

UIC

LACQ (64)

Identification des dangers Relations dose/effet et dose/réponse Valeurs toxicologiques de référence

BURGEAP Bordeaux

43 rue Marcel Sembat 33130 Bègles Tél : 05 56 49 38 22 E-mail :agence.de.bordeaux@burgeap.f

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 1

APPROCHE METHODOLOGIQUE	5
A) Identification des dangers	5
B) Types d'effets distingués	5
C) Relations dose-effet/dose-réponse	7
D) Dérivation voie à voie des VTR	9
E) Critères de choix des VTR	10
F) Organismes consultés pour la recherche de VTR	10
VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE	12
LES HYDROCARBURES (approche du TPHCWG et MADEP)	12
HYDROCARBURES AROMATIQUES	18
Benzène (CAS n°71-43-2)	18
Chorobenzène (CAS n°108-90-7)	21
Cumène (CAS n°98-82-8).....	24
Dichlorobenzènes (CAS n°95-50-1)	26
Hexachlorobenzène (CAS n°118-74-1)	29
Pentachlorophénol (CAS n° 87-86-5)	32
Phénol (CAS n° 108-95-2)	35
Trichlorobenzènes	37
Triméthylbenzènes (CAS n°25551-13-7)	40
OHV – COMPOSES ORGANO-HALOGENES VOLATILS	42
Bromure de propyle (CAS n°106-94-5).....	42
Chlorure de vinyle (CAS n°75-01-4)	44
Dichlorométhane (CAS n°75-09-2)	47
Hydrofluorocarbures	50
Tétrachlorure de carbone (CAS n°56-23-5).....	52
1,1,1 Trichloroéthane (CAS n°71-55-6).....	55
HAP – HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES	57
METAUX ET METALLOIDES	70
Antimoine (Sb).....	70
Arsenic (As)	72
Cadmium (Cd).....	75
Chrome (Cr)	78
Cobalt (Co).....	83
Cuivre (Cu).....	86
Etain (Sn).....	89
Manganèse (Mn)	91
Mercure (Hg).....	93
Nickel (Ni).....	97
Plomb (Pb).....	100
Sélénium (Se)	104
Zinc (Zn)	106
POLLUANTS ATMOSPHERIQUES	109
Ammoniac (CAS n°7664-41-7)	109
Hydrogène sulfuré (CAS n°7783-06-4)	111
Poussières ou particules en suspension (PS)	113
ACIDES	115
Acide chlorhydrique (CAS n°7647-01-0)	115
Cyanure d'hydrogène (CAS n°74-90-8)	117
ALCANES	119

Cyclohexane (CAS n°110-82-7)	119
Hexane (CAS n°110-54-3)	121
ALCENES	123
Propylène (CAS n° 115-07-1)	123
ALCOOLS	125
Ethylène Glycol (CAS n°107-21-1)	125
ALDEHYDES	129
Acétonitrile (CAS n°75-05-8)	132
Acroléine (CAS n°107-02-8)	134
N,N-diméthylformamide (CAS n°68-12-2)	136
Formaldéhyde (CAS n°50-00-0)	139
CETONES	142
Acétone (CAS n°67-64-1)	142
Cyclohexanone (CAS N° 108-94-1)	144
Méthyléthylcétone (MEK) (CAS n°78-93-3).....	146
ESTERS	149
Acétate d'éthyle (CAS n°141-78-6).....	149
Acétate de Vinyle (CAS n°108-05-4)	152
ETHERS	154
1,4-Dioxane (CAS n°123-91-1)	154
2-Ethoxyéthanol (EGEE) (CAS n°110-80-5)	156
MTBE (éther de méthyle et de butyle tertiaire) (CAS n° 1634-04-4).....	158
Oxyde d'éthylène (CAS n°75-21-8)	162
Tétrahydrofurane (CAS n°109-99-9)	165
AUTRES POLLUANTS	167
Dioxines	167
Silice cristalline - Quartz (CAS n°14808-60-7)	171
VALEURS TOXICOLOGIQUES ISSUES DE LA VALEUR LIMITE D'EXPOSITION	
PROFESSIONNELLE (VT_{VLEP})	174
ETHERS	174
Diisopropylether (CAS n°108-20-3)	174
HYDROCARBURES AROMATIQUES	176
Essence G	176
METAUX ET METALLOIDES	178
Tellure (Te)	178
Thallium (Tl)	180
POLLUANTS ATMOSPHERIQUES	182
Monoxyde de carbone (CAS n°630-08-0)	182
ACIDES	184
Acide acétique (CAS n°64-19-7)	184
Acide thioglycolique (ATG) (CAS n°68-11-1).....	186
ALCOOLS	188
Isopropanol (CAS n°67-63-0)	188
Isooctanol (CAS n°26952-21-6)	190
Propanol (CAS n°71-23-8)	192
CETONES	194
N-méthyl-2-pyrrolidone (CAS n°872-50-4)	194
ESTERS	196
Acétate de méthyle (CAS n°79-20-9)	196
Thiols (Methylmercaptan).....	198

AUTRES POLLUANTS	200
Nitrate d'ammonium (CAS n°6484-52-2).....	200
VALEURS GUIDES	202
ACIDES.....	202
Acide fluorhydrique (CAS n°7664-39-3).....	202
HYDROCARBURES AROMATIQUES	204
Styrène (CAS n°100-42-5).....	204
Toluène (CAS n°108-88-3).....	207
OHV – COMPOSES ORGANO-HALOGENES VOLATILS.....	209
Tétrachloroéthylène (CAS n°127-18-4).....	209
METAUX ET METALLOIDES.....	212
Vanadium (V).....	212
POLLUANTS ATMOSPHERIQUES	214
Dioxyde d'azote (CAS n°10102-44-0).....	214
Dioxyde de soufre (CAS n°7446-09-5).....	216
TABLEAU DE SYNTHÈSE DES VTR RETENUES POUR L'INHALATION	218
TABLEAU DE SYNTHÈSE DES VTR RETENUES POUR L'INGESTION.....	223
TABLEAU DE SYNTHÈSE DES AUTRES VALEURS REPERES RETENUES POUR L'INHALATION - VT_{VLEP}.....	225
TABLEAU DE SYNTHÈSE DES AUTRES VALEURS REPERES RETENUES POUR L'INHALATION - VG	226

APPROCHE METHODOLOGIQUE

A) Identification des dangers

En termes sanitaires, un danger désigne tout effet toxique, c'est-à-dire un dysfonctionnement cellulaire ou organique lié à l'interaction entre un organisme vivant et un agent chimique, physique ou biologique. La toxicité d'un composé dépend de la durée et de la voie d'exposition de l'organisme humain.

Tous les modes d'exposition seront traités en **effets chroniques**, correspondant à de longues durées d'exposition (supérieures à 7 ans pour l'US-EPA et supérieures à 1 an pour l'ATSDR).

B) Types d'effets distingués

Par chaque substance, différents effets toxiques peuvent être considérés. On distinguera dans le présent document les effets cancérogènes (apparition de tumeurs), les effets mutagènes (ou tératogènes consistant à la modification de l'ADN en particulier), les effets sur la reproduction (reprotoxicité) des autres effets toxiques.

Différents organismes internationaux (l'OMS, l'Union Européenne et l'US-EPA) ont classés les effets suscités en catégories ou classes. Celles-ci sont présentées en page suivante. Seule la classification de l'Union Européenne a un caractère réglementaire. C'est également la seule qui classe les substances chimiques quant-à leur caractère mutagène et reprotoxique.

Classification en terme de cancérogénicité

UE	US-EPA	CIRC
Carc.1 : Substance que l'on sait être cancérogène pour l'homme. (R45 ou R49)	A : Preuves suffisantes chez l'homme	1 : Preuves suffisantes chez l'homme
Carc.2 : Substance devant être assimilée à des substances cancérogènes pour l'homme. (R45 ou R49)	B1 : Preuves limitées chez l'homme B2 : Preuves non adéquates chez l'homme et preuves suffisantes chez l'animal	2A : Preuves limitées chez l'homme et preuves suffisantes chez l'animal
Carc.2 : Substance devant être assimilée à des substances cancérogènes pour l'homme.	C : Preuves inadéquates chez l'homme et preuves limitées chez l'animal	2B : Preuves limitées chez l'homme et absence de preuves suffisantes chez l'animal
Carc.3 : Substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles (R40)	D : Preuves insuffisantes chez l'homme et l'animal	3 : Preuves insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal
	E : Indications d'absence de cancérogénicité chez l'homme et chez l'animal	4 : Probablement non cancérogène chez l'homme - Indications d'absence de cancérogénicité chez l'homme et chez l'animal

Les phrases de risques des substances sont présentées en préambule ainsi que les symboles (T, F, Xn, Xi, N) qui les représentent. Ces phrases de risques sont liées au classement établi par l'Union Européenne. Le classement établi au sein de l'Union Européenne (ECB) par confrontation des avis d'experts, de tous les pays membres, a une portée beaucoup plus générale que les fiches de sécurité, qui reprennent seulement ces classements pour définir les conditions de sécurité sur les lieux de travail.

Classification en terme de mutagénicité

UE
Muta.1
<p>Substances que l'on sait être mutagènes pour l'homme.</p> <p>L'introduction de la substance dans la catégorie 1, repose sur des études épidémiologiques qui établissent l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et les défauts génétiques héréditaires.</p> <p style="text-align: center;">(R46 : peut causer des altérations génétiques héréditaires)</p>
Muta.2
<p>Substances devant être assimilées à des substances mutagènes pour l'homme.</p> <p>On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut entraîner des défauts génétiques héréditaires. Cette présomption est en général fondée sur : les études appropriées sur l'animal ; d'autres informations appropriées.</p> <p style="text-align: center;">(R46 : peut causer des altérations génétiques héréditaires)</p>
Muta. 3
<p>Substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets mutagènes possibles.</p> <p>Des études appropriées de mutagénocité ont fourni des éléments, mais ils sont insuffisants pour classer ces substances dans la deuxième catégorie.</p> <p style="text-align: center;">(R68 : possibilité d'effets irréversibles)</p>

Classification en terme d'effets reprotoxiques

La toxicité pour la reproduction comprend l'altération des fonctions ou de la capacité de reproduction chez l'homme ou la femme et l'induction d'effets néfastes non héréditaires sur la descendance.

Les effets sur la fertilité masculine ou féminine recouvrent les effets néfastes sur :

- sur la libido,
- le comportement sexuel,
- les différents aspects de la spermatogenèse ou de l'oogénèse,
- l'activité hormonale ou la réponse physiologique qui perturberaient la fécondation
- la fécondation elle même ou le développement de l'ovule fécondé.

La toxicité pour le développement est considérée dans son sens le plus large, perturbant le développement normal aussi bien avant qu'après la naissance.

Les produits chimiques les plus préoccupants sont ceux qui sont toxiques pour la reproduction à des niveaux d'exposition qui ne donnent pas d'autres signes de toxicité.

UE
Repro.1
<p>substances altérant la fertilité ou causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine.</p> <p>La classification de substance dans la première catégorie repose sur des données épidémiologiques. On dispose de suffisamment d'éléments pour établir l'existence d'une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à la substance et une altération de la fertilité, ou des effets toxiques ultérieurs sur le développement.</p> <p>(R60 : peut altérer la fertilité et R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant)</p>
Repro.2
<p>Substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité ou causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine.</p> <p>On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption : la nette mise en évidence dans des études sur l'animal, d'une altération de la fertilité ou d'effets sur le développement soit en absence d'effets toxiques, soit à des niveaux de doses proches des doses toxiques, mais qui n'est pas un effet non spécifique secondaire aux effets toxiques. d'autres informations pertinentes.</p> <p>(R60 : peut altérer la fertilité et R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant)</p>
Repro.3
<p>Substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine ou préoccupantes en raison d'effet toxiques possibles sur le développement,</p> <p>La classification de substance dans la troisième catégorie s'effectue au vue : de résultats d'études appropriées sur l'animal fournissent suffisamment d'éléments pour entraîner une forte suspicion, les preuves étant toutefois insuffisantes pour classer la substance dans la deuxième catégorie, d'autres informations pertinentes.</p> <p>(R62 : rique possible d'altération de la fertilité et R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant)</p>

C) Relations dose-effet/dose-réponse

La dose est la quantité d'agent dangereux mise en contact avec un organisme vivant. Elle s'exprime généralement en milligramme par kilo de poids corporel et par jour (mg/kg/j).

La relation entre une dose et son effet est représentée par une grandeur numérique appelée Valeur Toxicologique de Référence (VTR). Etablies par diverses instances internationales ou nationales¹ sur l'analyse des connaissances toxicologiques animales et épidémiologiques, ces VTR sont une appellation générique regroupant tous les types d'indices toxicologiques établissant une relation quantitative entre une dose et un effet (toxiques à seuil de dose) ou entre une dose et une probabilité d'effet (toxiques sans seuil de dose).

Selon les mécanismes toxicologiques en jeu et pour des expositions chroniques, deux grands types d'effets sanitaires peuvent être distingués : **les effets à seuil** de dose (effets non cancérogènes et effets cancérogènes à seuil² et **les effets sans seuil** de dose (substances cancérogènes génotoxiques). Une même substance peut produire ces deux types d'effets.

Pour les **effets à seuil de dose**, on dispose en pratique et dans le meilleur des cas :

¹ ATSDR Toxicological Profiles (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry)

IRIS US-EPA (Integrated Risk Information System ; US Environmental Protection Agency)

OMS. Guidelines for drinking-water quality.

INCHEM-IPCS (International Program on Chemical Safety, OMS)

En France, le conseil supérieur d'Hygiène et de santé publique (CSHSP) et l'AFSSA pour l'alimentation peuvent également produire des VTR

² Cancérogènes non génotoxiques

- d'un niveau d'exposition sans effet observé (NOEL : no observed effect level),
- d'un niveau d'exposition sans effet néfaste observé (NOAEL : no observed adverse effect level),
- d'un niveau d'exposition le plus faible ayant entraîné un effet (LOEL : lowest observed effect level),
- le niveau d'exposition le plus faible auquel un effet néfaste apparaît (LOAEL : lowest observed adverse effect level).

Ces seuils sont issus d'expérimentations animales, d'études épidémiologiques ou d'essais de toxicologie clinique. A partir de ces seuils, des DJT (dose journalière tolérable) ou des CA (concentration admissible) applicables à l'homme sont définies en divisant les seuils précédents par des facteurs de sécurité liés aux types d'expérimentations ayant permis d'obtenir ces données. Les DJT et CA sont habituellement qualifiées de « valeur toxicologiques de références » (VTR).

Les **effets sans seuil de dose** sont exprimés au travers d'un indice représentant un excès de risque unitaire (ERU) qui traduit la relation entre le niveau d'exposition chez l'homme et la probabilité de développer l'effet. Les ERU sont définis à partir d'études épidémiologiques ou animales. Les niveaux d'exposition appliqués à l'animal sont convertis en niveaux d'exposition équivalents pour l'homme.

