthrène	0.001	0.0002	1.10E-06
Anthracène	0.01	0.002	1.10E-05
Fluoranthène	0.001	0.0002	1.10E-06
Pyrène	0.001	0.0002	1.10E-06
Benzo(a)anthracène	0.1	0.02	1.10E-04
Chrysene	0.01	0.002	1.10E-05
benzo(b)fluoranthène	0.1	0.02	1.10E-04
benzo(k)fluoranthène	0.1	0.02	1.10E-04
Benzo(a)pyrène	1	0.2	1.10E-03
Dibenzo(a,h)anthracène	1	0.2	1.10E-03
benzo(g,h,i) pérylène	0.01	0.002	1.10E-05
indéno(1,2,3-c,d)pyrène	0.1	0.02	1.10E-04

Pour un certain nombre de HAP (acénaphtène, acénaphtylène, fluorène, fluoranthène, phénanthrène, anthracène, pyrène et benzo(g,h,i)peryène), malgré l'absence de preuve sur leurs effets éventuellement cancérogènes (et les classements sur leur cancérogénicité associés), la position de l'INERIS suivie par BURGEAP de prendre en compte des TEF et des valeurs toxicologiques par voie orale, inhalation ou cutanée est fortement discutable et présente des incertitudes qu'il conviendra de souligner si nécessaire dans l'évaluation du risque sanitaire.

Pour le cas particulier du naphtalène, l'application des recommandations de l'INERIS n'est pas conforme à ce que l'on sait de la cancérogénicité du naphtalène (différente de celle des autres HAP) et de son caractère non génotoxique. Cependant, en l'absence de valeur de référence validée pour cette substance, afin de ne pas sous-estimer le risque cancérogène, les ERUo et ERUi présentés dans le tableau ci-dessus sont retenus. Cette approche fortement discutable devra être discutée dans les incertitudes de l'évaluation du risque sanitaire compte tenu en particulier du caractère volatil du naphtalène par rapport aux autres HAP considérés.

On notera en particulier pour le naphtalène, que l'ERUi calculé à partir du TEF retenu par l'INERIS, de $1,1 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ est moins pénalisant (d'un facteur 30) que la valeur proposés par l'OEHA sur laquelle aucune information n'est disponible.

E-2) Effets toxiques non cancérogènes

Acénaphène (83-29-9)

La VTR retenue pour les effets toxiques non cancérogènes pour des expositions chroniques par ingestion est celle proposée par l'US-EPA : RfD de 0.06 mg/kg/j, seule valeur disponible pour des durées d'exposition chroniques.

La RfC de l'acénaphène n'est pas disponible dans la littérature. Elle peut être dérivée à partir de la RfD (0,06 mg/kg/j), pour les adultes et enfants en prenant les paramètres présentés précédemment et un taux d'absorption de 40 % par voie orale.

La RfC ainsi calculée serait de 72 µg/m³ pour l'adulte et 36 µg/m³ pour l'enfant de moins de 7 ans.

Anthracène (120-12-7)

La VTR retenue pour les effets toxiques non cancérogènes pour des expositions chroniques par ingestion est celle proposée par l'US-EPA : RfD de 0.3 mg/kg/j, seule valeur disponible pour des durées d'exposition chroniques.

La RfC de l'anthracène n'est pas disponible dans la littérature. Elle peut être dérivée à partir de la RfD (0,3 mg/kg/j), pour les adultes et enfants en prenant les paramètres présentés précédemment et un taux d'absorption de 40 % par voie orale. La RfC ainsi calculée serait de 360 µg/m³ pour l'adulte et 180 µg/m³ pour l'enfant de moins de 7 ans.

Fluoranthène (CAS n°206-44-0) et Fluorène (CAS n°86-73-7)

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques non cancérogènes du fluoranthène et du fluorène par ingestion est celle proposée par l'US-EPA : RfD de 0.04 mg/kg/j, seule valeur disponible pour des durées d'exposition chroniques.

Les RfC du fluoranthène et du fluorène ne sont pas disponibles dans la littérature. Elles peuvent être dérivées à partir de la RfD (0,04 mg/kg/j), pour les adultes et enfants en prenant les paramètres présentés précédemment et un taux d'absorption de 40 % par voie orale. La RfC ainsi calculée serait de 48 µg/m³ pour l'adulte et 24 µg/m³ pour l'enfant de moins de 7 ans.

Naphtalène (Cas n°91-20-3)

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques non cancérogènes du naphtalène par ingestion est celle proposée par l'US-EPA de 0.02 mg/kg/j.

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques non cancérogènes du naphtalène par inhalation est celle proposée par l'US-EPA de 3 10⁻³ mg/m³. Cette valeur est du même ordre de grandeur que celle proposée par l'ATSDR en 2003, bien que le facteur de sécurité appliqué paraisse trop élevé, elle est retenue à titre de prudence afin de prendre en compte les travaux en cours sur les effets cancérogènes du naphtalène.

Phénanthrène (CAS n°85-01-8)

En l'absence d'autres valeurs spécifiques, compte tenu que l'absorption par voie cutanée du phénanthrène est importante au regard des autres HAP le TDI de 0.04 mg/kg/j est retenu, malgré les incertitudes importantes sur l'extrapolation réalisée par le RIVM.

La RfC du phénanthrène n'est pas disponible dans la littérature. Elle peut être dérivée à partir de la RfD (0,04 mg/kg/j), pour les adultes et enfants en prenant les paramètres présentés précédemment et un taux d'absorption de 40 % par voie orale. La RfC ainsi calculée serait de 48 µg/m³ pour l'adulte et 24 µg/m³ pour l'enfant de moins de 7 ans.

On notera que ces valeurs sont entachées d'une incertitude importante.

Pyrène (CAS n°129-00-0)

En l'absence d'autres valeurs spécifiques, nous retiendrons pour les effets chroniques non cancérogènes par ingestion du phénanthrène une VTR de 0,03 mg/kg/j, seule valeur disponible pour des durées d'exposition chroniques.

La RfC du pyrène n'est pas disponible dans la littérature. Elle peut être dérivée à partir de la RfD (0,03 mg/kg/j), pour les adultes et enfants en prenant les paramètres présentés précédemment et un taux d'absorption de 40 % par voie orale. La RfC ainsi calculée serait de 36 µg/m³ pour l'adulte et 18 µg/m³ pour l'enfant de moins de 7 ans.

Hexane (CAS n°110-54-3)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'hexane est un liquide incolore, volatil, à odeur d'essence plutôt désagréable. Il est pratiquement insoluble dans l'eau mais miscible à de nombreux solvants organiques. En outre, c'est un bon solvant des graisses, cires, résines, etc.

L'hexane que l'on trouve habituellement dans l'industrie correspond à un mélange d'hydrocarbures en C₆. Le constituant principal est le plus souvent le n-hexane de formule CH₃-(CH₂)₄-CH₃. Sa teneur se situe alors entre 40 et 50 %, mais il existe des mélanges commerciaux à teneur en n-hexane inférieur à 5 %. Dans les conditions normales d'emploi, l'hexane est un produit stable. Cependant, il peut réagir vivement avec des agents fortement oxydants et entraîner des risques d'incendie et d'explosion.

Voies d'exposition et absorption

En général, le n-hexane est absorbé par les voies respiratoires et est rapidement distribué dans tout l'organisme y compris les tissus fœtaux. Il est ensuite rapidement éliminé, soit sous forme inchangé dans l'air exhalé, soit sous forme de métabolites dans les urines.

Les voies d'exposition orale et cutanée sont des voies d'exposition mineures.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

Les rares études disponibles ne permettent pas d'évaluer le potentiel cancérogène du n-hexane.

Effets mutagènes

Les données ne permettent pas de faire une évaluation adéquate de l'effet mutagène.

Effets sur la reproduction

L'hexane est toutefois classé comme reprotoxique de catégorie 3, d'après la directive 67/548/CEE. Il est classé **R62** (risque possible d'altération de la fertilité).