Pour les toxiques non cancérogènes, les VTR sont exprimées en mg/kg/j pour l'ingestion et l'absorption cutanée et en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour l'inhalation, avec des dénominations variables selon les pays et les organismes, les principales dénominations sont reprises ci-dessous :

- DJT (dose journalière tolérable - France)
- RfD (Reference Dose – US-EPA)
- RfC (Reference Concentration – US-EPA)
- ADI (Acceptable Daily Intake – US-EPA)
- MRL (Minimum Risk Level - ATSDR)
- REL (Reference Exposure Level – OEHHA)
- TDI (Tolerable Daily Intake –RIVM)
- VG (Valeur Guide – OMS)

Pour les toxiques cancérogènes, les VTR seront présentées sous formes d'excès de risque unitaire (ERU). Cet ERU représente la probabilité de survenue d'un effet cancérogène pour une exposition à une unité de dose donnée. Les dénominations proposées les plus classiques sont les suivantes :

- l'excès de risque unitaire lié à la voie d'exposition orale : ERUo en $(\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$,
- l'excès de risque unitaire par inhalation : ERUi– en $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$.

D) Dérivation voie à voie des VTR

Il n'existe des VTR que pour quelques centaines de substances chimiques et parmi elles, on ne dispose pas d'indice pour toutes les voies et durées d'exposition pertinentes. Pour ne pas éluder le risque lié à certaines voies d'exposition et ainsi sous évaluer le risque total, on pourra avoir recours au procédé de dérivation voie à voie des VTR. Quand les arguments toxicologiques l'autorisent et quand il existe des données utiles à la prise en compte de la biodisponibilité relative de la substance, l'analyse du risque peut être menée en transposant d'une voie à l'autre. Ce type d'extrapolation n'a bien sûr de sens que si le risque d'un effet lié à une voie d'exposition ne peut être exclu et si l'absorption par cette voie est possible.

1-Préambule

On rappelle qu'il existe une différence entre la dose administrée (qui ne prend pas en compte le passage à travers la barrière de l'organe cible – taux d'absorption) et la dose absorbée (qui elle prend en compte ce taux d'absorption).

Les VTR données dans les bases de données internationales et nationales correspondent à des doses ou concentrations administrées Généralement pour l'ingestion et l'inhalation les codes intégrés calculent des doses (ou concentrations) administrées tandis que pour le contact cutané on calcule une dose absorbée.

2-Dérivation de la voie orale à la voie inhalation

Effets toxiques non cancérogènes

A VTR orale est définie par une dose administrée VTR0 en mg/kg/j, on recherche une VTR inhalation qui constitue une concentration également administrée.

La dérivation se base sur une équivalence entre les doses absorbées seuils pour les différentes voies :

Dose absorbée par inhalation = dose absorbée par ingestion

$$\text{Soit : } VTR_i (mg / m^3) \cdot \frac{V_{resp}(m^3 / j)}{P(kg)} FA_i = VTR_o (mg / kg / j) \cdot FA_o$$

$$\text{Soit : } VTR_i (mg / m^3) = VTR_o (mg / kg / j) \cdot \frac{P(kg)}{V_{resp}(m^3 / j)} \frac{FA_o}{FA_i}$$

Effets cancérogènes

L'excès de risque unitaire par inhalation (correspondant à une administration) est :

$$ERU_i (mg / m^3)^{-1} = ERU_o (mg / kg / j)^{-1} \cdot \frac{V_{resp}(m^3 / j)}{P(kg)} \frac{FA_i}{FA_o}$$

4- Volumes respiratoires et poids retenus pour la dérivation voie à voie

Les volumes respiratoires moyens sont pris égaux à **20 m³/jour pour les adultes et les enfants à partir de 7 ans** en référence aux débits considérés par les organismes internationaux pour la dérivation des valeurs toxicologiques. On notera cependant que la moyenne établie pour les hommes et les femmes adultes à partir des données de CIBLEX (ADEME, 2003) sont de 25,7 m³/jour en période active et 17,5m³/jour en période de sommeil, pour les enfants de 7 à 12 ans, la moyenne est de 20,9 m³/jour et de 21,4 m³/jour pour les adolescents de 12 à 17 ans. Pour **les enfants de 0 à 7 ans, le volume respiratoire considéré est de 10 m³/jour** (moyenne entre les garçons et les filles en période active à partir des données de CIBLEX).

Le poids corporel moyen d'un adulte est fixé à **60 kg pour les adultes à partir de 17 ans, 15 kg pour les enfants d'âge inférieur à 7 ans et 31 kg pour les enfants jusqu'à 12 ans**. Les données ayant permis de faire ce choix sont issus de la base de donnée de CIBLEX (ADEME, 2003).

5- En l'absence de toute VTR

En derniers recours et **en absence totale de VTR dans la littérature**, l'utilisation de valeurs réglementaires en milieu professionnel (Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle : VLEP) permet toutefois une incorporation de la substance à l'étude d'impact. Ainsi, le guide méthodologique de l'INERIS (2003) autorise l'utilisation des Valeurs Moyennes d'Exposition (VME) publiées par le code du travail, des directives européennes, des valeurs TLV-TWA (Time Weighted Average) de l'ACGIH ou des valeurs allemandes MAK, en les ajustant pour la population générale et les durées d'exposition selon l'équation suivante :

$$VTR_{VLEP} = \frac{\left[(VLEP) * \left(\frac{VR_{8h}}{VR_{24h}} \right) * \left(\frac{JE_T}{JE_D} \right) * \left(\frac{DE_T}{DE_D} \right) \right]}{FA}$$

avec :

- VTR_{VLEP} : Valeur Toxicologique de Référence issue des Valeurs d'Exposition Professionnelle (mg.m⁻³)
- VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle : INRS, ACGIH, MAK (mg.m⁻³)
- VR_{8h} : Volume respiratoire moyen pendant une journée de travail (10 m³)
- VR_{24h} : Volume respiratoire moyen sur 24h (20 m³)
- JE_T : Nombre de jours au travail pendant la semaine (5j)
- JE_D : Nombre de jours au domicile pendant la semaine (7j)
- DE_T : Nombre d'années d'exposition sur le lieu de travail (40 ans)
- DE_D : Nombre d'années d'exposition possibles à l'installation (70 ans ou moins)
- FA : Facteur d'ajustement pour la variabilité intra-espèce (=100)

E) Critères de choix des VTR

Pour chaque substance, les différentes VTR actuellement disponibles seront discutées.

Lorsque plusieurs valeurs toxicologiques de référence existent pour une même substance, le choix de l'une d'entre elles sera fait selon les critères suivants :

- o les valeurs issues d'études chez l'homme seront privilégiées par rapport à des valeurs dérivées à partir d'études sur les animaux. Par ailleurs, la qualité de l'étude pivot sera également prise en compte (protocole, taille de l'échantillon, ...),
- o les valeurs représentatives issues d'organismes reconnus (européens ou autres) comme l'US-EPA (IRIS), l'OMS ou l'ATSDR seront privilégiées par rapport aux organismes comme le RIVM, l'OEHHA ou Santé Canada,
- o les modes de calcul (degré de transparence dans l'établissement de la VTR) et les facteurs de sécurité appliqués constitueront également un critère de choix.
- o lorsque aucun des critères précédents, pris de manière itérative, n'a permis de faire un choix, c'est la valeur numérique la plus conservatoire pour la santé qui sera conservée.

F) Organismes consultés pour la recherche de VTR

Les bases de données consultées pour la recherche des VTR sont les suivantes :

- **OMS** (Organisation Mondiale de la Santé – Bureau régional de l'Europe).
Le bureau Europe de l'Organisation Mondiale de la Santé a publié en 2000 un document intitulé « Air Quality Guidelines in Europe » [WHO 2000].
- **US EPA** (United States Environmental Protection Agency – Etat Unis) dont dépend la base de données **IRIS** – Integrated Risk Information System).
- **ATSDR** (Agency for Toxic Substances and Disease Registry – Etat Unis).

Ces organismes établissent leurs propres VTR à partir d'études expérimentales ou épidémiologiques. Les valeurs issues de ces bases de Données sont des données à caractère national mais elles sont

internationalement reconnues. C'est la raison pour laquelle elles seront très souvent préférentiellement choisies.

Viennent ensuite les organismes pour lesquels la transparence dans l'établissement des valeurs n'est pas toujours adaptée à la sélection de leur VTR :

- **OEHHA** (Office of Environmental Health Hazard Assessment of Californie – Etat Unis) qui établit également ces propres VTR. L'OEHHA se base souvent sur les mêmes études que l'US EPA mais les VTR sont souvent plus conservatoires.
- **Santé canada** (Ministère Fédéral de la Santé – Canada),
- **RIVM** (RijksInstituut voor Volksgezondheid en Milieu – Institut National de Santé Publique et de l'Environnement – Pays Bas),

Ces trois organismes établissent également leurs propres valeurs. Malgré le caractère national de ces valeurs, elles seront prises en compte selon les critères de choix préalablement cités.

Les recueils de données sont consultés par ailleurs car ils regroupent les VTR des différents organismes cités ci-avant. Ce sont :

- **TERA** (toxicology excellence for risk assessment), base de donnée **de ITER** (International Toxicity Estimates for Risk Database), établit une synthèse des données toxicologiques issues des autres bases de données.
- **INERIS** (Institut National de l'Environnement Industriel et des risques - France), établit des fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques qui synthétisent notamment l'ensemble des données toxicologiques issues des autres bases de données - à l'heure actuelle ce programme contient une cinquantaine de fiches mais l'INERIS ne préconise aucun choix en terme de VTR.
- **IPCS INCHEM** (International Programme on Chemical Safety) : Portail d'accès à de nombreux sites dont le **CIRC** (Centre International de Recherche sur de Cancer), le **JEFCA** ([Joint Expert Committee on Food Additives](#)) et autres instances internationales.

Le recueil de donnée **RAIS** (Risk Assessment Information System – Etat Unis) reprenant les valeurs des autres organismes américains, en particulier du **NTP** (National Toxicology Program) et de **IRIS** de l'US EPA, n'est pas considéré compte tenu de l'absence de toute transparence dans les valeurs affichées.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

LES HYDROCARBURES (approche du TPHCWG et MADEP)

A) Propriétés intrinsèques

Le terme « hydrocarbures » constitue un nom générique pour rendre compte de nombreux mélanges de substances présentant des chaînes carbone-hydrogène. Les mélanges tels que les essences, fioul, huiles, etc. sont composés de plusieurs hydrocarbures en proportions différentes ; les propriétés physico-chimiques et toxicologiques de ces mélanges dépendent ainsi des proportions dans le mélange considéré.

Les hydrocarbures sont des liquides visqueux souvent odorants qui peuvent migrer dans les différents compartiments du système écologique. Le seuil olfactif dépend également de la composition des hydrocarbures, pour les solvants (de type white spirit à partir de C8), il est de l'ordre du ppm (INRS, fiche toxicologique FT94), soit entre 4 et 8 mg/m³. Pour l'hexane, l'heptane, etc (hydrocarbures aliphatiques inférieurs à C8), le seuil olfactif est plus élevé : de l'ordre de 150 ppm (INRS) soit l'ordre de 600 mg/m³.

Dans le cas d'une pollution complexe par des hydrocarbures les risques sanitaires non cancérogènes potentiellement induits peuvent être traités de deux manières :

- soit par substance (par exemple le méthane, les BTEX, etc.) mais les composés présents dans la famille de produits que constitue les hydrocarbures (avec des nombre de carbones allant de 6 à plus de 40) ne peuvent tous être analysés, les identifications de danger ne sont pas toutes étudiées ;
- soit en appliquant la méthode du TPHCWG³ qui considère que les produits de nature chimique proche (aliphatiques ou aromatiques) ayant les mêmes températures d'ébullition se comporteront de manière similaire. Cette méthode permet de traiter conjointement des ensembles de composés et non chaque produit pris séparément.

Les familles de produits sont définies (6 familles pour les aliphatiques et 7 pour les aromatiques – dont le benzène et le toluène pris séparément). Pour chacune d'elle le TPHCWG a établi des caractéristiques physico-chimiques (une solubilité, une constante de Henry, etc.) et des valeurs toxicologiques pour les voies orale et inhalation.

Caractéristiques des classes d'hydrocarbures du TPHCWG

Les classes d'hydrocarbures sont définies à partir du nombre de carbones équivalents « nC » des substances considérées. Le tableau ci-dessous présente une synthèse non exhaustive des substances prises en compte dans chaque fraction (volume 3 du TPHWG).

Le tableau donné à la suite reprend pour les différentes classes définies par le TPHCWG les principales substances contenues dans ces classes.

³ Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group

Classes définies par le TPHCWG en nombre de carbone équivalent	Substances associées aux classes définies (C= nombre de carbone; nC= nombre de carbone équivalent)
Aliphatic nC5-nC6	n-pentane (C= 5; nC=5), n-hexane (C=6 ; nC=6), pentene, methyl-butane
Aliphatic nC6-nC8	N-heptane, n-octane, hexen, heptene, methyl-butane, methyl-pentane, methyl-hexane, methyl-heptane,
Aliphatic nC8-nC10	N-nonane, n-decane, octene, nonene, decene, methyl-hexane, methyl-heptane, ethyl-heptane, ethyl-heptane, methyl-octane, methyl-nonane
Aliphatic nC10-nC12	n-undecane, n-docecane,
Aliphatic nC12-nC16	n-tridecane, n-tetradecane, n-pentadecane
Aliphatic nC16-nC35	Heptacé, nona, octa-decane, eicosane, hen et hex- eicosane,
Aliphatic >nC35	Non définis
Aromatic nC5-nC7 benzène	Benzène (C= 6; nC=6.5)
Aromatic nC7-nC8 toluène	Toluène (C= 7; nC=7.58)
Aromatic nC8-nC10	Ethylbenzène (C= 8; nC=8.5), xylènes (C= 8; nC=8.6 à 8.8), isopropyl-benzène (C= 9; nC=9.13), qq méthyl- et 1.3.5 triméthyl-benzène (C=9 ; nC=9.5 à 9.8), qq butyl-benzènes (C=10 ; nC=9.8 à 9.9)
Aromatic nC10-nC12	Naphtalène (C= 10; nC=11.7), methyl-lindan (C= 11; nC=11.3), Indan (C=9 ; nC=10.3) 1.2.3Triméthyl-benzène (C=9 ; nC=10.1), Methyl-propyl-benzène (C=10 ; nC=10.1), Diethyl-benzène (C= 10; nC=10.4), Dimethyl-ethyl-benzène (C= 10; nC=10.5 à 10.9), methyl-butyl-benzène (C= 11; nC=10.9), tetraméthyl-benzène (C= 10; nC=11.1 à 11.6), n-pentyl-benzène (C=11 ; nC=11.5)
Aromatic nC12-nC16	Methyl-naphtalène (C= 11; nC=12.9), Ethyl-naphtalène (C=12 ; nC=14 à 14.4), Dimethylnaphtalène (C=12 ; nC=13 à 15) Acenaphtylène (C=12 ; nC=15.1), Acénaphtène (C=12 ; nC=15.5) Triethyl-benzène (C= 12; nC=12.1 à 12.3), n-hexyl-benzène (C= 12; nC=12.5), Biphenyl (C= 12; nC=14.3), Methyl-biphenyl (C=13 ; nC=14.9),
Aromatic nC16-nC21	Fluorene(C= 13; nC=16.55), Phenantrene(C=14 ; nC=19.4), Anthracene(C= 14; nC=19.4), methyl-fluorene(C= 14; nC=18), Methyl-anthracene(C= 15; nC=20.5), methyl-phenantrene (C= 15; nC=20.7), Pyrene(C=16 ; nC=20.8),
Aromatic nC21-nC35	Fluoranthene (C=16 ; nC=21.9), BenzoFluorene (C= 17; nC=24), Benzo(a)Anthracene (C=18 ; nC=26.4), Chrysene (C= 18; nC=27.4), Benzo(b)Fluoranthène (C= 20; nC=30.1), Benzo(k)Fluoranthène (C= 20; nC=30.1), Perylene (C= 20; nC=31.3), BaP (C= 20; nC=31.3), Indeno(1,2,3,cd)pyrene (C=21; nC=35), B(ghi)P (C= 21; nC=34), Dibenz-anthracene (C= 22; nC=34),

Les caractéristiques physicochimiques définies par le TPHCWG sont propres à chacune des classes prédéfinies.