Autres effets toxiques

Le n-hexane est le plus nocif des hydrocarbures saturés en C₆. Les propriétés toxicologiques de l'hexane commercial peuvent ainsi varier de manière significative en fonction de sa teneur en n-hexane. Les données expérimentales publiées se réfèrent en général au n-hexane pur (pureté supérieure à 95 %) ou à des mélanges dont la teneur en n-hexane est connue. En revanche, les observations chez l'homme font souvent suite à des expositions à des mélanges commerciaux de composition mal définie.

Les intoxications chroniques au n-hexane se traduisent par des polynévrites périphériques sensitivo-motrices qui peuvent s'avérer irréversible lors d'une intoxication grave. Ces polynévrites débutent par des troubles sensitifs à type de paresthésie (fourmillement, engourdissement), puis moteur (faiblesse des jambes et des bras). A un stade plus avancé, il apparaît une atteinte de la motricité prédominant aux membres inférieurs, avec paralysie flasque et atrophie musculaire plus ou moins importante. Des dysarthries, de l'anorexie et des troubles de la vision peuvent également apparaître.

Comme la plupart des solvants, le n-hexane peut provoquer des dermatoses d'irritation par contact répétés ou prolongés.

D) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau suivant récapitule les VTR de l'hexane :

Hexane (110-54-3)						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Système neurologique	rat	300	RfC = 700 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	US EPA (2005)
			-	100	MRL = 2 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	ATSDR (1999)

L'US-EPA a déterminé une RfC de 700 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le N-Hexane à partir d'études réalisées en conditions expérimentales et notamment celle de Huang et al., 1989. Le principal organe cible est le système nerveux (neuropathies périphériques) même si des effets ont également été observés sur le rein, le foie et le développement fœtal.

Une valeur de 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ avait précédemment été élaborée par l'US-EPA (1990) sur la base d'études réalisées en exposition humaine. Mais l'étude principale ayant permis d'élaborer cette valeur suggérait une co-exposition avec de l'acétone. Et des études récentes suggèrent que l'acétone potentialise l'effet du n-Hexane.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

A partir des nombreuses études sur les effets du n-hexane, l'US-EPA propose une valeur limite (RfC) de **700 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** . C'est cette valeur qui sera retenue pour cette évaluation avec toutefois un niveau de confiance modéré en raison du nombre faible (mais acceptable) d'animaux testés par groupe. Par ailleurs, la base de données paraît faible concernant les données en exposition chronique et concernant des effets reprotoxiques en études multigénération.

Manganèse (Mn)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriété physico-chimique et origine

Le manganèse est un élément indispensable au fonctionnement physiologique normal chez toutes les espèces animales. Plusieurs maladies neurologiques sont liées, soit à un défaut, soit à un excès de manganèse.

Selon les études, la consommation journalière devrait se situer entre 2 et 9 mg/jour.

Les concentrations naturelles médianes en manganèse dans les limons de plateaux sont de l'ordre de 480 mg/kg (D. BLAISE, 1998).

Métabolisation

En milieu de travail, ce produit est absorbé principalement par les voies respiratoires. L'absorption cutanée est considérée négligeable. Il est faiblement absorbé par les voies digestives.

B) Valeurs guides

L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2001) propose une valeur guide de 0,15 µg/m³ en moyenne annuelle.

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

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

Les données disponibles ne permettent pas de faire une évaluation adéquate de l'effet cancérogène du manganèse.

Effets mutagènes

Les données ne permettent pas de faire une évaluation adéquate des effets mutagènes du manganèse.

Effets sur la reproduction

Les données ne permettent pas de faire une évaluation adéquate des effets sur le développement et la reproduction.

Autres effets toxiques

Une exposition répétée au manganèse peut causer une atteinte grave du système nerveux central appelée manganisme. Il s'agit d'un syndrome progressif et invalidant dont le développement peut être divisé en trois phases :

- La première est une phase précoce où l'on observe une symptomatologie qui n'est pas spécifique. On peut alors observer fatigue, asthénie, apathie, léthargie, faiblesse des membres inférieurs, changement de l'humeur (irritabilité, nervosité, agressivité), anorexie, insomnie ou somnolence, pertes de mémoire, troubles de concentration, douleurs musculaires, arthralgie, céphalées, troubles de la sexualité (libido).
- La seconde phase représente le début de la maladie. On note alors paresthésie, trouble de la parole (ton monocorde, bégaiement) et de la démarche (perte d'équilibre, difficulté à marcher à reculons), légers tremblements, difficulté à écrire, diminution de la dextérité manuelle, faciès figé, instabilité émotionnelle, troubles de la mémoire et du jugement, mouvements lents et maladroits,

rires et pleurs incontrôlés. On peut également observer, à ce stade ou au suivant, une psychose maniaco-dépressive (hallucinations, troubles psychiatriques).

- Dans la troisième phase, lorsque la maladie est bien établie, on note une dystonie sévère du tronc et des extrémités; les tremblements lors des mouvements intentionnels sont plus fréquents et sont associés à des mouvements ralentis et plus raides. On peut également observer une démarche hésitante et caractéristique (démarche du coq), une dysphagie, une incoordination motrice, des mouvements musculaires spasmodiques de la musculature crânienne ce qui peut donner des tics, des grimaces ou le torticolis.

Cette atteinte neurologique apparaît suite à une exposition variant de quelques mois à 10 ou 20 ans. Il a été suggéré que le degré d'oxydation des composés de manganèse puisse avoir une influence sur le degré de toxicité. Des études seront nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

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 :

Manganèse - autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Système nerveux central	homme	1000	RfC = $5.10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$	US EPA (1993)
			homme	500	MRL = $4.10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$	ATSDR (2000)
			homme	300	REL = $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OEHHA (2003)
			homme	50	VG = $0,15 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OMS (2000)
	Ingestion (aliments)	-	homme	1	RfD = $1,4.10^{-1} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	USEPA (1996)
	Ingestion (eau, sol))		homme	1	RfD = $4,6.10^{-2} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	USEPA (1996)
	Ingestion	-	homme	3	DJT = $6.10^{-2} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	OMS (2004)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour le risque **chronique** non cancérogène par **ingestion**, l'US-EPA propose une RfD orale ($0,14 \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$) basée sur une dose sans effets (NOAEL) de $10 \text{mg}/\text{j}$. Cette dose correspond pour une population moyenne à une dose sans effets irréversibles sur la santé de l'individu, ce qui ne veut pas dire que des doses supérieures impliquent des effets toxiques (US-EPA). Cette valeur est applicable sans facteur de sécurité pour l'ingestion d'aliments. Cependant, dans le calcul d'une exposition par l'eau de boisson ou le sol, IRIS recommande d'utiliser un facteur de sécurité de 3, abaissant ainsi la RfD à $4,67.10^{-2}$, qui a été arrondi à $4,6.10^{-2}$, afin de ne pas minimiser le risque.

La RfD = $4,6.10^{-2} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ de l'US-EPA est retenue pour la boisson et les sols.

La RfD = $1,4.10^{-1} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ de l'US-EPA est retenue pour l'ingestion de végétaux.

La RfC (inhalation) proposée par l'US-EPA prend en compte les effets toxiques sur le système nerveux central (fatigue, imprécisions dans la coordination œil-main, tremblement des mains, irritabilité).

Pour ce qui concerne l'**inhalation**, la VTR de $4.10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ATSDR, 2000) est celle retenue dans une approche protectrice de la santé.

Mercure (Hg)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

Le mercure peut se présenter sous différentes formes :

- Le mercure sous forme métallique (HgII) qui est toxique par inhalation. Le mercure est le seul métal pour lequel il peut y avoir une exposition environnementale significative à la forme élémentaire. Dans l'air, on va trouver le mercure essentiellement sous forme métallique. Il est à noter que ce métal a un fort potentiel de bioaccumulation, c'est-à-dire qu'il se fixera facilement dans les tissus lipidiques des êtres vivants.
- Le mercure organique (essentiellement MeHg mais aussi EtHg ou (Me)₂Hg) qui peut être formé par processus microbien à partir du HgII qui est toxique par voie orale et inhalation. L'acidification du milieu augmente le taux de méthylation, en particulier chez les organismes aquatiques (poissons, mollusques..).
- Le mercure inorganique Hg qui se forme dans les sols par réduction du HgII et qui est toxique par voie orale et inhalation. La méthylation du mercure inorganique peut se faire de façon abiotique (en particulier dans les sédiments) ou biotique, grâce à l'action de bactéries ou d'organismes aquatiques. On trouve ainsi de 0,01 à 10% de mercure sous forme méthylée dans l'eau et les sédiments, environ 15% dans les algues, de 20 à 50% dans les invertébrés et de 80 à 99% dans les poissons.

Voies d'exposition et absorption

L'atmosphère et les amalgames dentaires sont les sources uniques d'exposition à la vapeur de mercure, tandis que le régime alimentaire est la source dominante des composés de méthyle-mercure. L'exposition au méthyle-mercure aéroporté est de 2 ou 3 ordres de grandeur au-dessous de la prise quotidienne par la nourriture et, dans ce contexte, sera considérée comme insignifiante.

L'absorption du mercure métallique par voie orale est faible (<0,001%). Par inhalation, le mercure est très rapidement absorbé (environ 80% de retenue).

La voie d'absorption cutanée est négligeable.

Métabolisation

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

B) Valeurs guides

La concentration admissible en mercure dans les eaux de boisson en France est de 1 µg/l (décret 21-12-2001).

L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2001) propose une valeur guide de 1 µg/m³ pour les vapeurs de mercure inorganique.

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL - CLD	
Annexe	Page : 69 / 93

C) Profil toxicologique

Classement

Le symbole classant le mercure métal et ses composés inorganiques est T (toxique). Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R23 (toxique par inhalation),
- R33 (danger d'effet cumulatif)

Effets cancérogènes

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

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

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

L'organe cible privilégié est le système nerveux central. Des expositions à long terme et à faibles concentrations (25-80 µg/m³) provoquent des tremblements, de l'irritabilité, une faible concentration intellectuelle et des troubles de la mémoire. On observe également une diminution de la capacité psychomotrice et de la neurotransmission.

L'exposition à long terme au mercure élémentaire montre que le rein est aussi un organe cible.

En cas de contact avec des plaies ouvertes, le mercure, à des concentrations très élevées, peut provoquer des inflammations locales.

Mercure inorganique (CAS n° 21908-53-2 oxyde de mercure, 1344-48-5 sulfure, 7487-94-7 chlorure)

Le rein est l'organe cible après exposition par voie orale au mercure inorganique. En milieu industriel, l'exposition au mercure inorganique est associée à une protéinurie, et parfois à une néphropathie qui pourrait être d'origine immunitaire.

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

Mercure organique – méthylmercure (CAS n° 22967-92-6)

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

D) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente 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-00-N°25590-API/SD -N°99DF389a, Déc.2003

Mercure - autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	cible	espèce	Facteur de sécurité	valeur	source
chronique	Inhalation	Système nerveux	homme	100	REL = 0,09 µg/m3	OEHHA (2002)
				30	RfC = 0,3 µg/m3	US EPA (1995)
				30	MRL = 0,2 µg/m3	ATSDR (1999)
				20	Valeur guide = 1 µg/m3	OMS (2000)
				30	TCA = 0,2 µg/m3	RIVM (2001)
	Ingestion		rat	-	REL = 3.10-4 mg/kg/j	OEHHA (2002)
			rat	1000	RfD = 3 10-4 mg/kg/j	US EPA (1995)
Mercure Organique (méthyl mercure, acétate de phényl mercure)						
chronique	Inhalation				RfC calculée = 3,5 10-4 mg/m3	Ministère (1998)
	Orale	Syst. nerveux	enfant	4,5	MRL = 3 10-4 mg/kg/j	ATSDR (1997)
			homme	10	RfD = 10-4 mg/kg/j	US EPA (1995)
		Syst. rénal	rat	100	RfD = 8 10-5 mg/kg/j	US EPA (1996)
		-	-	homme	DHPT = 1,6 10-3 mg/kg/j	OMS (2003)
		-	5	homme	TDI = 8 10-5 mg/kg/ j	RIVM (1995)
		Effet sur le développement	10	homme	TDI = 1 10-4 mg/kg/j	RIVM (2001)
		-	-	-	DJT4,7 10-4 mg/kg/j	AFSSA 2002)
Mercure Total						
chronique	Orale	-	-	homme	DJT = 6 10-4 mg/kg/j	OMS (1989)
		-	-	homme	DJT = 7,1 10-4 mg/kg	AFSSA (2002)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **non cancérigènes** du mercure par **inhalation** (élémentaire sous forme de vapeurs et inorganique sous forme de poussières) est celle établie par l'ATSDR à **0,2 µg/m³**. Cette valeur est jugée suffisante pour protéger le sous groupe le plus sensible (fœtus et enfants), elle est légèrement plus faible que celle établie par l'US-EPA avec un degré de confiance moyen ; quant à la valeur plus élevée préconisée par l'OMS, elle ne semble pas couvrir l'ensemble des effets toxiques du mercure.

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **non cancérigènes** du mercure par **ingestion** est celle établie par l'US-EPA, soit **0,0003 mg/kg/j**. La valeur établie par l'US-EPA a été établie à partir d'études chez le rat, après ingestion de **chlorure mercurique**, elle correspond donc à la toxicité par ingestion des formes **inorganiques du mercure**, qui sont absorbées par la voie digestive, en tenant compte de plus d'effets très sensibles (auto-immuns), elle est donc très protectrice. Elle ne concerne pas le mercure métal, qui n'étant pas absorbé par la voie digestive n'a pas, sur le principe à être pris en compte selon cette voie d'absorption.

MTBE (éther de méthyle et de butyle tertiaire) (CAS n° 1634-04-4)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

Le méthyl tertio-butyl éther (ou MTBE) est un liquide transparent, incolore à odeur éthérée. Le seuil de perception olfactif du MTBE dans l'air est de 0,05 ppm (0,18 mg/m³). Le MTBE est très soluble dans l'eau et se volatilise facilement dans l'air. Sa masse molaire est de 88,15 g/mol, son point d'ébullition de 55,2°C et sa densité de liquide est de 0,7405.

Le MTBE est fabriqué dans les raffineries de pétrole ou dans les unités de fabrication de produits chimiques organiques industriels. En Europe, plus de 98 % du MTBE produit est utilisé comme additif de l'essence. Depuis la seconde moitié des années 70, le MTBE a été ajouté dans de faibles proportions (2 à 5 %) à l'essence sans plomb pour augmenter l'indice d'octane. Plus récemment, le relèvement des concentrations à un niveau de 11 à 15 % se traduisant par une teneur en oxygène minimale de 2 % dans l'essence a permis d'améliorer la combustion et de réduire les émissions d'oxyde de carbone tout en réduisant la teneur en aromatiques conformément aux objectifs de l'Union Européenne.

Il peut être utilisé dans diverses réactions chimiques, par exemple pour la production de méthacroléine, d'acide méthacrylique et d'isoprène. Le MTBE de haute pureté est employé dans l'industrie pharmaceutique, en chromatographie et comme agent thérapeutique pour dissoudre les dépôts de cholestérol chez l'homme.

La présence de MTBE dans l'environnement est uniquement anthropique.

La plupart des rejets atmosphériques proviennent de l'essence reformulée, lors des opérations de remplissage des cuves de stockage et des réservoirs de voiture. Le démarrage des automobiles libère également dans l'atmosphère lors des premières réactions de combustion, notamment lorsqu'il fait très froid, des composés ayant un bas point d'ébullition tels que le MTBE. Du fait de sa grande solubilité dans l'eau, le MTBE atmosphérique peut être véhiculé dans les eaux de surface par les pluies.