Voies d'exposition et absorption

Les voies d'exposition principales varient en fonction de la classe d'hydrocarbures considérée. En effet, pour les plus volatils, la voie principale est l'inhalation, tandis que pour les familles d'hydrocarbures à nombre de carbone supérieur à 16, la voie principale d'exposition est l'ingestion et le contact cutané.

Les taux d'absorption ne sont pas connus par classes d'hydrocarbures, nous considérerons que le taux d'absorption par voie orale est de 100% et de 10% par voie cutanée (en référence à la base de donnée de

RISC 4.0). On notera cependant que le MADEP fournit des taux pour le contact cutané en fonction des classes qui varient de 10% à 100%.

B) Valeurs guides

Il n'existe pas de valeur guide pour les eaux de boisson en France ou en Europe (décret 21-12-2001 et water quality guidelines, 2004). Dans le précédent décret français (décret 89-3), la concentration admissible dans les eaux de boisson en France était de 10 µg/l.

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

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant les hydrocarbures de type white spirit, essences spéciales, solvants aromatiques légers, pétroles lampants (kérosène) dans les fiches INRS respectives FT94, FT96, FT106 et FT140 sont Xn (nocif) et F pour les essences (facilement inflammable).

Les phrases de risque⁴ qui les représentent sont tout type d'hydrocarbures confondu :

- R10/11, R65
- S23, S24, S62

Effets Mutagènes ; Effets sur la reproduction ; Effets cancérigènes

Pour les white spirit (FT 94), plusieurs études chez l'homme mettent en évidence des cas de cancer (tout cancers confondus) et des effets sur la reproduction, cependant, dans aucune de ces études il n'est possible de faire la relation directe entre l'exposition aux white spirit seuls et les effets observés.

Pour les essences spéciales, la génotoxicité et les effets sur la reproduction ont été peu testés, les résultats disponibles ne montrent pas ce type d'effet (FT 96).

Concernant les solvants aromatiques, des effets sur la reproduction (en particulier une foetotoxicité, et des effets sur le développement) ont été notés sur les animaux. Chez les femmes exposées dans l'industrie du caoutchouc, des troubles du cycle et une augmentation des nombres de fausses couches ont été notés. Par ailleurs, l'INRS précise que l'exposition de travailleurs à des solvants aromatiques chez les sujets exposés plus de 20 ans a montré une augmentation significative de cancer du poumon et de la prostate, mais la relation entre les substances incriminées et les cas de cancer n'a pu être réalisée.

Sur les animaux (rats et souris), des cancers de la peau ont été mis en évidence lors d'exposition à des hydrocarbures de type kérosène.

Autres effets toxiques

Différents types d'effets sur l'homme plus ou moins réversibles sont notés pour les différents hydrocarbures. Il s'agit d'irritation oculaire, cutanée, respiratoire mais aussi des symptômes de type céphalées, nausées, perte d'appétit, etc. et des effets neurologiques.

⁴ La définition de ces phrases de risques est donnée dans le chapitre général méthodologique (chapitre 1)

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 14

D) Relation Dose/effet et Dose/réponse 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 (TPHCWG, MADEP).

On notera que le TPHCWG est constitué de représentant de divers horizons (militaires, industries du gaz et du pétrole, des agences de régulations et des agences des différents états des USA. L'approche est proposée pour l'ensemble des états des USA. Le MADEP (departement de protection de l'environnement du Massachusetts) présente quant à lui des valeurs guides pour son état.

Valeurs toxicologiques du TPHCWG

TPHCWG risk assessment methodology a établi des valeurs toxicologiques équivalentes (RfD et RfC) pour le familles de produits précédemment cités. Celles-ci sont présentées dans le tableau ci-dessous qui reprend par ailleurs les liens entre les valeurs toxicologiques équivalentes et celles propres aux différentes substances choisies pour représenter la classe entière.

TPHCWG	RfD équivalente (1997)	Substance de la classe ayant cette VTR	RfC équivalente (1997)	Substance de la classe ayant cette VTR	Effets
Aliphatic nC5-nC6	5 mg/kg/j (SF = 1000)	<i>Hexane commercial (dérivé de RfC)</i>	18.4 mg/m3 (SF : 100)	<i>Hexane commercial</i>	neurotoxique
Aliphatic nC6-nC8					
Aliphatic nC8-nC10	0.1 mg/kg/j (SF = 1000)	<i>C10-C13</i>	1 mg/m3 (SF = 1000)	<i>White spirit desaromatisé C7-C11, isoparaffines C10-C11 et Fuel JP-8</i>	Hepatotoxique et neurotoxique
Aliphatic nC10-nC12					
Aliphatic nC12-nC16					
Aliphatic nC16-nC35	2 mg/kg/j (SF = 100)	<i>huiles</i>	Non volatil	Non volatil	Tumeurs hépatiques
Aliphatic >nC35	20 mg/kg/j (SF = 100)	<i>huiles</i>	Non volatil	Non volatil	Tumeurs hépatiques
Aromatic nC5-nC7	<i>Classe correspondant au benzène a prendre en tant que tel</i>				
Aromatic nC7-nC8	0.2 mg/kg/j (SF = 1000)	<i>styrène</i>	0.4 mg/m3 (SF = 300)	<i>Toluène</i>	Hepa et nephrotoxiques
Aromatic nC8-nC10	0.04 mg/kg/j (SF = 10000)	<i>Isopropylbenzene, naphthalène, fluoranthene, fluorene</i>	0.2 mg/m3 (SF = 1000)	<i>C9-aromatiques</i>	Diminution du poids
Aromatic nC10-nC12					
Aromatic nC12-nC16					
Aromatic nC16-nC21	0.03 mg/kg/j (SF = 3000)	<i>pyrene</i>	Non volatil	Non volatil	nephrotoxiques
Aromatic nC21-nC35					

SF : facteur de sécurité appliqué aux NOAEL ou autre valeurs pour établissement de la VTR sélectionnée

Valeurs toxicologiques du MADEP

Le département of environmental protection (DEP) de l'état du Massachusetts (MA) a établi des valeurs toxicologiques de références pour des classes d'hydrocarbures de la même manière que le TPHCWG, les premières valeurs établies en 1994 ont été revues en octobre 2003 et sont présentés dans le document "Updated Petroleum Hydrocarbon Fraction Toxicity Values for the VPH/EPH/APH Methodology" (October, 2003).

Le MADEP établi une distinction entre les fractions volatiles (VPH) and extractibles (EPH). Cette distinction n'est pas reprise ici.

Par ailleurs, on note que, à la différence du TPHCWG, le MADEP considère des fractions par nombre de carbone dans les molécules « C » et non les nombres de carbones équivalents « nC » du TPHCWG.

MADEP	RfD équivalente (2003)	Substance de la classe ayant cette VTR	RfC équivalente (2003)	Substance de la classe ayant cette VTR	Effets
Aliphatic C5-C6	0.04 mg/kg/j (SF=10000)	<i>n-hexane</i>	0.2 mg/m3 (SF= 300)	<i>n-hexane</i>	neurotoxicité
Aliphatic C6-C8					
Aliphatic C8-C10	0.1 mg/kg/j (SF = 1000)	<i>Isoparaffines, alcanes, naphènes</i>	0.2 mg/m3 (SF = 3000)	<i>White spirit desaromatisé C7-C11, isoparaffines C10-C11</i>	Cellules sanguines, liver, kidney (ing°) neurotoxique (inh°)
Aliphatic C10-C12					
Aliphatic C12-C18					
Aliphatic C19-C36	2 mg/kg/j (SF=100)	<i>huiles</i>	Non défini	-	Tumeurs hépatiques
Aliphatic >C36	20 mg/kg/j présenté mais non considéré (SF=100)	<i>huiles</i>	Non défini	-	Tumeurs hépatiques
Aromatic C5-C8	<i>Faire référence aux BTEX</i>				
Aromatic C9-C10	0.03 mg/kg/j (SF = 3000)	<i>Pyrène (C16) ** en considérant que la valeur retenue est protectrice /rapport aux RfD des autres composés de C9 à C16</i>	0.05 mg/m3 (SF=3000)	<i>Naphta aromatiques</i>	Kidney effects (ing°) CNS effect, diminution du poids, rein, développement (inh°)
Aromatic C11-C12					
Aromatic C12-C16					
Aromatic C16-C22			Non défini	-	-
Aromatic >C22	Non défini				

SF : facteur de sécurité appliqué aux NOAEL ou autre valeurs pour établissement de la VTR sélectionnée

** US EPA-Derived Oral Toxicity Values for Compounds in the C9 - C32 Aromatic Fraction

Carbon number Compounds RfD mg/kg/d : C9 isopropylbenzene 0.1 mg/kg/d ; C10 naphthalene 0.02 mg/kg/d ; C12 acenaphthene 0.06 mg/kg/d ; C12 biphenyl 0.05 mg/kg/d ; C13 fluorene 0.04 mg/kg/d ; C14 anthracene 0.3 mg/kg/d ; C16 fluoranthene 0.04 mg/kg/d ; C16 pyrene 0.03 mg/kg/d :

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Les deux approches du TPHCWG et du MADEP sont différentes et complémentaires. Une des différences repose sur la prise en compte par le MADEP des nombres de carbones (C) et par le TPHCWG de nombre de carbones équivalent (nC ou EC). Par ailleurs, l'approche du TPHCWG est plus complète, basée à la fois sur les propriétés physico-chimiques et l'ensemble des données toxicologiques disponibles à l'époque (1997).

Globalement on peut conclure que l'approche du MADEP est vraisemblablement plus adaptée pour la prise en compte d'un contact direct avec des hydrocarbures et que l'approche développée par le TPHCWG est plus appropriée quand il s'agit de rendre compte d'un transfert de ces hydrocarbures vers les différents milieux (air, eaux).

Dans une approche prudence et proportionnelle, nous retiendrons les caractéristiques physico-chimiques des classes définies par le TPHCWG et les valeurs toxicologiques présentées dans le tableau suivant. Les raisons des choix y sont évoqués, on rappellera néanmoins les deux points suivants :

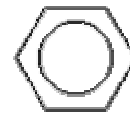
1. pour l'ensemble des classes, les facteurs de sécurité appliqués aux NOAEL ou LOAEL sont parfois élevés (SF variant de 100 à 10000), nous jugeons que la prise en compte d'un facteur de 10000 rend la confiance dans la valeur affichée très faible et la valeur douteuse n'est pas retenue ;
2. pour les composés aromatiques la principale raison est le fait que les BTEX et HAP sont considérés dans les études de risques sanitaires de manière distincte (substance par substance) compte tenu de leur potentiel cancérigène non pris en compte par les deux approches ici présentées ;
3. pour les composés aromatiques à nombre de carbone équivalent supérieur à 21, compte tenu de la présence uniquement de HAP dans l'approche du TPHCWG pour lesquels les principaux effets sont cancérigènes et compte tenu du point 2. ci-dessus, nous ne retiendrons pas de VTR.

CHOIX DE VTR réalisé par BURGEAP	RfD équivalente (mg/kg/j)	Raison du choix	RfC équivalente (mg/m3)	Raison du choix	Effets
Aliphatic nC5-nC6	5	Approche TPHCWG (1.) (SF = 1000)	18.4	Approche TPHCWG (1.) (SF : 100)	neurotoxique
Aliphatic nC6-nC8					
Aliphatic nC8-nC10	0.1	Approches TPHCWG et MADEP (SF = 1000)	1	Approche TPHCWG (1.) (SF = 1000)	Hepatotoxique et neurotoxique
Aliphatic nC10-nC12					
Aliphatic nC12-nC16					
Aliphatic nC16-nC35	2	Approches TPHCWG et MADEP (SF = 100)	Dérivation pour poussières si nécessaire	Approches TPHCWG et MADEP Non volatils	Tumeurs hépatiques
Aliphatic >nC35	20	Approches TPHCWG et MADEP (SF = 100)	Dérivation pour poussières si nécessaire	Approches TPHCWG et MADEP Non volatils	Tumeurs hépatiques
Aromatic nC5-nC7	<i>Classe correspondant au benzène a prendre en tant que tel</i>				
Aromatic nC7-nC8	<i>Classe correspondant au toluène a prendre en tant que tel</i>				
Aromatic nC8-nC10	0.03	Approche MADEP (et 2.)	0.2	Approche TPHCWG (C9 aromatiques) (SF = 1000)	Diminution du poids
Aromatic nC10-nC12					
Aromatic nC12-nC16					
Aromatic nC16-nC21	0.03	Approches TPHCWG et MADEP (SF = 3000)	Dérivation pour poussières si nécessaire	Approches TPHCWG et MADEP Non volatils	nephrotoxiques
Aromatic nC21-nC35	-	Approche MADEP (3.)	-	Approches MADEP (3.)	-

SF : facteur de sécurité appliqué aux NOAEL ou autre valeurs pour établissement de la VTR sélectionnée

HYDROCARBURES AROMATIQUES

Benzène (CAS n°71-43-2)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

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

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

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

Voies d'exposition et absorption

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

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

B) valeurs guides

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

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

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

C) Profil toxicologique

Classement

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

Les phrases de risque⁵ qui le représentent sont :R45 (peut causer le cancer), R11, R48/23/24/25 (toxique : risque d'effets graves en cas d'exposition prolongée, par contact avec la peau et par ingestion).

Effets cancérogènes

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

⁵ La définition de ces phrases de risques est donnée dans le chapitre général méthodologique (chapitre 1)

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 18

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

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

Autres effets toxiques

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

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

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

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

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

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

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

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

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS : version 2, janvier 2004).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 19

Benzène (Cas n°71-43-2)				
Voie d'exposition	Type d'effets considérés	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Leucémies	homme	ERUi = 2,2 à 7,8 10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	US EPA (2000)
		homme	ERUi = 6 10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹	OMS (1997)
		homme	CR = 5.10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	RIVM (2001)
		homme	CT _{0,05} = 15 mg/m ³ , correspond à ERUi = 3 10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	Santé Canada (1991)

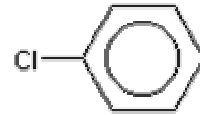
Benzène (Cas n°71-43-2)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe Critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Cellules sanguines	homme	300	RfC = 30 µg.m⁻³	US EPA (2003)
		Cellules sanguines, nerveux, immunitaire	homme	10	REL = 60 µg.m ⁻³	OEHHA (2002)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

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

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

Chlorobenzène (CAS n° 108-90-7)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le chlorobenzène est principalement utilisé comme :

- intermédiaire de synthèse organique (fabrication du phénol, de colorants et de pesticides),
- solvant dans les peintures, teintures, adhésifs et cires... pour les diisocyanates et le caoutchouc naturel,
- fluide diélectrique et fluide de transfert de chaleur.