Les concentrations ubiquitaires du MTBE dans l'air est inférieure à 0,2 ppb et voisine de 0,2 µg/l dans l'eau.

Voies d'exposition et absorption

Le méthyl tertio-butyl éther peut pénétrer dans l'organisme par inhalation, ingestion, et dans une moindre mesure par contact cutané.

Par inhalation, le taux d'absorption pulmonaire varie de 42 à 49 % (Johanson et al., 1995). Les taux assez élevés d'absorption pulmonaire s'accompagnent d'une diminution de la fréquence ventilatoire de l'ordre de 50%.

Par voie digestive, en raison de son faible poids moléculaire et de son caractère très lipophile, on peut s'attendre à une absorption rapide et importante.

Il n'y a pas de données sur la pénétration cutanée du MTBE.

Métabolisation

Les taux sanguins de MTBE augmentent rapidement dès le début de l'exposition et s'effondrent à la fin de l'exposition. Les taux sanguins moyens sont proportionnels à la concentration inhalée jusqu'à 75 ppm (270 mg/m³) pour 4 heures d'exposition.

A l'arrêt de l'exposition, la concentration sanguine chute rapidement en raison de la métabolisation du MTBE et de son élimination par voie respiratoire.

Le MTBE est une petite molécule lipophile qui franchit facilement les barrières biologiques. Il se distribue à tous les organes par voie sanguine. Chez les sujets traités pour la dissolution des calculs biliaires, le MTBE est retrouvé dans le sang, le tissu graisseux et le lait maternel. A la fin du traitement, la concentration dans le lait est identique à celle du sang, et 3 à 4 fois plus élevée dans la graisse (Leuschner *et al.*, 1991).

B) Valeurs guides

La réglementation française (décret 2001-1220), la directive de la CE (03/11/98) et l'OMS ne donnent pas de teneur de référence pour le MTBE dans les eaux de boisson.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air et l'OMS en Europe (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne proposent aucune valeur guide pour le MTBE.

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant l'éther de méthyle et de butyle tertiaire sont F (inflammable) et Xi (irritant).

Les phrases de risque qui le représentent sont : R11 (fortement inflammable) et R38 (irritant pour la peau).

Effets cancérogènes

Le MTBE a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé (JOCE, 2004).

L'IARC classe le MTBE en groupe 3 : ne peut être classé pour sa cancérogénicité pour l'homme (1999).

Pour l'US EPA (IRIS), le MTBE n'est pas classé cancérogène.

Selon l'ATSDR (1998), aucune donnée n'est disponible concernant la cancérogénicité du MTBE chez l'homme, et ce, quelle que soit la voie d'administration.

Trois études expérimentales ont évalué le caractère cancérogène du MTBE chez les rongeurs.

Une étude d'inhalation a été menée chez des rats Fischer 344 exposés à 400, 3 000 et 8 000 ppm (1 430, 10 700 et 28 600 mg/m³) de MTBE (Chun et al., 1992). L'étude montre une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs testiculaires intertitielles dans le groupe moyennement et fortement exposé, avec une relation dose réponse nette. Une augmentation de l'incidence des tumeurs rénales (adénomes et carcinomes tubulaires) a été observée chez les mâles exposés aux deux doses les plus fortes

Belpoggi et al., (1995) ont observé une augmentation significative de la formation de tumeurs testiculaires (adénomes des cellules de Leydig) chez des rats Sprague-Dawley. Aux doses de 250 et 1 000 mg/kg/j, une augmentation de la fréquence des leucémies et des lymphomes a été observée chez les rats femelles, avec une relation dose réponse. Cette étude supporte les conclusions de Chun.

Chez les souris exposées durant 18 mois (6 h/j, 5 j/7) à 400, 3 000 ou 8 000 ppm de MTBE, une augmentation de l'incidence des adénomes hépatiques a été observée chez les femelles à la plus forte dose. Les mâles à cette dose ont présenté également une augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires mais non significative (Burleigh-Flayer et al., 1992).

Le MTBE, dans un essai d'initiation/promotion de tumeurs hépatiques chez la souris, est apparu inactif (Moser et al., 1996).

Effets mutagènes

On ne dispose pas d'éléments permettant de conclure sur les effets mutagènes du MTBE chez l'homme.

Effets sur la reproduction

Le MTBE n'est pas considérée en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets reprotoxique par l'UE (absence de classement).

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets du MTBE sur les fonctions de reproduction et le développement, et ce, quelle que soit la voie d'administration (ATSDR, 1998).

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 74 / 93

Par inhalation, l'exposition aiguë ou à plus long terme d'animaux au MTBE ne semble pas modifier les fonctions de reproduction.

Concernant les effets sur le développement, le MTBE inhalé à court terme (10 ou 13 jours durant la gestation) ne semble pas être tératogène chez le rat et le lapin pour des expositions respectives de 2 500 ppm (Conaway et al., 1985) ou 8 000 ppm (Tyl, 1989). A plus long terme (16-28 semaines), aucun effet n'a été noté chez des rats exposés à 250-2 500 ppm (Biles et al., 1987). Une diminution du poids des fœtus a été notée à 3 000 et 8 000 ppm de MTBE (Nepper-Bradley, 1991). Des effets plus importants ont été mis en évidence chez la souris, mais à des doses causant une toxicité maternelle. L'exposition de femelles à 8 000 ppm durant 10 jours pendant la gestation a induit une augmentation des résorptions tardives et une diminution des implantations et du poids des fœtus. Une augmentation des malformations du squelette a également été notée. A 4 000 ppm, les fœtus présentaient des retards d'ossification et une diminution de poids.

Par voie orale, Le MTBE a également peu d'effets sur les fonctions de reproduction. Aucune étude n'est disponible concernant les effets du MTBE administré oralement sur le développement.

Autres effets toxiques

Après addition du MTBE à l'essence, divers utilisateurs se sont plaint de maux de tête, nausées, vertiges. Un certain nombre d'études épidémiologiques ont été initiées par le centre de prévention et de contrôle des maladies (CDC) aux Etats-Unis.

Une étude pilote a été réalisée en Alaska, pour établir un lien éventuel entre l'exposition au MTBE et les symptômes observés (Moolenaar et al., 1994). Un questionnaire a permis d'établir la prévalence de 15 symptômes, dont 7 symptômes clés, issus des plaintes enregistrées (céphalée, irritation oculaire, brûlures de la gorge et du nez, toux, nausées ou vomissements, vertiges, désorientation) et 8 autres (fatigue, fièvre, transpiration ou frissons, diarrhée, malaise, irritation cutanée, douleur musculaire et difficultés respiratoires). Les teneurs sanguines en MTBE étaient globalement faibles (inférieures à 0,5 µmol/L soit 44 µg/L). Les travailleurs présentant les teneurs sanguines en MTBE les plus élevées (jusqu'à 38 µg/L) ont rapporté le plus de symptômes, bien que la relation ne soit pas significative.

Un résultat similaire a été observé sur une population de 37 travailleurs et 14 banlieusards (White et al., 1995).

Cependant d'autres études contradictoires n'ont pas prouvé les effets toxiques du MTBE.

Dans une étude visant à déterminer les effets du MTBE sur le système immunitaire, aucun effet n'a été noté sur les teneurs sanguines en interleukine 6 chez des personnes exposées à des émanations de carburants oxygénés (Duffy, 1994).

Une étude de cohorte a examiné la prévalence de divers symptômes chez 115 garagistes exposés à l'essence oxygénée, par rapport à un groupe de 122 garagistes, 10 semaines après arrêt de l'emploi de ce type de carburant (Mohr et al., 1994). Aucune différence significative entre les deux populations n'a été notée.

Une étude téléphonique a été menée dans le Wisconsin en 1995, afin d'apprécier la prévalence et l'étendue des plaintes suite à l'utilisation de carburant reformulé (Anderson et al., 1995). Cette étude ne permet pas de prouver que l'exposition aux carburants reformulés était associée à des effets conséquents sur la santé (HEI, 1996).