Il se présente sous la forme d'un liquide incolore, volatil, d'odeur agréable rappelant celle des amandes et perceptible à partir d'une concentration de 0,2 ppm. Il est pratiquement insoluble dans l'eau mais miscible dans de nombreux solvants organiques, en particulier l'éthanol et l'oxyde de diéthyle.

La masse molaire du chlorobenzène est de 112,6 g/mol. Son facteur de conversion est le suivant : 1 ppm = 4,604 mg/m³. La densité du chlorobenzène est de 1,107.

Principales voies d'exposition et absorption

Le chlorobenzène est rapidement absorbé par voie pulmonaire (environ 60% de la quantité inhalée), de façon moindre par voie digestive (31% chez l'homme) et en quantité négligeable par voie cutanée.

Le chlorobenzène se concentre dans le foie, les reins, les poumons et surtout le tissu adipeux.

Le mécanisme d'action du chlorobenzène est très probablement lié, d'après les études chez le rat et la souris, à la formation d'un époxyde intermédiaire réactif responsable de liaisons irréversibles aux macromolécules des cellules hépatiques, rénales et pulmonaires.

B) Valeur guide

Concentrations dans l'environnement

Les données actuelles ne permettent pas d'établir de concentrations ubiquitaires dans l'air, les sols, les sédiments et les eaux souterraines.

Valeurs guides

L'OMS donnait pour valeur guide, en 1994, une concentration en chlorobenzène de 10 µg/L dans les eaux de boisson. Depuis 2004, l'OMS considère, dans sa directive de qualité pour l'eau de boisson, que les concentrations rencontrées sont bien inférieures à celle pouvant induire des effets. La valeur précédemment proposée n'est plus retenue.

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

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Les symboles classant le chlorobenzène dans les fiches sécurité sont Xn (nocif) et N (dangereux pour l'environnement).

Les phrases de risque qui le représente sont : R10 (inflammable), R20 (nocif par inhalation) et R51/53 (toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement).

Effets cancérogènes

La substance n'est pas classée cancérogène par l'union européenne. Elle est classée D par l'US EPA : substance non classée cancérogène pour l'homme.

Aucune étude ne fait apparaître d'effets cancérogènes pour le chlorobenzène.

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Une étude russe, sur des femmes exposées en usine, au chlorobenzène et d'autres produits chimiques, a montré une augmentation significative de troubles menstruels et hormonaux, une fréquence accrue des anomalies de développement du nouveau né et une augmentation de la mortalité périnatale mais la responsabilité du chlorobenzène n'est pas clairement identifiée.

Autres effets toxiques

Une exposition chronique au chlorobenzène induit essentiellement des troubles du système nerveux central (maux de tête, vertige, somnolence, spasmes musculaires, trouble de la sensibilité tactile...). La voie d'intoxication principale est l'inhalation. On peut également observer des lésions hépatiques, rénales et pulmonaires.

Aucune expérience n'est recensée pour évaluer la toxicité du chlorobenzène, par ingestion, sur l'homme. Des études sur les animaux, ont montré une perte de poids, des anomalies hématologiques et des modifications hépatiques et rénales.

Des contacts répétés ou prolongés du liquide avec la peau peuvent entraîner des dermatoses et des brûlures cutanées.

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 : VERSION 2-2/ MARS2004 INERIS-DRC-01-25590-ETSC-API/SD N°01df007).

chlorobenzène (108-90-7) - autres effets toxiques					
Voie d'exposition	Cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Systèmes, hépatique, rénal et reprotoxique	Rat	100	REL = 1000 µg/m³	OEHHA (2003)
	Systèmes, hépatique et rénal	Rat et lapin	1000	pTCA = 500 µg/m ³	RIVM (2001)
	Système hépatique	Rat	5000	pCa= 10 µg/m ³	Health Canada (1991)

L'OEHHA propose un REL de 1 mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation (2003). Cette valeur a été calculée à partir d'une étude expérimentale du développement sur deux générations chez le rat, exposé durant 11 semaines (6h/j, 7j/sem) à des concentrations en chlorobenzène de 0, 50, 150 et 450 ppm (Nair et al., 1987). Les effets critiques observés ont été une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocellulaire, une inflammation et une dégénérescence rénale, et une dégénérescence testiculaire. Un facteur d'incertitude de 3 est appliqué pour l'extrapolation des données animales à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 3 pour la durée subchronique de l'étude.

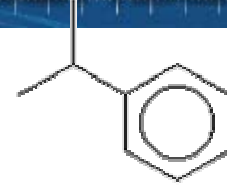
Le RIVM propose une TCA provisoire (pTCA) de 0,5 mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation (Baars et al., 2001). Cette valeur est celle recommandée par l'IPCS (1991). Elle est basée sur une étude de toxicité subchronique chez le rat et le lapin pour laquelle un LOAEL de 341 mg/m³ a été identifié pour des effets rénaux et hépatiques (congestions) (Dilley, 1977). Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est moyenne. Un facteur d'incertitude de 1 000 est appliqué.

Santé Canada propose une CA provisoire (pCA) de 0,01 mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation (1991). Cette valeur est issue d'une étude de toxicité chez le rat, exposé durant 24 semaines (7h/j, 5j/7) au chlorobenzène par inhalation (Dilley, 1977). Pour cette étude, un LOAEL de 341 mg/m³ a été établi pour les effets sur le foie (congestion). Cette valeur a été ajustée pour une exposition continue et pour une exposition chez l'enfant âgé de 5-11 ans. Un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur 5 pour l'utilisation d'un LOAEL (les effets étant cependant faibles) et un facteur 10 pour la faible durée et les limitations de l'étude (un seul sexe et seulement deux doses testées).

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets **toxiques hors cancer par inhalation**, l'OEHHA a établi une REL de 1000 µg/m³. C'est cette valeur que nous retiendrons pour la présente étude.

Les valeurs proposées par Health Canada et le RIVM sont des valeurs provisoires qui ne peuvent par conséquent être considérées comme fiables et valables.



Cumène (CAS n°98-82-8)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Les solvants aromatiques ont été très largement utilisés dans nombreux secteurs professionnels dès le début du XIXe siècle. Les préparations en contenant plus de 0,1% en poids sont interdits d'utilisation en tant que diluant ou dissolvant en France car cancérigènes.

Le cumène est un liquide incolore, possédant une odeur caractéristique des composés aromatiques et très inflammable. Il est soluble dans nombre de solvants organiques (éthanol...), mais insoluble dans l'eau.

Voies d'exposition et absorption

Ce produit est absorbé par les voies respiratoires et les voies digestives.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Les symboles classant le cumène sont Xi (irritant) et Xn (nocif). Les phrases de risque qui le représente sont : R37 (Irritant pour les voies respiratoires) ; R65 (Nocif: peut provoquer une atteinte des poumons en cas d'ingestion).

Effets cancérigènes

Le cumène est classé D par l'US-EPA.

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

Effets mutagènes

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

Effets reprotoxiques

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

Autres effets toxiques

Ce composé est toxique pour l'homme par inhalation, contact cutané et par ingestion. Il a été montré sur différents tests animaux (souris et rats) que ce produit altère l'activité enzymatique. Il occasionne de surcroît de nombreux problèmes au foie et aux reins, tant par ingestion oral ou inhalation.

On ne dispose pas d'études sur l'homme. Sur les animaux, l'exposition au cumène par voie orale ou inhalation a montré des effets sur les organes vitaux (augmentation du poids du rein). Les études sur les rats et les souris ont permis de mettre en évidence des doses NOAEL et LOEAL qui ont été dérivés par l'US-EPA pour établir des valeurs toxicologiques applicables à l'homme pour les voies orales et inhalation.

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).

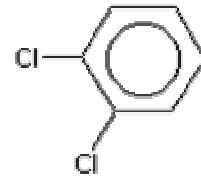
RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 24

Cumène (98-82-8)						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Systemes rénal et endocrine	rat	1000	RfC = 400 µg/m³	US-EPA (1997)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour des effets **chroniques par inhalation**, l'**US-EPA** établit une RfC de **0,4 mg/m³** à partir d'une étude de 1995 sur des rats. C'est la valeur qui sera retenue dans la présente étude. Bien que la confiance accordée à l'étude pivot soit élevée, la confiance accordée à la valeur est moyenne en raison d'un facteur de sécurité de 1000.

Dichlorobenzènes (CAS n°95-50-1)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le 1,2 dichlorobenzène (cas n°95-50-1) est utilisé comme solvant ou intermédiaire de synthèse pour la fabrication du diisocyanate de toluylène, de produits pharmaceutiques ou de pesticides. Le 1,4 dichlorobenzène (cas n° 106-46-7) est utilisé principalement comme antimite ou désodorisant à usage domestique.

Le 1,2-dichlorobenzène ou orthodichlorobenzène se présente sous la forme d'un liquide incolore, d'odeur agréable détectable à une concentration dans l'air de 2 à 4 ppm (1 ppm = 6,013 mg/m³), (INRS, 2004). Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,013 g dans 100 g d'eau) et miscible à de nombreux solvants organiques, notamment l'éthanol et l'oxyde d'éthyle.

Sa masse molaire est de 147 et sa pression de vapeur est de 0,14 KPa à 20°C.

Le 1,4 dichlorobenzène se présente sous forme d'un solide cristallin blanc, sublimable à température ambiante et d'odeur caractéristique pénétrante à une concentration de l'ordre de 15 à 30 mg/m³ ; 1 ppmV = 6 mg/m³ (INRS, 2004), la limite olfactive est donnée par l'INRS (2005) à 0.18 ppm (soit 1 mg/m³).

Voies d'exposition et absorption

Le 1,2-dichlorobenzène est absorbé par les voies respiratoires et digestives. La présence de graisse dans le tube digestif augmente la résorption intestinale du produit. L'absorption cutanée est négligeable.

Le 1,4-dichlorobenzène est absorbé et largement distribué par voies respiratoires et digestives (70% chez le rat pour l'ingestion et respectivement 30 et 60% chez la souris et le rat pour l'inhalation). Il est métabolisé principalement en dérivés sulfo- et glucurconjugés du 2,5-dichlorophénol et éliminés essentiellement par voies urinaires, mais également par voies pulmonaires et fécales.

B) Valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) et européenne (directive 98-83-CE) ne donnent pas de valeur guide pour les dichlorobenzènes dans les eaux de boisson. Par contre l'OMS (Guidelines for drinking-water quality, 2004) donne des concentrations admissibles dans les eaux de boisson de 1000 µg/l pour le 1,2 dichlorobenzène et 300 µg/l pour le 1,4 dichlorobenzène.

Ni le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ni l'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne proposent de valeur guide pour les dichlorobenzènes dans l'air.

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

C) Profil toxicologique

Étiquetage

Les symboles classant le 1,2 dichlorobenzène sont Xn (nocif) et N (dangereux pour l'environnement).

Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R22 (nocif en cas d'ingestion),
- R36/37/38 (irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau),
- R50/53 (très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'env. aquatique).

Les symboles classant le 1,4 dichlorobenzène sont Xn (nocif) et N (dangereux pour l'environnement).

Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R36 (irritant pour les yeux),
- R40 (effet cancérigène suspecté, preuves insuffisantes),

- R50/53 (très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'env. aquatique).

Effets cancérogènes

Les dichlorobenzènes ne sont pas considérés en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets cancérogènes par l'UE (absence de classement).

Le 1,2 et le 1,3 dichlorobenzène sont classés D par l'US-EPA (1990 et 1996). Le 1,4 n'est pas classé par rapport à ses effets cancérogènes.

Cinq observations isolées de leucémies chroniques chez des sujets exposés professionnellement ou pas, de façon chronique, à des solvants contenant du 1,2-dichlorobenzène ou un mélange de trois isomères du dichlorobenzène ont été signalés dans la littérature. Ces observations n'ont pas été confirmées par d'autres études et sont jugées insuffisantes pour évaluer la cancérogénicité du 1,2-dichlorobenzène chez l'homme (cat.3 du CIRC).

Effets mutagènes

Le 1,2-dichlorobenzène n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes par l'UE (absence de classement).

Effets reprotoxiques

Le 1,2-dichlorobenzène n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets reprotoxiques par l'UE (absence de classement).

Autres effets toxiques

Les effets d'une exposition chronique au dichlorobenzène sont mal connus chez l'homme.

Ce produit peut causer l'irritation de la peau, des yeux (conjonctivite) et des voies respiratoires supérieures. Ce produit peut causer une dermatite de contact irritative et des vésications suite à un contact répété.

La possibilité d'anémie hémolytique et d'atteinte hépatique (jaunisse) ont été évoquées chez l'homme. Chez l'animal exposé par inhalation ou ingestion, des dommages hépatiques et rénaux, une atteinte biochimique (augmentation du cholestérol), et une hématotoxicité sont considérés comme possibles.

Une étude chez des travailleurs exposés à des vapeurs de dichlorobenzène fait état d'une irritation des muqueuses oculaires et nasales pour des concentrations supérieures à 630 mg/m³, alors qu'à des concentrations allant de 6 à 264 mg/m³, et en moyenne de 90 mg/m³, aucun effet néfaste clinique et biologique sur la santé n'est constaté.

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).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 27

Dichlorobenzène – Effets à seuil						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
1,2-dichlorobenzène						
chronique	inhalation	rate	multiple	100	TCA = 600 µg/m³	RIVM (2001) Val. Prov.
1,4-dichlorobenzène						
chronique	inhalation	Système respiratoire	rat	30	MRL = 120 µg/m ³	ATSDR (2004) Prov.
chronique	inhalation	Foie	rat	100	RfC = 800 µg/m ³	US EPA (1994)
chronique	inhalation	Foie, rein	rat	100	TCA = 670 µg/m ³	RIVM (2000) Val. Prov.

La valeur proposée par le RIVM date de 1991. Elle a été construite à partir d'une étude de 1988 (Hollingworth and al.) aboutissant à un NOAEL de 290 mg/m³, ajusté à 60 mg/m³. Seul le RIVM propose une valeur provisoire, les autres organismes considérant que les études sont insuffisantes pour proposer une VTR.

Depuis cette étude, aucune donnée expérimentale n'a permis de construire une nouvelle valeur et l'approche retenue en 1991 reste maintenue. Cependant, en raison de la pauvreté de la base de données, cette donnée reste provisoire. C'est Néanmoins la seule valeur dont nous disposons à l'heure actuelle.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets chroniques par inhalation, la VTR du RIVM pour le 1,2 dichlorobenzène (600 µg/m³) sera retenue en première approche en l'absence d'autres VTR tout en conservant les commentaires des différents organismes spécifiant que les données sont très limitées, cette VTR est donc fortement incertaine.

Hexachlorobenzène (CAS n°118-74-1)

A) Propriétés intrinsèques

Propriétés physico-chimiques et origine

L'hexachlorobenzène est un cristal blanc (Verschuieren, 1996). Sa présence dans l'environnement est généralement liée à son ancienne utilisation comme fongicide (pratique actuellement interdite).

Bien que l'hexachlorobenzène ne soit généralement pas commercialisé comme un produit fini, il peut entrer dans la composition des déchets de la production de certains solvants chlorés tels que le trichloroéthylène, le tetrachloroéthylène et le tetrachlorure de carbone ou dans la composition de certains pesticides comme le pentachloronotrobenzène ou le pentachlorophénol.

Dans les sols, l'hexachlorobenzène est très peu mobile : une volatilisation marginale peut prendre place depuis les sols de surface vers l'air, dans les horizons plus profonds la majorité de l'hexachlorobenzène est absorbée sur les particules de matière organique.

L'hexachlorobenzène est une molécule très persistante dans l'environnement du fait de sa stabilité chimique et de sa résistance à la dégradation. Dans l'air atmosphérique, il sera majoritairement sous forme gazeuse ou adsorbée sur les particules de poussières et sa dégradation sera extrêmement lente. Sa pression de vapeur est de 0,00000133 kPa.

Voies d'exposition et absorption

L'hexachlorobenzène s'accumule particulièrement dans les tissus riches en lipides tels que les tissus adipeux ou la peau. Il peut être transmis par la mère au fœtus ou à son enfant via le placenta et via le lait maternel.

B) Valeurs guides

La concentration admissible en hexachlorobenzène dans les eaux de boisson en France (décret 21-12-2001) est de 0,01 µg/l. Ni l'Europe (directive européenne 98/83/CE) ni l'OMS (guidelines for drinking water quality, 2004) ne proposent de valeur guide.

Dans l'air et dans les sols, aucune valeur guide n'est recensée.

Dans les aliments, les directives européennes 86/362/CE, 86/363/CE et 90/642/CE, donnent des teneurs maximales en pesticides dans les végétaux, les céréales et les denrées alimentaires d'origine animale. Ces textes sont à consulter au besoin.

C) Profil toxicologique

Classement

Absence de fiche INRS et de classement par l'union européenne de l'hexachlorobenzène.

Effets cancérigènes,

L'hexachlorobenzène est classé dans le groupe 2B par l'IARC (cancérigène possible), dans le groupe B2 par l'US-EPA (cancérigène probable).

Il n'est pas classé par l'union Européenne.

Cabral et coll. (1977; voir aussi Cabral et Shubik, 1986) ont fait état d'une augmentation statistiquement importante des « tumeurs des cellules hépatiques (hépatomes) » chez des hamsters dorés de Syrie, mâles et femelles, dont l'alimentation contenait 50, 100 ou 200 p.p.m. (4, 8 ou 16 mg/kg m.c./jour) de HCB durant toute leur vie. Les cas d'« hémangioendothéliomes » du foie ont augmenté considérablement chez les deux sexes à 200 p.p.m. et chez les mâles à 100 p.p.m., de même que les cas d'adénomes alvéolaires

de la thyroïde chez les mâles à 200 p.p.m. Les auteurs ont signalé que trois des « hémangioendothéliomes » hépatiques (bénins par définition) ont provoqué des métastases.

Les données dont on dispose sur la cancérogénicité du HCB chez les humains sont limitées à une étude effectuée sur une cohorte d'ouvriers travaillant dans le domaine de la production de magnésium métallique en Norvège. L'incidence du cancer du poumon était beaucoup plus élevée chez ce groupe que dans la population en général, mais il faut noter que ces ouvriers étaient exposés à de nombreux autres agents en plus du HCB (Heldaas et coll., 1989).

Effets Mutagènes

L'hexachlorobenzène n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes par l'UE (absence de classement).

Effets sur la reproduction

Au cours d'études effectuées récemment par Santé et Bien-être Canada, des doses relativement faibles de HCB ont affecté les tissus reproducteurs chez des guenons. Chez le macaque de Bouffon, l'exposition orale à 0,1 mg de HCB/kg m.c./jour pendant 90 jours a provoqué des modifications ultrastructurelles dégénératives de l'épithélium de revêtement ovarien (Babineau et coll., 1991), des cellules folliculeuses, des follicules ovariens et de l'oeuf en développement (Singh et coll., 1990a).

On a démontré que chez un certain nombre d'espèces, le transfert du HCB par le placenta et le lait maternel peut avoir des effets nocifs à la fois sur le fœtus et sur la progéniture allaitée. Chez le chat et le rat, des doses maternelles variant de 1,4 à 4 mg/kg se sont révélées hépatotoxiques et (ou) ont affecté la survie ou la croissance de la progéniture allaitée. Dans certains cas, ces doses ou des doses plus élevées ont réduit la taille des portées et (ou) augmenté la mortalité (Grant et coll., 1977; Mendoza et coll., 1977, 1978, 1979; Hansen et coll., 1979; Kitchin et coll., 1982; Arnold et coll., 1985).

Les effets nocifs sur les nouveau-nés allaités (qui affectent le plus souvent le foie ou la survie des petits) ont été observés en général plus souvent et à des doses moins fortes que les effets découlant de l'exposition in utero au HCB (Mendoza et coll., 1977, 1978, 1979; Kitchin et coll., 1982; Arnold et coll., 1985). Bleavins et coll. (1984b) ont toutefois fait rapport des résultats d'une étude d'allaitement croisé chez le vison, au cours de laquelle la mortalité jusqu'au sevrage s'est révélée plus élevée chez les petits exposés au HCB in utero que chez ceux qui y avaient été exposés par l'allaitement.

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

Autres effets toxiques

Surtout hépatotoxiques, les effets non néoplasiques qui ont été signalés à la suite d'une exposition chronique au HCB sont observés à des doses relativement faibles.

Au cours d'une étude effectuée sur deux générations de rats Sprague-Dawley, on a constaté une augmentation du poids du coeur et du foie et des modifications histopathologiques hépatiques et rénales chez des animaux exposés à une dose maternelle de 0,27-0,35 mg de HCB/kg m.c./jour dans l'alimentation in utero, pendant tout l'allaitement, et ensuite à la même alimentation que leurs parents durant toute leur vie. Au cours de cette étude, la concentration sans effet s'est établie à 0,05-0,07 mg/kg m.c./jour (Arnold et coll., 1985; Arnold et Krewski, 1988).

On a signalé plus de 600 cas de porphyrie cutanée tardive (PCT), principalement chez des enfants, à la suite d'un empoisonnement accidentel survenu en Turquie entre 1955 et 1959, après qu'on eut transformé du grain traité au HCB en farine pour en faire du pain (Cam et Nigogosyan, 1963; Courtney, 1979; Peters et coll., 1982; EPA des É.-U., 1985; Gocmen et coll., 1989).

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.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 30

Hexachlorobenzène (Cas n°118-74-1) – effets sans seuil				
Voie d'exposition	Type d'effet critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Carcinomes hépatocellulaires	rats	ERU _i = 4,6.10⁻⁴ (µg/m ³) ⁻¹	USEPA (1996)
	Cancers des Poumons	rats	ERU _i = 1,3.10 ⁻⁴ (µg/m ³) ⁻¹	RIVM (2000)
	Carcinomes hépatocellulaires	Rats/souris	ERU _i = 5,1.10 ⁻⁴ (µg/m ³) ⁻¹	OEHHA (2002)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Par rapport à la probabilité d'apparition de carcinomes hépatocellulaires par exposition à l'hexachlorobenzène, nous retiendrons un ERU_i de 0,46 (mg/m³)⁻¹.

Les effets sur la santé pour hexachlorobenzène ont été passés en revue par l'US-EPA en 1990. Le Groupe de Travail a décidé qu'il était inadéquat de dériver la RfD en RfC pour l'inhalation.

Pentachlorophénol (CAS n° 87-86-5)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

La présence de pentachlorophénol (PCP) dans l'environnement est uniquement anthropique. Le PCP est libéré dans l'atmosphère par les bois traités. Les émissions liées à la fabrication du produit sont insignifiantes.

Le PCP pur se présente sous la forme de poudre ou de cristaux blancs, pratiquement insolubles dans l'eau (14 mg/L à 20°C), mais solubles dans de nombreux solvants, notamment le méthanol (180g/100g à 25 °C) et l'éthanol, l'acétone, l'oxyde de diéthyle et, à un degré moindre, les hydrocarbures.

Dans l'industrie, il est essentiellement employé pour la préservation du bois destinés à certains usages, comme agent de synthèse ou de transformation dans les procédés industriels. Il peut être utilisé en émulsion huileuse ou en solution dans un solvant organique

Le PCP est plus dense que l'eau (densité=1,978 à 20°C) et sa température d'ébullition est de 310 °C à la pression atmosphérique.

C'est un produit stable. Toutefois, à une température supérieure à 200°C, le produit se décompose avec émissions de vapeurs de chlorure d'hydrogène et formation d'autres chlorophénols. Du point de vue réactivité chimique, il ressemble beaucoup au phénol : son caractère acide est cependant accentué par la présence de cinq atomes de chlore dans la molécule. Il réagit notamment avec les oxydants puissants.

Voies d'exposition et absorption

Le PCP pénètre dans l'organisme par inhalation, mais aussi par les voies cutanée et digestive. Il est rapidement absorbé par la peau (10 % en solution aqueuse et 50 % dans l'huile), par voie respiratoire (88 %) et par l'appareil digestif (100 %). Les taux de PCP les plus élevés se retrouvent alors au niveau du foie, des reins et du cerveau, mais la bioaccumulation reste très faible. Après passage dans le sang, où il se combine au moins en partie aux protéines plasmatiques, la voie d'élimination principale du PCP, quelles que soient les espèces (y compris l'homme) et les voies d'exposition, est l'urine, dans laquelle on le retrouve sous forme libre ou sous forme glucuro-conjuguée (86 % chez l'homme, 60 à 83 % chez les rongeurs, 45 à 75 % chez le singe).

B) Valeurs guides

L'OMS préconise de ne pas dépasser le seuil de 9 µg/l en PCP dans les eaux de boisson (valeur guide 1998)

C) Profil toxicologique

Effets cancérigènes

L'Union Européenne a placé le PCP en Catégorie 3 en 1993 comme substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles.

Le CIRC a classé le PCP dans le groupe **2B** (1991), comme substance probablement cancérigène chez l'homme. Enfin, l'USEPA, en 1993, l'a placé dans le Groupe B2 comme substance probablement cancérigène pour l'homme. Il existe des preuves suffisantes chez l'animal et des preuves non adéquates chez l'homme.

Effets Mutagènes

Aucune étude, à ce jour, ne permet de supposer que le PCP présente des effets sur la modification du matériel génétique

Effets sur la reproduction

Le pentachlorophénol a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé.

Études chez l'homme :

Dans une usine de traitement du bois (exposition au PCP commercial associé à des conservateurs), des troubles importants sur la reproduction (infertilité non expliquée, dérèglements des cycles menstruels, ménopause précoce) ont été observés chez plusieurs femmes (22 sur 90) travaillant depuis 4 à 10 ans. L'augmentation chez ces femmes du niveau sérique de PCP (supérieur à 25 mg/L) mais également de lindane (supérieur à 100 ng/L) ne permet pas de conclure sur les effets directs et causals du PCP (Gerhard *et al.*, 1991, 1998).

Études chez l'animal :

L'administration de PCP purifié ou non à des rates en gestation, à des doses allant de 5 à 50 mg/kg sur plusieurs périodes de 6 à 15 jours, a permis de montrer l'augmentation dose dépendante de l'incidence d'oedèmes sous-cutanés, de la dilatation des uretères et de nombreuses anomalies osseuses au niveau du crâne, des vertèbres, des côtes et du sternum (Schwetz *et al.*, 1974). L'embryo-toxicité et la foeto-toxicité du PCP chez le rat ont été confirmées dans deux autres études (Exon et Koller, 1982 ; Welsh *et al.*, 1987). Chez le hamster, l'administration orale de PCP à des doses variant entre 1,25 et 20 mg/kg a conduit à l'observation de mort foetale dans plusieurs groupes (Hinkle, 1973).

Autres effets toxiques

Il existe peu de données chez l'homme sur la toxicité chronique du PCP ou, lorsqu'elles existent, il est impossible de dissocier la toxicité du PCP de celle de ses contaminants.

L'inhalation chronique de PCP (non purifié) se traduit au niveau systémique chez l'homme par une inflammation du tractus respiratoire, l'apparition de bronchite et une aplasie des globules rouges (Klemmer *et al.*, 1980 ; Roberts, 1981, 1990). Sans que les niveaux d'exposition aient pu être contrôlés, on a pu établir chez des travailleurs une corrélation entre une diminution de la fonction rénale et l'augmentation du niveau sérique de PCP de 5,1 ppm avec un retour à des valeurs normales pendant les périodes de non exposition au PCP (Begley *et al.*, 1977).

Les poussières de PCP et sels de sodium sont particulièrement irritantes pour le nez et les yeux aux concentrations supérieures à 1 mg/m³ (0,09 ppm).

Dans l'industrie du traitement du bois, de nombreux cas d'inflammation de la peau accompagnées de fortes éruptions cutanées, ainsi que des conjonctivites ont été observés (Klemmer *et al.*, 1980). Plusieurs études mentionnent également la forte tendance au développement de chloracné caractérisée par la formation d'abcès purulents sur le visage, la poitrine et au niveau des extrémités (Sehgal et Ghorpade, 1983 ; O'Malley *et al.*, 1990). Ces études concernent toutes des expositions au PCP non purifié, et le doute subsiste sur la part de toxicité qui revient au PCP ou aux micro contaminants.

En général, la contamination par voie cutanée ne peut pas être dissociée de la contamination par inhalation et les effets systémiques sont comparables à ceux décrits ci-dessus.

Par voie orale, il n'existe pas de données exploitables chez l'homme.

D) Relation Dose/réponse et valeurs toxicologiques de référence

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

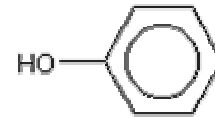
Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS : version n°2 de février 2005

Pentachlorophénol- effets cancérogènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Tractus respiratoire	souris	ERU _i = 4,6 10⁻⁶(µg/m³)⁻¹	OEHHA (2002)

L'OEHHA propose un ERU_i de $4,6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition par inhalation (2002). Cette valeur a été estimée à partir d'une étude de cancérogénèse chez la souris exposée au PCP dans la nourriture pendant 2 ans (NTP, 1989).

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets cancérogènes par inhalation, on retient la valeur établie par l'OEHHA en 2002, soit $4,6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$.

Phénol (CAS n° 108-95-2)**A) Propriétés intrinsèques de la substance**

Le phénol pur est un liquide qui se présente sous la forme d'une masse cristalline ou d'aiguilles incolores, hygroscopiques et d'odeur particulière à la fois âcre et douçâtre. Le phénol est soluble dans l'eau à raison de 8,7% à 25°C et en toute proportion à 66°C. Il est également très soluble dans de nombreux solvants organiques usuels, notamment l'éthanol et l'oxyde de diéthyle.