Une étude a été menée en Finlande pour apprécier la prévalence de symptômes neurophysiologiques (sensoriels et moteurs) chez des conducteurs de camions-citernes exposés à de l'essence contenant 10 % de MTBE, par rapport à des livreurs de lait non exposés (Hakkola et al., 1996). Une corrélation a été trouvée entre la prévalence des symptômes et l'âge ou les maladies chroniques. Bien qu'il y ait plus de symptômes nerveux chez les conducteurs de camions-citernes, cette différence n'était pas significative et sans relation avec la durée du travail.

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-01-25590.01DR018.doc Version N°2-1-mars 2005).

MTBE - effets cancérogènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Tumeurs rénale et testiculaire	Rat et souris	ERU _i = $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)

L'OEHHA propose un ERU_i de $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition par inhalation (2002). Cette valeur a été calculée à partir de deux études de cancérogenèse chez le rat exposé par inhalation (Chun *et al.*, 1992) ou par gavage (Belpoggi *et al.*, 1995). Une augmentation significative des adénomes et carcinomes rénaux a été observée chez les mâles exposés par inhalation (Chun *et al.*, 1992).

MTBE - autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Système rénal	rat	100	MRL = 2,5 mg/m³	ATSDR (1996)
	Systèmes rénal et hépatique	rat	100	RfC = 3 mg/m ³	US-EPA (1993)
		rat	100	TCA = 2,6 mg/m ³	RIVM (2004)
		rat	30	REL = 8 mg/m ³	OEHHA (2003)

Pour les effets par inhalation, l'ensemble des organismes se base sur la même étude pour établir leur valeur.

L'ATSDR propose un MRL de 2,5 mg/m³ (0,7 ppm) pour une exposition intermédiaire par inhalation (1998). Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats, exposés jusqu'à 8 000 ppm de MTBE à raison de 5-7 j/sem, 6 h/j durant 24 mois (Chun *et al.*, 1992). Un NOAEL de 400 ppm pour les effets rénaux a été déterminé et a servi à calculer un MRL de 0,7 ppm pour les expositions chroniques par inhalation. Un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

L'OEHHA applique un facteur d'incertitude de 3 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population. L'OEHHA n'a pas repris le facteur 3 supplémentaire utilisé par l'US EPA (manque de données biologiques et cliniques au cours de cette étude) en raison d'un manque de clarté dans la justification de l'emploi de ce facteur.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets toxiques hors cancer par inhalation, nous retiendrons la valeur proposée par l'ATSDR soit 2,5 mg/m³.

En l'absence de classement du MTBE comme substance cancérogène par les différents organismes (IARC, UE, US-EPA), nous ne retiendrons pas les valeurs d'excès de risque unitaire proposées par l'OEHHA.

Nickel (Ni)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

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

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

Les principales sources anthropiques sont la combustion de charbon ou de fuel, l'incinération des déchets, l'épandage des boues d'épuration, l'extraction et la production de nickel, la fabrication de l'acier, le nickelage et les fonderies de plomb.

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

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

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

Voies d'exposition et absorption

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

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

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

Métabolisation

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

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

B) Valeurs guides

La concentration admissible en nickel dans les eaux de boisson en France est de 20 µg/l (décret 21-12-2001).

Dans l'air, aucune valeur guide n'a été déterminée par l'OMS. La valeur $2,5 \cdot 10^{-2}$ µg/m³ entraînerait un excès de risque de $1 \cdot 10^{-5}$.

C) Profil toxicologique

Classification

Le symbole classant le nickel est Xn (nocif). Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R40 (possibilité d'effets irréversibles),
- R43 (peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau),

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

- R49 (peut causer le cancer par inhalation),
- R43 (peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau),

Effets cancérogènes

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

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

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

Une augmentation des cancers des fosses nasales et des poumons a été mise en évidence chez les travailleurs d'usines de production de nickel (traitement des minerais, hydrométallurgie) exposés par inhalation, et des expérimentations sur l'animal ont montré l'induction de cancers après injection de nickel métal ou de monoxyde de nickel par voie sous-cutanée ou intra-péritonéale. A l'opposé aucun des essais réalisés par voie orale n'a mis en évidence d'effets cancérogènes du nickel ou de ses composés selon cette voie.

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Le nickel ionisé traverse la barrière placentaire. Ses composés minéraux exercent chez le rat des effets foetotoxiques, avec réduction du poids du fœtus, augmentation de la fréquence des résorptions et de la mortalité. Chez la souris et le hamster, ils induisent en plus une incidence accrue des malformations au niveau du cerveau, des yeux de la voûte palatine et du squelette.

Les composés du nickel semblent exercer d'autre part un effet sur la fertilité des mâles.

Autres effets toxiques

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

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

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 78 / 93

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-DR029, Déc.2003).

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

Nickel - autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Organe critique	Observation portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation (subchronique)	Système respiratoire	Homme et animale	30	MRL = $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$	ATSDR (2005t)
Inhalation	Système respiratoire	Homme et animale	30	MRL = $9 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$	ATSDR (2005)
		rat	100	TCA = $5 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$	RIVM (2001)
		lapin	1000	TC = $1,8 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$	Health Canada (1993)
Ingestion	Diminution poids organes	rat	300	RfD = $2 \cdot 10^{-2} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	USEPA (1996)
		rat	100	TDI = $5 \cdot 10^{-2} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	RIVM (2001)
		-	-	RfD = $5 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	ECFA
	Rein	rat	1000	RfD = $8 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	TER (1999)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

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

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

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

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 79 / 93

sécurité faible est préférée à celle plus conservatoire du RIVM (0,05 µg/m³) établie à partir d'études sur les rats.

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

Oxyde d'éthylène (CAS n°75-21-8)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origines

L'oxyde d'éthylène est principalement utilisé dans l'industrie chimique comme matière première pour la préparation de divers composés : éthylènes glycols, agents tensio-actifs, éthanolamines, éthers de glycol. Il est également utilisé en mélange avec le dioxyde de carbone ou le dichloro-difluorométhane pour la stérilisation du matériel chirurgical.

A pression atmosphérique et 20°C, l'oxyde d'éthylène est un gaz incolore, plus lourd que l'air (densité de vapeur = 1), d'odeur éthérée, détectable à partir de 260 ppm (à 25°C et 1 atm, 1ppmV = 1,802 mg/m³).

Sa masse molaire est de 44,06 g/mol, ses températures de fusion et d'ébullition sont respectivement de -112,5 °C et 10,7°C (à pression atmosphérique) et sa tension de vapeur de 145,9 kPa à 20°C. Sa solubilité dans l'eau est de 195 cm³/cm³ d'eau (20°C, 1atm), sa densité liquide de 0,869. Il est soluble dans la plupart des solvants organiques usuels.

Voies d'exposition et absorption

Ce produit est absorbé par les voies respiratoires

Métabolisation

Rapidement absorbé, l'oxyde d'éthylène est distribué à l'ensemble des parties de l'organisme et les ¾ environ sont éliminés dans les urines en 48 heures. Les études sur son métabolisme ont montré qu'il a le pouvoir de réagir avec les centres nucléophiles des macromolécules cellulaires tels que les acides nucléiques et les protéines. Le glutathion jouerait un rôle dans ces mécanismes (INRS, 1992).

B) Valeurs guides

La réglementation française (décret 2001-1220), la directive de la CE (03/11/98) et l'OMS ne donnent pas de teneur de référence pour l'oxyde d'éthylène dans les eaux de boisson.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air et en Europe l'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne proposent pas de valeur guide pour l'oxyde d'éthylène.

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant le l'oxyde d'éthylène sont F+ (extrêmement inflammable) et T (toxique).

Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R12 (Extrêmement inflammable),
- R23 (Toxique par inhalation),
- R36/37/38 (Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau),
- R45 (peut causer le cancer),
- R46 (peut entraîner des altérations génétiques héréditaires).

Effets cancérogènes

L'oxyde d'éthylène est classé **CARC 1** par l'Union Européenne (substance que l'on sait être cancérogène pour l'homme).

Le CIRC l'a placé dans le **groupe 1** (preuves suffisantes chez l'homme).

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL - CLD	
Annexe	Page : 81 / 93

L'ACGIH place l'oxyde d'éthylène dans le groupe A2 (cancérogène humain suspecté) et le NTP dans le groupe K (substance reconnue cancérogène).

En revanche, il n'est pas classé par l'US-EPA.

Sur cinq études épidémiologiques publiées (Hogstedt (1979a, 1979b, 1986), Morgan *et al.* (1981)), trois ont mis en évidence une augmentation du nombre des leucémies et, dans un cas, des cancers de l'estomac. Par voie orale chez le rat, l'administration 2 fois/semaine pendant 7 semaines de 7,7 à 30 mg/kg provoque une augmentation dose-dépendante de l'incidence des tumeurs de l'estomac. Lors de deux études par inhalation où des rats ont été exposés à des doses de 0, 10 et 100 ppm 7h/jour, une augmentation significative de leucémies mononucléaires, de tumeurs cérébrales et de lésions prolifératives du cortex surrénalien a été mise en évidence. Chez des souris exposées à des concentrations de 0, 50, 100 ppm, 6h/j, 5j/semaine pendant 102 semaines, une augmentation de la fréquence de tumeurs broncho-pulmonaires chez les deux sexes, et des adénocarcinomes utérins, des carcinomes mammaires et des lymphomes malins chez les femelles.

Effets Mutagènes

L'oxyde d'éthylène est classé **MUTA 2** par l'Union Européenne (substance devant être assimilée à une substance mutagène pour l'homme).

Des anomalies génétiques (augmentation de la fréquence des échanges chromatides-sœurs et des aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes) ont été observées tant après exposition accidentelle importante qu'après exposition prolongée à de faibles concentrations

L'effet mutagène de l'oxyde d'éthylène a été démontré chez l'animal (mutations ponctuelles, aberrations chromosomiques, effets létaux dominants, échanges chromatidiens, altérations de l'ADN).

Effets sur la reproduction

L'oxyde d'éthylène n'est pas classé reprotoxique par l'Union européenne.

Aucune étude des effets sur la fertilité chez les travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène n'a été retrouvée.

L'oxyde d'éthylène peut causer des atteintes spermatiques chez l'animal. L'exposition de rats à 204 ppm et de cochons d'inde à 357 ppm, 7 h/jour, 5 jours/semaine pendant 25 semaines entraîne une atteinte testiculaire et une réduction significative de la fertilité. L'oxyde d'éthylène se révèle embryotoxique après injection de 75 et 150 mg/kg par voie intraveineuse chez la souris en début de gestation et vraisemblablement tératogène à plus forte dose (malformations du squelette). Une foetotoxicité, sans effet tératogène, est également observée chez le rat après inhalation de 1000 ppm du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation.

Par ailleurs, dans une étude finlandaise sur du personnel hospitalier, une augmentation du nombre de fausses couches a été constatée chez les femmes exposées à l'oxyde d'éthylène. (Hemminky et Allen, 1982).

Autres effets toxiques

Ce produit cause l'irritation de la peau et des yeux. L'inhalation de l'oxyde d'éthylène cause une irritation des voies respiratoires.

Une étude rapporte de la sensibilisation respiratoire chez une sage-femme qui travaillait en salle d'accouchement et au bloc opératoire. Les symptômes (rhinite, éternuements, prurit nasal et larmoiements) apparaissaient environ 15 minutes après l'entrée au poste de travail, ils étaient suivis d'un oedème aux paupières après une à deux heures et des serremments à la poitrine après plusieurs heures. Des tests de provocation bronchique ont été effectués (manipulation de gants stérilisés à l'oxyde d'éthylène) et ont provoqué les mêmes symptômes que ceux développés au travail.

Une autre étude rapporte une rhino-conjonctivite, de l'asthme, de l'urticaire aux mains et au visage depuis 9 mois chez une technicienne en radiologie. Les symptômes disparaissaient lors des congés. Les tests de provocation bronchique (effectués avec des matériaux utilisés lors de son travail) et cutanés se sont avérés positifs à l'oxyde d'éthylène. Un test immunologique (RAST) s'est avéré positif à l'oxyde d'éthylène. On n'a pas de donnée concernant l'atopie.

Chez l'animal, l'inhalation répétée de fortes concentrations provoque également une irritation respiratoire, une perte de poids, des diarrhées. Il y a possibilité de dommages hépatiques par ingestion.

D) Relation 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.

Oxyde d'éthylène (Cas n°75-21-8)				
Voie d'exposition	Type d'effet critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Leucémies	rat	$ERU_i = 8,8 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHHA (2002)
		rat	$ERU_i = 2,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	Santé Canada (2004)

Oxyde d'éthylène (Cas n°75-21-8)					
Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Système nerveux	rat	100	REL = $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OEHHHA (2000)
Inhalation (subchronique)	Système rénal	-	100	MRL = $162 \mu\text{g}/\text{m}^3$	ATSDR (2004)

Pour les effets toxiques hors cancer par inhalation, l'OEHHHA propose une VTR de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Cette valeur a été établie à partir d'une étude chronique menée par Snelling *et al.*, en 1984, sur des rats exposés à des concentrations de 0, 10, 50, 100, 250 et 500 ppm d'oxyde d'éthylène pendant une période de 10 semaines pour les mâles, 11 pour les femelles, 6h/jour et 5 jours/semaine. Un LOAEL de 500 ppm a été déterminé et a servi, après correction des doses effectivement administrées, à calculer une MRL de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les expositions chroniques par inhalation.

Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué : un facteur 3 a été appliqué pour passer d'une exposition subchronique à une exposition chronique, un facteur 3 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

On dispose également d'une VTR de 0,09 ppm pour les effets subchroniques de l'oxyde d'éthylène sur le système rénal établie par l'ATSDR. Un facteur de sécurité de 100 a été appliqué.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour l'exposition chronique par inhalation de l'oxyde d'éthylène est la REL de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ établie par l'OEHHHA (2000), seule valeur dont nous disposons à l'heure actuelle.

Pour les effets cancérogènes, nous retiendrons la valeur proposée par Santé Canada soit un ERU_i de $2,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition par inhalation. Cette valeur est fondée sur l'incidence de la leucémie à cellules mononucléée chez des rats dans un essai d'inhalation d'une durée de 2 ans (Snellings *et al.*, 1984; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986).

Oxyde de propylène (CAS n°75-56-9)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origines

La principale utilisation de l'oxyde de propylène est la fabrication de polymères.

L'oxyde de propylène est un liquide transparent, très volatil, incolore à odeur éthérée. Le seuil de perception olfactif dans l'air varie de 100 à 350 ppm (0,2 g/m³ à 8,5 g/m³). Sa masse molaire est de 58,08 g/mol, sa température d'ébullition de 34,2°C (à pression atmosphérique) et sa densité de liquide de 0,83 g/ml (à 20°C).

L'oxyde de propylène est d'origine anthropique. Il est principalement présent dans l'atmosphère à cause des émissions issues des installations industrielles.

Dans l'atmosphère, l'oxyde de propylène est dégradé indirectement par réaction des radicaux hydroxyles produits photochimiquement. La demi-vie de l'oxyde de propylène dans l'atmosphère est comprise entre 13 et 35 jours.

Dans l'eau, l'oxyde de propylène est rapidement hydrolysé en glycol de propylène avec une demi-vie estimée entre 4 et 12 jours. Dans des conditions de laboratoire statiques et aérobies, la biodégradation est moyenne à forte. Selon le MITI, l'oxyde de propylène est facilement biodégradable. Aucune accumulation n'apparaît dans les systèmes biologiques et l'environnement.

Voies d'exposition et absorption

L'oxyde de propylène peut être absorbé par les voies respiratoires, la peau et les voies digestives.