Il est utilisé principalement dans l'industrie des matières plastiques, l'industrie des fibres synthétiques, l'industrie pharmaceutique, le raffinage du pétrole et la fabrication de détergents.

Voies d'exposition et absorption

Le phénol est absorbé facilement par ingestion, par inhalation ou à travers la peau. La métabolisation intervient dans le foie et dans le tractus gastro-intestinal. Il est éliminé rapidement, essentiellement dans les urines, sous forme de dérivé sulfoconjugué ou glucuroconjugué.

B) Valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) donne une valeur guide pour le phénol à 0.5 µg/l dans les eaux de boisson.

C) Profil toxicologiqueEffets cancérogènes

Le phénol est classé D par l'US-EPA (non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme).

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

Effets mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

L'intoxication chronique se caractérise par des troubles digestifs, des troubles nerveux (maux de tête, vertiges, évanouissements) et des troubles cutanés. Ces symptômes sont connus sous le terme de marasme phéniqué. Dans les cas sévères, on note une atteinte hépatique et rénale pouvant aller jusqu'à la mort.

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).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 35

Phénol (108-95-2) - autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	cible	espèce	Facteur de sécurité	valeur	source
Chronique	Inhalation	-	Diverses espèces animales	1000	TCAp = 20 µg/m ³	RIVM (2001)
		Systèmes hépatique et nerveux	Rat, souris et singe	100	REL = 200 µg/m³	OEHHA (2003)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Le RIVM propose une concentration admissible de 20 µg/m³, déterminée à partir de plusieurs études expérimentales. Cette valeur est provisoire en raison de la très faible confiance accordée à la base de données.

Pour une exposition **chronique par inhalation** au phénol, l'OEHHA propose un REL de **200 µg/m³** déterminé à partir de plusieurs études expérimentales. Un facteur de sécurité de 100 a été appliqué à un NOAEL de 20 mg/m³. C'est cette valeur que nous retiendrons pour la suite de l'étude.

Trichlorobenzènes

A) Caractéristiques de la substance

Le trichlorobenzène technique correspond à un mélange d'isomères (1,2,3-trichlorobenzène et 1,2,4-trichlorobenzène) en général plus de 95 %. Il contient de faibles quantités de l'isomère 1,3,5-trichlorobenzène et des traces de tétrachlorobenzènes.

Les trichlorobenzènes dégagent une odeur aromatique agréable. Ils sont insolubles dans l'eau et sont miscibles à la plupart des solvants organiques usuels et aux graisses.

Les trichlorobenzènes sont obtenus par chloration du benzène, du monochlorobenzène ou du dichlorobenzène en présence d'un catalyseur (chlorure ferrique, stannique ou chlorure d'aluminium).

Les trichlorobenzènes sont utilisés comme intermédiaires organiques, lubrifiants, solvants, fluides diélectriques (par exemple dans les transformateurs électriques). Du 1,2,4-trichlorobenzène peut être libéré au cours de la combustion de polymères chlorés ou de la production et de l'utilisation de monochlorobenzène.

Voie d'exposition et d'absorption

La plupart des données concernant les trichlorobenzènes sont souvent réduites à celles concernant le 1,2,4-trichlorobenzène qui est l'isomère le plus largement utilisé. Très peu de données sont disponibles chez l'homme. La principale voie d'absorption du 1,2,4-trichlorobenzène est la voie orale car les niveaux d'absorption par inhalation n'ont pas fait l'objet de mesures spécifiques. Cependant, les études réalisées lors d'expositions chroniques ou subchroniques montrent une bonne absorption par cette voie. L'excrétion est principalement urinaire. Le métabolisme du 1,2,4-trichlorobenzène varie d'une espèce animale à l'autre.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

Le 1,2,3-trichlorobenzène et le 1,3,5-trichlorobenzène n'ont pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne. Le 1,2,4-trichlorobenzène a été examiné par l'Union Européenne mais pas classé (JOCE, 2001).

Effets mutagènes

Le 1,2,3-trichlorobenzène et le 1,3,5-trichlorobenzène n'ont pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne. Le 1,2,4-trichlorobenzène a été examiné par l'Union Européenne mais pas classé (JOCE, 2001).

Effets reprotoxiques

Le 1,2,3-trichlorobenzène et le 1,3,5-trichlorobenzène n'ont pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne. Le 1,2,4-trichlorobenzène a été examiné par l'Union Européenne mais pas classé (JOCE, 2001).

Plusieurs études ont cherché à identifier un effet du 1,2,4-trichlorobenzène sur la reproduction. Seule une diminution du poids des organes de reproduction a été observée, aussi bien chez les mâles que chez les femelles, pour des gammes de doses comprises entre 1 ppm et 1 800 ppm chez le rat (Cote et al., 1988 ; Bio-dynamics, 1989 ; Moore, 1994b) et entre 150 et 7 700 ppm chez la souris (Hiles, 1989 ; Moore, 1994a). Cependant, dans l'étude de Moore, 1994, une dégénérescence unilatérale ou bilatérale des testicules, ainsi qu'une diminution des sécrétions des vésicules séminales, sont rapportées pour des expositions à 700 et 3 200 ppm de 1,2,4-trichlorobenzène déposés dans la nourriture pendant 104 semaines.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 37

Autres effets toxiques

Les données épidémiologiques sont trop limitées pour pouvoir conclure à une action myélotoxique de ces composés (Lauwerys, 1999).

Différentes études réalisées chez le rat ou la souris ont mis en évidence l'effet du 1,2,4-trichlorobenzène sur le foie et les reins lors de l'administration par voie orale. Il s'agit d'altérations biochimiques, fonctionnelles et histopathologiques. Quelques études se sont également intéressées à la thyroïde (altérations histopathologiques) ou aux glandes surrénales (augmentation pondérale).

Une autre étude a été réalisée par inhalation de 1,2,4-trichlorobenzène aux concentrations de 30 et 100 ppm chez le rat, le lapin et le chien (Kociba et al., 1981). Elle montre une augmentation statistiquement significative du poids du foie chez le chien à 100 ppm, une diminution significative du poids du foie par rapport au poids corporel pour les deux concentrations étudiées chez le lapin. Une augmentation significative du poids du foie et de celui des reins est observée pour la plus forte concentration chez le rat. Ceci est associé à une augmentation de l'excrétion urinaire des porphyrines pour les concentrations de 30 et 100 ppm. De cette étude un LOAEL de 30 ppm (226 mg/m³) de 1,2,4 trichlorobenzène est établi pour le rat.

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).

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

Trichlorobenzènes						
Voie d'exposition	Effet	Cible	Espèce	Facteurs de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Chronique	Systèmes rénal et nasal	rat	5000	CA = 7 µg/m ³	Santé Canada (1992)
			rat	500	pTCA = 50 µg/m ³	RIVM (2001)

Santé Canada propose une CA de $7 \cdot 10^{-3}$ mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation au 1,2,4-trichlorobenzène (1992). Cette valeur est issue d'une étude de toxicité chez le rat, exposé durant 24 semaines (7 h/j, 5 j/7) au 1,2,4-trichlorobenzène par inhalation (Kociba et al., 1981). Pour cette étude, un NOAEL de 223 mg/m³ a été établi. Cette valeur a été ajustée pour une exposition continue et pour une exposition chez l'enfant âgé de 5-11 ans.

Un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine, un facteur 10 pour la faible durée de l'étude et un facteur 5 pour le manque de données sur la toxicité chronique et la cancérogénèse.

Le RIVM propose, pour chaque isomère du trichlorobenzène, une TCA provisoire (pTCA) de $5 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation (Baars et al., 2001). Cette valeur est celle recommandée par l'OMS IPCS pour le 1,2,4-TCB (1991). Elle est basée sur une étude de toxicité subchronique chez le rat, exposé par inhalation au 1,2,4-trichlorobenzène durant 3 mois et pour laquelle un NOAEL de 22,3 mg/m³ a été établi pour des effets urinaires (Watanabe et al., 1977). L'OMS IPCS (1991) a également défini une valeur de 0,2 mg/m³ pour le 1,3,5-trichlorobenzène, à partir de l'étude de Sasmore et co-auteurs 1983, qui a défini un NOAEL de 100 mg/m³ pour les effets sur les voies nasales chez le rat.

Dans les deux cas, un facteur d'incertitude de 500 a été appliqué. Le RIVM a choisi d'appliquer la valeur la plus basse de l'OMS IPCS (celle de l'isomère 1,2,4) à tous les isomères du trichlorobenzène.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La valeur retenue pour les trichlorobenzènes est celle que le RIVM propose, soit la TCA provisoire (pTCA) de $5 \cdot 10^{-2} \text{ mg/m}^3$ pour une exposition chronique par inhalation (Baars et al., 2001). Cette valeur est celle recommandée par l'OMS IPCS pour le 1,2,4-TCB (1991) même si selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est basse.

Triméthylbenzènes (CAS n°25551-13-7)

A) Caractéristiques de la substance

Le triméthylbenzène est un liquide transparent, incolore à odeur aromatique détectable à une concentration de l'ordre de 2 ppm environ ($1\text{mg}/\text{m}^3 = 0,2\text{ ppm}$). Le triméthylbenzène existe sous la forme de 3 isomères :

- 1,2,4 triméthylbenzène : pseudocumène (CAS n°95-63-6)
- 1,2,3 triméthylbenzène : hémimellitène
- 1,3,5-triméthylbenzène : mésitylène (CAS n°108-67-8)

Le triméthylbenzène sous le n°25551-13-7 est considérés comme un mélange d'isomères.

Les triméthylbenzènes interviennent comme intermédiaires de synthèse, comme constituant de solvants pétroliers utilisés pour la formulation de diluants, peinture, vernis, encre et pesticides.

Voie d'exposition et d'absorption

Ils sont absorbés de façon importante par voie respiratoire (68 % de la quantité inhalée sont absorbés) et aussi par voie cutanée.

La substance est rapidement absorbée par voie digestive et par inhalation. Une faible proportion est éliminée inchangée par les poumons, le reste est métabolisé et excrété par voie urinaire.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Les symboles classant le mésitylène sont Xi (irritant). Les phrases de risque qui le représente sont : R37 (Irritant pour les voies respiratoires).

Effets cancérogènes

Les triméthylbenzènes ne sont pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets cancérogènes par l'UE (absence de classement).

Effets mutagènes

Les triméthylbenzènes ne sont pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes par l'UE (absence de classement).

Effets reprotoxiques

Les triméthylbenzènes ne sont pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets reprotoxiques par l'UE (absence de classement).

Autres effets toxiques

L'intoxication chronique au triméthylbenzène est susceptible d'entraîner des atteintes du système nerveux central, des effets irritatifs sur les muqueuses nasales, oculaires et broncho-pulmonaires, ainsi que, au même titre que la plupart des solvants industriels, une irritation cutanée primaire avec érythème, sécheresse et irritation de la peau.

Lors d'une exposition à un mélange de triméthylbenzène, les symptômes observés consistent en des troubles respiratoires à type de bronchite asthmatique, des troubles neurologiques avec atteinte du système nerveux central (céphalées, anxiété, asthénie, somnolence, trouble de la mémoire et du comportement), des troubles hématologiques (anémie, thrombopénie et troubles de la coagulation).

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).

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

Triméthylbenzènes						
Substance	Effet	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Valeur	Source
Triméthylbenzènes	Non Cancérogène	Inhalation	Système nerveux central	homme	RfC = 6 µg/m ³	RAIS (2004)
					RfC = 200 µg/m ³	TPHCWG

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Les seules valeurs dont on dispose concernant le triméthylbenzène proviennent de la base de données RAIS (Risk Assessment Information System). La valeur de RfC de 6 µg/m³ est construite à partir d'une étude épidémiologique de 1958, en appliquant un facteur d'incertitude de 3000 à la LOAEL. La confiance accordée à cette valeur est relativement faible. C'est cependant la seule valeur dont nous disposons actuellement.

La confiance accordée à cette valeur est relativement faible (étude pivot de 1958 et manque de transparence dans la construction de la valeur).

Un autre choix possible est de dériver la VME pour arriver à une VTRvlep de 204 µg/m³.

En dernier ressort, il est possible d'utiliser la méthode TPHCWG en prenant comme valeur de référence celle des hydrocarbures aromatiques C10-C12 soit 200 µg/m³. C'est la valeur que nous prendrons en compte dans la présente étude.

OHV – COMPOSES ORGANO-HALOGENES VOLATILS

Bromure de propyle (CAS n° 106-94-5)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le bromure de propyle ou 1-bromopropane est un solvant utilisé comme agent dégraissant (dégraissage en phase vapeur et nettoyage à froid des métaux) et comme intermédiaire de synthèse pour la fabrication de produits pharmaceutiques, d'insecticides, d'ammoniums quaternaires, de parfums. Il est notamment proposé par les industriels comme produit de substitution des solvants chlorés et des HCFC.

Le bromure de propyle est un liquide incolore, légèrement soluble dans l'eau (0,25 g/100mL à 100°C) et dans certains solvants : l'éthanol, l'oxyde de diéthyle, l'acétone et le trichlorométhane. Sa masse molaire est de 123 g/mol, son facteur de conversion est de 1 ppm = 5,031 mg/m³ et sa pression de vapeur saturante est de 14,9 kPa à 20°C.

Voies d'absorption et d'exposition

Le bromure de propyle est absorbé, chez l'animal, par les voies respiratoire, digestive et cutanée. Une partie de la dose absorbée est éliminée, sous forme inchangée, dans l'air expiré ; le reste est métabolisé par oxydation (formation d'acide propionique qui peut réagir avec le glutathion) au niveau du foie et excrété, sous forme conjuguée, dans l'urine.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Classement

De nouvelles données toxicologiques ont amené le Royaume-Uni à faire une nouvelle proposition de classification. Discutée et acceptée par la majorité des experts du groupe de travail européen, cette proposition a été votée le 14 avril 2004 et publiée dans la directive 2004/73/CE, 29e Adaptation de la directive 67/548/CE relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. La France a transposé ce texte en droit national dans l'arrêté du 4 Août 2005.

Les symboles classant le bromure de propyle sont F (facilement inflammable) et T (Toxique).

Les phrases de risque qui le caractérisent sont : R11 (facilement inflammable), R36/37/38 (irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau), R48/20 (risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation), R60 (peut altérer la fertilité), R63 (risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) et R67 (l'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges).

Effets cancérogènes

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

Effets mutagènes

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

Il y a peu de données sur le caractère mutagène du bromure de propyle. Les résultats in vitro sont contradictoires. Les résultats in vivo sont négatifs.

Effets reprotoxiques

Le bromure de propyle est considéré par l'union européenne comme toxique de **catégorie 2** pour les effets sur la fertilité (R60) et comme toxique de **catégorie 3** (R63) pour les effets sur la grossesse.

Le bromure de propyle est toxique pour la reproduction du mâle (inhibition de la spermatogenèse) et de la femelle (modification du cycle oestral). Il induit des variations squelettiques chez le fœtus à des concentrations toxiques pour les mères.

Autres effets toxiques

Chez le rat, le bromure de propyle, en exposition répétée est toxique pour le système nerveux central et périphérique, les muscles et le foie.