Métabolisation

Non renseigné

B) Valeurs guides

La réglementation française (décret 2001-1220), la directive de la CE (03/11/98) et l'OMS ne donnent pas de teneur de référence pour l'oxyde de propylène dans les eaux de boisson.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air et en Europe l'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne proposent pas de valeur guide pour l'oxyde de propylène.

C) Profil toxicologique

Classification

Les symboles classant l'oxyde de propylène sont :

- F+ (extrêmement inflammable),
- Xn (nocif) et
- Xi (irritant).

Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R12 (extrêmement inflammable),
- R45 (peut provoquer le cancer),
- R46 (mutagène),
- R20/21/22 5 (nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion)
- R36/37/38 (irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau).

Effets cancérogènes

L'Union européenne classe l'oxyde de propylène en catégorie 2 (une substance à considérer comme cancérogène pour l'homme).

Le CIRC-IARC et l'US EPA placent l'oxyde de propylène dans le groupe 2B : probablement cancérogène pour l'homme.

Cette classification s'appuie sur des tests animaux, les données sur l'homme étant insuffisantes. Des tests ont montré l'accroissement de tumeurs bénignes et malines sur ou à proximité des organes exposés, pour deux espèces animales, par injection sous-cutanée, par inhalation et par gavage. Par ailleurs, l'oxyde de propylène présente une structure similaire à d'autres composés chimiques pour lesquels la cancérogénicité a été prouvée sur les animaux.

Effets sur la reproduction

Chez l'animal, des tests ont été réalisés sur des rongeurs. Après une inhalation de 300 ppm d'oxyde de propylène sur plus de deux générations, aucun effet sur la fécondité, l'importance de la portée, la croissance ou la survie embryonnaires n'a été décelé chez les rats femelles et mâles. La fœtotoxicité et les effets de développement n'ont été constatés chez les cobayes exposés durant la période de gestation qu'après des expositions maternellement toxiques.

L'UE ne considère pas l'oxyde de propylène comme un agent reprotoxique.

En l'état actuel des données, nous ne considérerons pas les effets reprotoxiques de l'oxyde de propylène.

Effets Mutagènes

L'oxyde de propylène est un agent d'alkylation direct qui, en combinaison avec les protéines et l'ADN, provoque des mutations génétiques et des aberrations chromosomiques dans les tests in vitro. Après une injection d'oxyde de propylène dans le ventre de souris, de plus en plus de micronuclei sont apparus. Cet effet n'a pas été observé après une administration orale. La présence d'échanges de chromatides sœurs n'a pas été affectée chez des singes exposés à une dose de 300 ppm d'oxyde de propylène pendant plus de deux ans. Des études expérimentales ont aussi montré que l'oxyde de propylène peut former des adduits d'ADN chez les rats, suite à une exposition répétée à de fortes concentrations dans l'air (500 ppm sur quatre semaines). Toutefois la signification biologique de ces observations reste incertaine car l'oxyde de propylène a été trouvé inactif dans un essai léthal dominant chez des rats, ce qui suggère que ces adduits ne produisent pas de mutations héréditaires dans le sperme.

Ces conclusions ont entraîné le classement de l'oxyde de propylène en mutagène de catégorie 2 (une substance à considérer comme pouvant provoquer des mutations héréditaires chez l'homme) par l'Union européenne.

Autres effets toxiques

L'oxyde de propylène est nocif par inhalation et irritant pour les voies respiratoires.

Des études d'inhalation sur des animaux de laboratoire ont révélé un "no effect level" (niveau sans effet) de 150 ppm. Une exposition répétée a engendré une dépression du système nerveux central et une irritation des yeux ainsi que des voies respiratoires. Après une exposition répétée de 200 à 400 ppm l'épithélium nasal des rats a été légèrement affecté (Kuper et al 1988).

Chez les êtres humains, l'exposition à plusieurs centaines de ppm d'oxyde de propylène peut provoquer des maux de tête, vertiges, somnolences, nausées, troubles pulmonaires et toux. Une concentration plus importante (au-dessus de 1000 ppm) peut être la cause d'une irritation, d'un œdème du système respiratoire et d'une perte de conscience.

L'oxyde de propylène est classé nocif par ingestion.

Des expériences sur des animaux ont permis d'établir que les valeurs orales DL 50 se situent entre 520 et 1140 mg/kg.

L'oxyde de propylène est irritant pour les yeux.

L'œil peut être irrité par de fortes concentrations de vapeurs, et le liquide brûle la cornée, engendrant une cécité permanente.

L'oxyde de propylène est un produit nocif et irritant pour la peau.

La valeur dermique DL50 se situe entre 1240 et 7200 mg/kg pour les lapins ainsi que les cochons d'Inde. Chez le lapin, c'est un irritant modéré de la peau.

Sur le lieu de travail, l'irritation de la peau suite à un contact accidentel avec l'oxyde de propylène peut être minimisée si la substance peut s'évaporer librement. Toutefois un contact de plusieurs minutes peut produire une irritation plus ou moins importante. Les solutions aqueuses (10% vol/vol ou plus) irritent davantage que le produit non dilué. Il faut noter que de telles conditions peuvent se produire en cas de dissolution de l'oxyde de propylène dans la sueur corporelle.

Un contact prolongé ou répété avec la peau provoque des brûlures chimiques, des ampoules et des enflures. Selon certaines études, une dermatite allergique peut également apparaître.

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

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL - CLD	
Annexe	Page : 86 / 93

Oxyde de propylène - effets cancérigènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Tumeur nasale	souris	ERUi = $3,7.10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	US EPA (1994)
			ERUi = $3,7.10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)
Ingestion	Tumeur gastro-intestinale	rat	ERUo = $2,4.10^{-1} (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	US-EPA (1994)
			ERUo = $2,4.10^{-1} (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	OEHHA (2002)

L'OEHHA et l'US-EPA proposent un ERUi de $3,7.10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition par inhalation. Cette valeur a été calculée à partir d'une étude de cancérogenèse chez les souris mâles exposées par inhalation (NTP, 1985). Une augmentation significative des sarcomes de la cavité nasale a été observée chez les mâles exposés par inhalation.

L'OEHHA et l'US-EPA propose un ERUo de $2,4.10^{-1} (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ par ingestion. Par voie orale, une augmentation dose-dépendante de l'incidence des tumeurs de l'estomac a été observée chez les femelles.

Oxyde de propylène - autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Système respiratoire	rat	100	RfC = $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$	US-EPA (1990)
		rat	100	REL = $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OEHHA (2003)

L'US-EPA et l'OEHHA proposent une VTR de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour une exposition chronique par inhalation. Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats, exposés jusqu'à 300 ppm d'oxyde de propylène à raison de 5 j/sem, 6 h/j durant 124 semaines (Kuper et al., 1988). Un LOAEL de 30 ppm pour les effets sur le système respiratoire a été déterminé et a servi à calculer une VTR de 0,009 ppm pour les expositions chroniques par inhalation. Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué : 10 pour la protection des populations sensibles et 10 pour la variabilité au sein de la population.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets cancérigène par inhalation, nous retiendrons la valeur de l'OEHHA et l'US-EPA soit un ERUi de $3,7.10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Pour les effets cancérigène par ingestion, nous retiendrons la valeur de l'OEHHA et l'US-EPA soit un ERUo de $2,4.10^{-1} (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$.

Pour les effets toxiques hors cancer par inhalation, nous retiendrons la valeur proposée par l'US-EPA et l'OEHHA soit $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Plomb (Pb)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

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

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

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

Voies d'exposition et absorption

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

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

Métabolisation

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

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

B) valeurs guides

La concentration admissible en plomb dans les eaux de boisson en France aujourd'hui est de 25 µg/l (décret 21-12-2001), cette valeur sera abaissée à partir du 25 décembre 2013 à 10 µg/l qui correspond à la valeur guide au niveau Européen (directive 98/83/CE) et à la valeur recommandée par l'OMS (water quality guidelines, 2004).

L'objectif de qualité de l'air correspond en France à une concentration de 0,5 µg/m³ en moyenne annuelle (décret 2002-213 de février 2002). L'OMS préconise également de ne pas dépasser le seuil de 0,5 µg/m³ en exposition moyenne annuelle.