Chez l'homme, il existe peu de données. En se basant sur les résultats expérimentaux, on peut penser que le bromure de propyle peut provoquer une atteinte du système nerveux, une action irritante et éventuellement une atteinte hépatique.

Dans une entreprise utilisant du bromure de propyle en remplacement au dichlorométhane, trois cas de troubles neurologiques sévères ont été recensés. Ces troubles étaient associés à une faiblesse musculaire, des céphalés, diarrhées, un état ébrié et un trouble de l'élocution ce qui suggère une atteinte non seulement des nerfs périphériques mais aussi de la moelle et du cervelet.

Dans une autre entreprise, l'emploi sans mesure de bromure de propyle a provoqué céphalées, nausées et sensation de malaise. Les signes ont disparu après l'amélioration des conditions d'utilisation.

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

Il n'existe actuellement pour cette substance aucune valeur toxicologique de référence dans les bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada), aussi bien directement que par dérivation de voie à voie.

De même, il n'existe aucune valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel dans les bases de données disponibles (INRS, RSST, ACGIH, MAK).

Chlorure de vinyle (CAS n°75-01-4)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

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

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

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

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

Voies d'exposition et absorption

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

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

B) Valeurs guides

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

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

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

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

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

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

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

En milieu industriel, l'exposition à des concentrations de l'ordre de 2 600 mg/m³ (1000 ppm) qui n'étaient pas rares avant 1974 pendant des périodes d'un mois à plusieurs années était à l'origine d'un syndrome pathologique particulier observé chez des ouvriers travaillant sur le chlorure de vinyle et appelé « maladie du chlorure de vinyle ». Les symptômes évoqués consistaient en douleurs articulaires et céphalées, étourdissements, troubles visuels, fatigue, perte d'appétit, nausées, insomnies, essoufflements, douleurs abdominales, douleurs et picotements dans les membres, sensation de froid aux extrémités, diminution de la libido et perte de poids (Thiess et al., 1974).

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

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

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

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

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

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en Europe. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS : version 2, juin 2001).

Chlorure de Vinyle (Cas n°75-01-4)				
Voie d'exposition	Type d'effet critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Tous types de tumeurs	homme	ERU _i = 1,0 10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹	OMS (2000)
Inhalation	Tumeurs hépatocellulaires	rat	ERU _i vie entière = 8,8.10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	US EPA (2000)

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

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

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

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

Dichlorométhane (CAS n° 75-09-2)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le dichlorométhane (ou chlorure de méthylène) est un liquide incolore très volatil d'odeur étherée généralement perceptible entre 200 et 300 ppm. Il est peu soluble dans l'eau mais miscible avec la plupart des solvants organiques. En outre, le dichlorométhane dissout un grand nombre de substance telles que les graisses, huiles, résines, etc.

Convenablement stabilisé comme on le trouve dans le commerce par addition de petites quantités de différents produits (0,0005 à 0,2 % de composés phénoliques, méthanol, éthanol, amylène, cyclohexane, amines...), le dichlorométhane que très lentement à froid. La présence d'eau et la lumière accélèrent le processus de dégradation.

Jusqu'à récemment, le chlorure de méthylène était le solvant le plus utilisé comme décapant à peinture et vernis. Cette utilisation tend à être remplacée par des procédés à chaud sans solvant ou d'autres procédés chimiques à cause de ses effets nocifs sur la santé et l'environnement.

Il a été utilisé comme solvant d'extraction pour la production de café décaféiné mais à cause des traces possibles de solvant dans le café, ce procédé n'est plus utilisé.

Le dichlorométhane peut réagir vivement avec les métaux alcalins ou alcalino-terreux et avec les produits fortement alcalins comme la soude ou la potasse.

Voies d'absorption et d'exposition

Il est absorbé rapidement par les poumons. De 70 à 75 % de la concentration inhalée est absorbée. La concentration sanguine était d'environ 0,2 mg/l (pour la concentration de 50 ppm) et 0,6 mg/L (pour les concentrations de 100 à 200 ppm) après une heure d'exposition. Après 7,5 heures d'exposition, la concentration sanguine était d'environ 0,4 mg/l (pour 50 ppm) et 1,8 mg/l (pour 200 ppm).

L'absorption par voie digestive a été mise en évidence lors de cas de narcose provenant d'ingestions accidentelles et un cas d'augmentation de la carboxyhémoglobémie observé chez une femme ayant ingéré un décapant, contenant 75-80 % de chlorure de méthylène. Elle est également mise en évidence par les études de toxicité aiguë chez l'animal.

B) Valeurs guides

La valeur guide pour les eaux de boisson établie par l'OMS (Water quality guidelines, 2004) est de 20 µg/l.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le dichlorométhane. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) propose une valeur guide pour cette substance de 3000 µg/m³ pour une exposition moyenne journalière (24 h), et 450 µg/m³ en moyenne hebdomadaire.

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

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant le dichlorométhane sont Xn (nocif). Les phrases de risque qui le caractérisent sont : R40 (possibilité d'effets irréversibles).

Effets cancérogènes

Le dichlorométhane est classifié comme cancérogène probable (2B) par le CIRC, et B2 par l'US-EPA du fait de preuves suffisantes chez l'animal concernant les effets sur la reproduction sur les rats, l'augmentation des tumeurs, et les effets hépatiques (leucémies) sur les femelles. Cependant, ces preuves sont considérées comme insuffisantes sur l'homme.

Le dichlorométhane est actuellement classé cancérigène catégorie 3 (R 40) par l'Union Européenne. Le Bureau européen des produits chimiques a entrepris un examen des substances classées cancérigènes catégorie 3 et conclut que les nouvelles données, principalement épidémiologiques, relatives au dichlorométhane, ne semblent pas susceptibles de remettre en question la classification adoptée en 1993. D'autre part une directive européenne relative aux limitations d'emploi est en préparation pour cette substance en raison de cas d'intoxications accidentelles qui ont été rapportés chez des travailleurs.

Au cours d'une expérimentation sur deux années, l'inhalation de 500, 1000, et 3500 ppm de dichlorométhane, 6 heures par jours, 5 jours par semaines, a provoqué chez le rat une augmentation du nombre de tumeurs bénignes des glandes mammaires.

Dans une autre étude effectuée sur des souris recevant 800 mg/kg de dichlorométhane, 3 fois par semaine, il n'a pas été constaté, après 24 semaines, de différence dans la survenue de tumeurs pulmonaires entre les groupes traités et les groupes témoins.

Effets mutagènes

Le dichlorométhane s'est révélé mutagène lors du test d'Ames avec et sans activation métabolique et lors du test sur drosophile. Les autres expérimentations effectuées in vitro et in vivo sont restées négatives.

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

Effets reprotoxiques

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

Autres effets toxiques

L'inhalation des vapeurs peut causer une dépression du système nerveux central se manifestant par des maux de tête, des nausées, des étourdissements, de la fatigue, de la somnolence et une diminution de la performance lors de certains tests neurocomportementaux. Il a été observé dans plusieurs études que le taux de carboxyhémoglobine s'élève suite à une exposition chronique au chlorure de méthylène

Deux cas de neurotoxicité ont été rapportés. Un travailleur a présenté une la perte de la mémoire, des troubles de la parole et de la démarche et des maux de tête, mais les conditions d'exposition étaient mal connues. Dans le second cas, le travailleur a eu de la confusion et des maux de tête mais l'exposition était mixte.

Des dermatoses peuvent survenir par contact répété avec la peau.

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

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

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

Dichlorométhane – effets cancérigènes -				
Voie d'exposition	Type d'effets considérés	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Sarcome et adénome pulmonaire	souris	$ERU_i = 4,7 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	US-EPA (1995)
		souris	$ERU_i = 1 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)
		souris	$ERU_i = 2,3 \cdot 10^{-8} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	Santé Canada (1993)

Dichlorométhane – autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	Organe Critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	SNC, Formation de carboxyhémoglobine	homme	10	TCA = 3000 µg/m ³	RIVM (2001)
		Système hépatique	rat	30	MRL = 1100 µg/m ³	ATSDR (2000)
		SNC, Formation de carboxyhémoglobine	homme	1000	REL = 400 µg/m³	OEHHA (2003)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets cancérogènes par inhalation, dans une approche prudente et conservatoire pour la santé humaine, nous retiendrons la valeur de l'OEHHA, soit 1.10^{-6} (µg/m³)⁻¹.

L'OEHHA propose une valeur de référence de **400 µg/m³** pour les effets chronique par inhalation du dichlorométhane. Cette valeur est basée sur une étude réalisée en milieu du travail, et porte sur l'augmentation du taux de carboxyhémoglobine⁶. Cette valeur est 10 fois plus précautionneuse que celle préconisée par le RIVM en raison d'un facteur de sécurité supplémentaire.

⁶ Hémoglobine combinée de façon réversible à l'oxyde de carbone, qui prend une teinte rouge vif, observée au cours de l'intoxication oxycarbonée. L'intoxication est mortelle lorsque la carboxyhémoglobine forme les 2/3 de l'hémoglobine, soit pour une teneur de l'air en oxyde de carbone de 0.2 pour cent.

Hydrofluorocarbures

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Les fréons, groupe d'hydrocarbures halogénés, sont également connus sous le nom de chlorofluorocarbones (CFC), autrement dit d'hydrocarbures dont les molécules comportent un ou plusieurs atomes d'hydrogène remplacés par des halogènes (chlore et/ou fluor). Ils étaient autrefois utilisés comme réfrigérants et agents d'expansion dans la mousse isolante. Etant donné qu'ils contribuent à la destruction de la couche d'ozone et à l'effet de serre, ils sont désormais interdits dans de nombreux pays.

Les hydrofluorocarbures, fluides uniquement fluorés, sont des fréons de 3ème génération développés ces dernières années. Ils ont l'avantage de ne pas détruire la couche d'ozone, mais contribuent à l'effet de serre. Ces fluides sont les suivants : R-134a, R-32, R-125, R-143a, R-152a, R-407c et R-410a.

Le difluoroéthane (R 152A) est utilisé comme agent propulseur des aérosols et comme composant d'agents de soufflage pour les mousses de polystyrène extrudées (XPS).

Le tétrafluoroéthane (R134A) entre dans la composition de mélanges de fluides réfrigérants. C'est aussi un propulseur pour les aérosols et un agent de soufflage pour les mousses de polystyrène extrudé. Il remplace le fréon R12 (dichlorodifluorométhane) et dans quelques années le HCFC R22 (chlorodifluorométhane).

Voies d'absorption et d'exposition

Ce produit est absorbé par les voies respiratoires.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérigènes

Les hydrofluorocarbures ne sont pas considérés en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets cancérigènes par l'UE (absence de classement).

Effets mutagènes

Les hydrofluorocarbures ne sont pas considérés en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes par l'UE (absence de classement).

Effets reprotoxiques

Les hydrofluorocarbures ne sont pas considérés en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets reprotoxiques par l'UE (absence de classement).

Autres effets toxiques

En expérimentation animale, l'exposition à des vapeurs d'hydrofluorocarbures suggère l'apparition d'hypertrophie du foie et des reins ainsi que des dommages pulmonaires.

Par ailleurs, une étude réalisée sur des rats a montré qu'il n'y avait aucun effet connexe lié à l'exposition sur la mortalité, les signes cliniques, la consommation de nourriture, le poids corporel, le comportement, ou les caractéristiques oculaires.

Chez les mâles, de légères diminutions d'hémoglobine, d'hématocrite ont été notées, après 14 semaines d'exposition (mais pas après 27, 53, ou 104 semaines). Le glucose légèrement élevé dans le plasma a été noté chez les mâles, à la semaine 14, et chez les femelles, à la semaine 27 (mais pas semaines 52 ou 104). Il n'y avait aucun effet sur le cholestérol ou les triglycérides.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 50

Les seuls effets, après 104 semaines d'exposition ont été trouvés dans les testicules. Une augmentation statistiquement significative de poids absolu et relatif de testicules a été trouvée. En outre, il y avait une augmentation significative de l'incidence du hyperplasia de cellules de Leydig. Les effets testiculaires ont été considérés défavorables.

D) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence

Les tableaux ci-après présentent les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer.

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

1,1-Difluoroéthane (75-37-6) – autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	Organe Critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Pas d'effet critique observé	rat	300	RfC = 40 000 µg/m ³	US EPA (1994)
1,1,1,2-Tétrafluoroéthane (811-97-2) – autres effets toxiques -						
Chronique	Inhalation	Effets sur la fertilité	rat	100	RfC = 80 000 µg/m ³	US EPA (1995)

Pour le tétrafluoroéthane, Les effets testiculaires ont été considérés défavorables. Cette étude établit un LOAEL de 50.000 ppm [LOAEL(HEC) = 37.250 mg/m³] et un NOAEL de 10.000 ppm [NOAEL(HEC) = 7450 mg/m³].

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les deux substances considérées, nous ne disposons que des RfC issues de la base de données IRIS de l'US EPA. Par conséquent, nous retiendrons ces valeurs pour une exposition chronique par inhalation à savoir :

- 80000 µg/m³ pour le tétrafluoroéthane.
- 40000 µg/m³ pour le difluoroéthane.

Tétrachlorure de carbone (CAS n°56-23-5)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le tétrachlorure de carbone ou tétrachlorométhane est un liquide incolore plus dense que l'eau (densité=1.583 à 20°C), d'odeur éthérée, perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 96 ppm, soit de l'ordre de 613 mg/m³ (INRS, 1997), avec 1 ppmV = 6.39 mg/m³.

La principale utilisation du tétrachlorure de carbone est l'industrie, il intervient dans la fabrication des chlorofluorométhanes (CFCs) et dans les réactions de polymérisation. Compte tenu des décisions internationales concernant la protection de la couche d'ozone, la production et l'importation de tétrachlorométhane ne sont plus autorisées dans l'Union Européenne depuis janvier 1995.

Le tétrachlorure de carbone dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique.

Parmi les composés des hydrocarbures, le tétrachlorométhane est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus précisément parmi les COHV (composés organiques halogénés volatils). Il présente une solubilité de 786 mg/l à 25°C, une pression de vapeur de 7450 Pa (10°C) à 15 200 Pa (25°C) et constante de Henry de 2.97 kPa.m³/mol (25°C). Le tétrachlorométhane est biodégradable en milieu anaérobie.

Voies d'exposition et absorption

Chez l'homme, l'absorption pulmonaire est de l'ordre de 40 %, par voie orale et voie cutanée les taux d'absorption ne sont pas connus (ni chez les animaux).

Métabolisation

Il est métabolisé dans le foie et les reins en trichlorométhane, hexachloroéthane, trichlorométhylperoxyde et trichlorométhylcarbène. Les métabolites terminaux sont le dichlorure de carbonyle, le CO, le CO₂ (4,5 %). Une partie (50-70 %) est éliminée par l'air exhalé sous forme inchangée, le reste étant éliminé rapidement dans les urines et les fèces.

Les organes cibles principaux pour des expositions par voie orale et cutanée sont le foie et le système nerveux central (vomissements, nausées).

B) valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) et la directive de la CE (03/11/98) ne donnent pas de valeur guide dans les eaux de boisson. L'OMS (water quality guidelines, 2004) donne une valeur guide à 4 µg/l.