C) Profil toxicologique

Classification

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

- R20/22 (également nocif par inhalation et par ingestion),
- R33 (danger d'effet cumulatif)
- R61 (risque pendant la grossesse d'effet néfaste pour l'enfant),

CAvA061299 – A.17689 – Rav01880	
NFL – OL – CLD	
Annexe	Page : 88 / 93

- R62 (risque possible d'altération de la fertilité),

Effets cancérogènes

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

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

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

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

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

Chez l'homme une conjonction de données indique qu'une exposition professionnelle pourrait être associée à un risque accru de cancer bronchique ou du rein (pour des expositions de longue durée).

Une première méta-analyse réalisée par Fu et Boffetta (1995) a en effet montré, au travers de toutes les études de cohortes et cas-témoin publiées jusqu'en 1990, l'existence d'un risque accru de cancers respiratoires, gastriques et vésicaux. Le risque relatif pour le cancer du rein était également accru, mais n'atteignait pas le seuil de signification. Il subsiste cependant à l'égard de ces analyses des réserves relatives à la prise en compte non systématiquement de facteurs de confusion éventuels. En effet, certaines études ne précisent pas l'intervention de facteurs tels que le tabac et les habitudes alimentaires. Par ailleurs, certains auteurs considèrent que l'excès de cancer bronchique chez les fondeurs serait multifactoriel, d'autres composés que le plomb tels que l'arsenic, le chrome hexavalent ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques, jouant un rôle majeur (Gerhardsson et Ndborg, 1993; Lundstrom et al., 1997).

Il subsiste des doutes sur le mécanisme, sur les co-expositions, et sur le rôle direct ou indirect des composés du plomb suspectés.

Effets Mutagènes

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

il n'est pas exclu que chez l'homme l'exposition au plomb ait un rôle facilitant l'expression de certaines tumeurs en particulier par atteinte des protéines de réparation de l'ADN, les composés inorganiques du plomb ne semblant pas posséder d'effets génotoxiques directs sur l'ADN. Il n'est pas non plus exclu que les composés inorganiques du plomb aient un effet cancérogène à seuil.

Le mécanisme de l'effet mutagène et clastogène du plomb n'est pas clair. L'ensemble des réponses semble suggérer un mécanisme indirect (dérèglement enzymatique) plutôt qu'une lésion directe du matériel génétique.

Effets sur la reproduction

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

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

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

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

Autres effets toxiques

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

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

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

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

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

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

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

Les tableaux ci-après présentent dans un premier temps les VTR correspondant aux effets cancérogènes du plomb 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°00df257, Janv.2003).

Plomb - effets cancérogènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Organe critique	Valeur	Source
Inhalation	Tumeurs rénales	rat	ERU _i = 1,2 10 ⁻⁵ (µg.m ⁻³)-1	OEHHA (2002)
Ingestion		rat	ERU _o = 8,5 10 ⁻³ (mg/kg/j)-1	OEHHA (2002)

Plomb - autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Organe Cible	Facteur de sécurité	Espèce	Valeur	Source
Inhalation	SNC, Rein, Cellule sanguine, Reproduction et développement	-	homme	Objectif qualité de l'air= 0,5 µg/m3	OMS (2000)
Ingestion		-	homme	DJT = 3,5 10-3 mg/kg/j	OMS (1993)
		-	homme	TDI = 3,6 10-3 mg/kg/j	RIVM (2001)

(1)International Atomic Energy Agency

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

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

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

Une dose totale sera estimée en tenant compte des deux voies d'exposition (inhalation et ingestion) de manière à être comparée à la valeur de l'OMS de $3,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$.

La VTR chronique retenue pour les **effets toxiques non cancérigènes du plomb** par **inhalation** est l'objectif de qualité de l'air proposé par l'OMS (2000) de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Poussières ou particules en suspension (PS)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Selon la norme européenne EN 481, la partie inhalable des particules peut être décomposée en plusieurs fractions en fonction du diamètre aérodynamique médian (Dae 50). On distingue ainsi la fraction extrathoracique (entre 10 et 100 μm), la fraction thoracique (Dae 50 = 10 μm), dite PM10, la fraction trachéo-bronchique (entre 4 et 10 μm) et la fraction alvéolaire dont le Dae 50 est de 4 μm .

L'évolution des techniques analytiques permet maintenant à l'intérieur de la fraction alvéolaire de mesurer les particules fines, PM 2,5, correspondant à un Dae 50 de 2,5 μm .

Voies d'exposition et absorption

La taille des particules, telle que définie ci-dessus de façon normative, détermine le niveau de pénétration des poussières dans les voies respiratoires et conditionne les effets car les particules de grande taille sont généralement précipitées sur la muqueuse de l'oropharynx et dégluties, alors que les particules de petite taille, les PM 10, peuvent atteindre les voies respiratoires distales, où elles sont éliminées par phagocytose. Ce sont les PM 2,5 qui vont pénétrer le plus profondément dans l'arbre respiratoire et atteindront les alvéoles pulmonaires. Ces particules fines ont souvent une plus grande acidité que les particules de taille plus importante et la réaction inflammatoire qu'elles produisent, en augmentant la perméabilité épithéliale, facilite le passage des polluants dans le courant lymphatique ou sanguin.

B) Valeurs guides

L'Union Européenne a fixé des valeurs de référence pour la qualité de l'air de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{jour}$ en valeur journalière, valeur qui ne doit pas être dépassée plus de 35 fois par année civile et de 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne annuelle.

Pour les PM2,5, l'OMS fixe une valeur guide de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne annuelle et 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne journalière (Air Quality Guidelines – Global Update 2005).

Pour les PM10, l'OMS fixe une valeur guide de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne annuelle et 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne journalière (Air Quality Guidelines – Global Update 2005).

Le 26 septembre 2006, les eurodéputés ont voté pour une «valeur cible» annuelle de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM_{2,5}. Cependant, les 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ne sont définis que comme une «valeur cible», et non pas une «valeur limite».

C) Profil toxicologique

Effets cancérigènes

Il n'a jamais été rapporté d'effets cancérigènes susceptibles d'être liés à l'exposition aux poussières.

Effets Mutagènes

Il n'a jamais été rapporté d'effets mutagènes susceptibles d'être liés à l'exposition aux poussières.

Effets sur la reproduction

Il n'a jamais été rapporté d'effets reprotoxiques susceptibles d'être liés à l'exposition aux poussières.

Autres effets toxiques chroniques

Les études sur les effets à long terme sont encore peu nombreuses mais les principaux effets reconnus sont les suivants : réduction de la durée de vie, augmentation des cas de bronchites chez les enfants, réduction des capacités respiratoires chez les adultes et les enfants. L'OMS considère actuellement que ce type d'effets peut être observé pour des concentrations annuelles moyennes inférieures à 20 µg/m³ de particules PM_{2,5} et inférieures à 30 µg/m³ de particules PM₁₀. Mais l'OMS ne donne pas de valeur guide en l'état actuel des connaissances.

D) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer des poussières.

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.

Les poussières ou particules en suspension (PM) - autres effets toxiques -				
Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	valeur	source
Inhalation chronique	Réduction de la durée de vie Syst. respiratoire	homme	RfC = 15 µg/m³	US-EPA

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue relative aux effets toxiques **des poussières (PM_{2,5})** pour une exposition **chronique par inhalation** est de **15 µg/m³** (valeur de l'USEPA pour les particules fines), pour couvrir les effets synergiques dus aux poussières, en particulier s'il est envisagé une forte concentration de poussières alvéolaires.

Pour les **poussières** d'un diamètre compris **entre 2,5 µm et 10 µm**, pour une exposition **chronique par inhalation**, une comparaison des concentrations environnementales avec la valeur guide de l'UE de 20 µg/m³ pourra être menée de façon à apprécier l'impact potentiel de cette substance sur la santé des populations riveraines.