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

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant le tétrachlorométhane sont T (toxique) et N (dangereux pour l'environnement).

Les phrases de risque qui le représentent sont : R23/24/25 (toxique par contact avec la peau, inhalation et ingestion), R40 (effets cancérogènes suspectés, preuves insuffisantes), R51/53 (peut causer des effets irréversibles sur l'environnement aquatique) et R59 (dangereux pour la couche d'ozone).

Effets cancérogènes

Le CIRC-IARC place le tétrachlorométhane dans le **groupe 2B** : cancérogène possible pour l'homme, l'US-EPA le place dans la **classe B2** : probablement cancérogène pour l'homme. L'UE place cette substance en **catégorie 3** (substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles). Il y a donc à l'heure actuelle une discordance entre les classements par l'US-EPA et le CIRC d'une part et l'Union Européenne d'autre part.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 52

Le risque de survenue de cancer suite à l'exposition au tétrachlorure de carbone a été évalué au cours de 5 études épidémiologiques qui ont été menées en milieu professionnel (Ott et al., 1985, Blair et al., 1990, Blair et al., 1998, Checkoway et al., 1984, Wilcosky et al., 1984, Bond et al., 1986). Les résultats de ces 3 études montrent qu'une association entre l'exposition au tétrachlorure de carbone et la survenue de lymphomes non Hodgkinien semble possible. Cependant, aucune de ces études ne distingue vraiment les expositions au tétrachlorure de carbone de celles des autres solvants présents. De plus les associations mises en évidence ne sont pas statistiquement significatives. Enfin, dans l'une de ces études la présence de lymphomes non Hodgkinien n'est observée que chez les femmes (Stewart et al., 1991).

Dans l'une des études cas témoins portant sur l'incidence des cancers pulmonaires chez les salariés de la chimie aucune association n'a pu être établie avec l'exposition au tétrachlorure de carbone (Bond et al., 1986).

Effets Mutagènes

La substance a été examinée par l'union européenne mais n'a pas été classée génotoxique (JOCE, 2004).

Autres effets toxiques

Une étude de mortalité réalisée dans une industrie de fabrication de métaux a mis en évidence une légère augmentation de la mortalité par cirrhose hépatique chez des salariés potentiellement exposés au tétrachlorure de carbone (Teta et Ott, 1988). Cependant dans cette étude les niveaux d'exposition au tétrachlorure de carbone et aux autres solvants ne sont pas connus ni les habitudes en terme de consommation d'alcool.

Une autre étude épidémiologique a été menée chez des salariés de 3 usines. Les niveaux d'exposition étaient estimés inférieurs ou égaux à 1 ppm (6,4 mg/m³), compris entre 1 et 4 ppm (6,4 et 25,6 mg/m³) et supérieurs à 4 ppm (25,6 mg/m³) (Tomenson et al., 1995). L'analyse de différents paramètres biochimiques et hématologiques n'a pas révélé de différences entre le groupe témoin et le groupe exposé à la plus faible dose. En revanche, une augmentation significative de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de la gammaglutamyl transférase est rapportée pour l'ensemble des groupes exposés au tétrachlorure de carbone.

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

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

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en Europe. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS : version 3, juin 2005).

Tétrachlorure de carbone (56-23-5)						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Syst. hépatique	rat	30	MRL = 190 µg/m³	ATSDR (2005)
		Syst. nerveux, hépatique et effets sur le développement	cobaye	300	REL = 40 µg/m ³	OEHHA (2003)
		Syst. hépatique	rat	100	TCA = 60 µg/m ³	RIVM (2001)

L'ATSDR a établi un MRL de 0,03 ppm (0,2 mg/m³) pour une exposition chronique par inhalation (2003). Cette valeur est établie à partir d'un NOAEL de 5 ppm (0,9 ppm ajusté pour une exposition subchronique) et d'un LOAEL de 25 ppm basé sur des effets hépatiques chez le rat (Adams Japan Bioassay Research Center 1998; Nagano et al. 1998). Un facteur d'incertitude de 30 est utilisé : 3 pour l'extrapolation inter-espèce et 10 pour la variabilité humaine.

Le RIVM établit une valeur de $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour une exposition chronique par inhalation. Cette valeur est établie à partir d'une étude de Vermeire de 1991, sur des rats.

Tétrachlorure de carbone (56-23-5)				
Voie d'exposition	Effet	Espèce	Valeur	Source
Inhalation	Cancer hépatique	Rat, souris, hamster	$\text{ERU}_i = 1,5 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	US EPA (1991)
		souris	$\text{ERU}_i = 4,2 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)

L'US EPA établit une valeur de $1,5 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour les effets par inhalation du tétrachlorure de carbone. Cette valeur est déterminée par extrapolation à partir d'études réalisées sur plusieurs espèces animales. C'est la valeur que nous retiendrons dans cette étude en raison de la confiance accordée à la base de données.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets cancérogènes par inhalation du tétrachlorométhane, nous retiendrons l' ERU_i également défini par l'US-EPA en 1991 de $1,5 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour les effets sur le système hépatique. Cette valeur 3 fois moins protectrice que celle proposée par l'OEHHA est retenue compte tenu de la transparence des dérivations effectuées et afin de conserver une cohérence entre la voie orale et inhalation (mêmes études retenues).

La VTR retenue pour les risques chroniques non cancérogènes par inhalation du tétrachlorométhane est la MRL de l'ATSDR de $190 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (2005) établie à partir d'une étude sur le rat. Cette valeur a été préférée à celles du RIVM et de l'OEHHA car elle porte sur une durée d'exposition plus longue et est plus récente. N'étant pas la VTR la plus sécuritaire, une discussion devra être engagée dans la partie de l'étude associée aux incertitudes de l'évaluation.

1,1,1 Trichloroéthane (CAS n°71-55-6)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le 1,1,1 TCA (CAS n°71-55-6) est un liquide incolore plus dense que l'eau ($d=1,33$ à 20°C), volatil d'odeur éthérée perceptible à partir d'environ 100 ppmV (INRS, 2005) soit 550 mg/m^3 (avec $1\text{ ppmV} = 5,5\text{ mg/m}^3$).

Parmi les composés des hydrocarbures, le trichloroéthane 1,1,1 est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus particulièrement parmi les COHV (composés organiques halogénés volatils). Il présente une solubilité de 1000 mg/l (25°C), une pression de vapeur de 8040 Pa (10°C), elle est le double à 25°C , et une constante de Henry de $2,2\text{ kPa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ à 25°C .

Voies d'exposition et absorption

Pénétrant dans l'organisme essentiellement par inhalation de vapeurs, 25 à 40 % de la quantité inhalée est absorbée.

On ne dispose pas de taux d'absorption par voie orale ou cutanée.

Métabolisation

Le 1,1,1 TCA apparaît comme rapidement absorbé par les poumons chez l'homme. Après inhalation, les concentrations dans le sang sont corrélées à celles dans les poumons. Il est métabolisé chez une faible proportion des animaux et chez probablement moins de 6 % des humains⁷. Les métabolites sont : le trichloroéthanol, des acides trichloroacétanoïdes et du trichloroéthane glucuroconjugué.

Les métabolites sont excrétés principalement par l'urine et dans une moindre mesure par les poumons (après ingestion, le 1,1,1 TCA est mis en évidence dans l'air expiré).

B) Valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) et la directive de la CE (03/11/98) ne donnent pas de valeur guide pour le 1,1,1 TCA. L'OMS (2004) ne recommande pas non plus de valeur guide pour les eaux de boisson, en considérant que les concentrations qui peuvent être rencontrées dans les eaux ne présentent pas d'effet toxique.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le 1,1,1 TCA. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne propose pas non plus de valeur guide pour cette substance.

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

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant le 1,1,1 TCA sont Xn (nocif) et N (dangereux pour l'environnement). Les phrases de risque qui le caractérisent sont : R20 (dangereux par inhalation), R59 (dangereux pour la couche d'ozone).

Effets cancérogènes

Les études réalisées sur des rats et souris par voie orale (3 sont listées par RAIS) n'ont pas permis de se prononcer sur le caractère cancérogène du 1,1,1 TCA. Par voie inhalation, deux études portant sur rats et souris durant 1 et 2 ans n'ont pas mis en évidence d'effet cancérogène du 1,1,1 TCA.

L'Union Européenne n'a pas classé le 1,1,1 TCA. Le CIRC-IARC et l'US-EPA place respectivement le 1,1,1 TCA dans le **groupe 3** et en **classe D** (preuves insuffisantes pour l'homme et l'animal).

⁷ (OMS, Background document for WHO guidelines for drinking water)

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 55

Effets reprotoxiques

Chez l'homme les études réalisées ne montrent pas d'effet reprotoxique du 1,1,1 TCA (ATSDR). Chez les animaux, plusieurs études ont été réalisées sur les rats et souris ne mettant pas en évidence d'effets reprotoxiques du 1,1,1 TCA (ATSDR et RAIS).

Effets mutagènes

Les études réalisées sur des salmonelles ne mettent pas en évidence que le 1,1,1 TCA puisse induire une activité génotoxique (OMS, water-guidelines).

Autres effets toxiques

Chez l'homme, à des doses importantes, le 1,1,1 TCA peut produire des symptômes de type nausée, vomissement et diarrhée. L'inhalation de concentrations importantes peut générer des effets sur le système nerveux ; des congestions pulmonaires peuvent également être notées, ainsi que des effets sur le foie et le rythme cardiaque.

D) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancers.

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

1,1,1 trichloroéthane (Cas n°71-55-6)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	neurologiques	Rongeurs (gerbilles)	300	REL = 1 mg/m ³	OEHHA (2004)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Par application du principe de prudence, compte tenu du fait que la même étude a été retenue par les différents organismes et que la VTR de l'ATSDR est provisoire, La VTR retenue pour les effets chroniques par inhalation du 1,1,1 trichloroéthane est de 1 mg/m³, il s'agit de la REL établie pour les effets neurologiques par l'OEHHA à partir d'une étude de 3 mois sur les rongeurs. Elle est plus faible que celle proposée par l'ATSDR pour des durées sub-chroniques et qu'une VTR qui serait dérivée de la TDI de l'OMS. Compte tenu du faible nombre d'étude, la VTR retenue est entâchée de fortes incertitudes.

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 minimale (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 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 naphtalène, 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 naphtalène 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 naphtalène 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 naphtalène 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 naphtalène 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'acénaphène n'est disponible. L'exposition subchronique ou chronique à l'acénaphène 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	ERUi = $1,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)
		homme	ERUi (mélange HAP) = $8,7 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OMS (2000)
Orale	Cancer multi-site	Rats/souris	ERUo = $7,3 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	US EPA (1994)
		Rats/souris	ERUo = $0,2 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	RIVM (2001)
		hamster	ERUo = $12 (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$	OEHHA (2002)

L'ERUi 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 interespèce de $(70/0,1)^{1/3}$ a été appliqué et un ERUi 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 mg/m³ (correspondant à un ERUi 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'ERUo 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 cancérigènes 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 ERUo de 0,2 (mg/kg/j)⁻¹.

On notera que la VTR de l'US-EPA : ERU_o 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 cancérigènes 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'OEHHA en 2004 sur laquelle aucune information n'est disponible. Pour mémoire, cette dernière ERU_i est de 3,4 .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 cancérigènes, 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.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 62

	US-EPA (1993)	Baars (2000)	Hempling et al. (1997)	WHO (1998)	Nisbet et Lagoy (1992)
Acénaphène	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'acénaphène, 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 cancérogènes

Acénaphène (83-29-9)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	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'acénaphène 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 $6 \cdot 10^{-2}$ mg/kg/jour pour des expositions chroniques à l'acénaphène (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).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 63

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 subschronique (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 subchronique 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 subschronique (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 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 sur	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 demeurant 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 ⁸			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).

⁸ 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'INERIS⁹ 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'OEHHA 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.

⁹ 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/m ³)-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)pérylène), 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 10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹ est moins pénalisant (d'un facteur 30) que la valeur proposés par l'OEHHA sur laquelle aucune information n'est disponible.

E-2) Effets toxiques non cancérigènes

Acénaphène (83-29-9)

La VTR retenue pour les effets toxiques non cancérigènes 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 dans le chapitre 1 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 cancérigènes 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 dans le chapitre 1 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 cancérigènes 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 dans le chapitre 1 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 cancérigènes 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 cancérigènes 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 dans le chapitre 1 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 dans le chapitre 1 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.

METAUX ET METALLOIDES

Antimoine (Sb)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriété physico-chimique et origine

L'antimoine est un métal blanc argenté à la dureté moyenne qui se casse facilement. L'antimoine se situe à la frontière entre les métaux et les non-métaux. Du point de vue chimique, l'antimoine est très stable au contact de l'air et n'est attaqué ni par les acides, ni par les bases.

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

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

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

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

Métabolisation

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

B) Valeurs guides

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

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

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

Effets mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

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

L'ensemble des symptômes observés sont :

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 70

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

D) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence

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

Antimoine - autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
chronique	Ingestion	Longévité	rat	1000	RfD = 0,0004 mg/kg/j	US EPA (1991)
		Perte de poids	rat	1000	DJT provisoire = 0,006 mg/kg/j	OMS (2003)
Trioxyde d'antimoine (1309-64-4)						
chronique	Inhalation	Système respiratoire	rat	300	RfC = 0,2 µg/m ³	US EPA (1995)

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

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

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

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

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

Arsenic (As)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

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

L'arsenic est assez répandu dans la nature en particulier dans les roches qui renferment plus de 99 % de l'arsenic présent dans la croûte terrestre sous forme de minerais. Ses principaux minerais sont : le mispickel (FeAsS), le réalgar (As₂S₂), l'orpiment (As₂S₃), la loellingite (As₂Fe). D'autres sources naturelles d'émission d'arsenic dans l'atmosphère sont l'activité volcanique et les feux de forêts.

Les composés de l'arsenic les plus couramment utilisés dans l'industrie sont le pentoxyde de diarsenic, l'arseniate de calcium, l'arsenite de cuivre, l'arsenite de sodium, le trichlorure d'arsenic et le trioxyde d'arsenic (As₂O₃) le plus important commercialement.

La majeure partie de l'arsenic anthropique atmosphérique provient des fumées émanant des industries de production d'As₂O₃ et de la combustion de produits fossiles (charbons, pétroles, huiles) qui contiennent un pourcentage important d'arsenic. En milieu réducteur et acide, on peut avoir dans les sols de l'arsine (gaz) dont la toxicité par inhalation est très élevée.

Voies d'exposition et absorption

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

Métabolisation

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

B) Valeurs guides

La concentration admissible dans les eaux de boisson en France est de 10 µg/l (décret 21-12-2001).

Dans l'air, aucune valeur guide n'a été déterminée par l'OMS. La valeur 6,6.10⁻³ µg/m³ entraînerait un excès de risque de 1.10⁻⁵.

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

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

Les effets toxiques chroniques des dérivés inorganiques de l'arsenic sont des atteintes cutanées (hyperkératoses, hyper et hypo-pigmentation), des effets cardiovasculaires (troubles de la conduction,

atteinte du système vasculaire périphérique), des atteintes du système nerveux (paresthésie des extrémités des pieds et des mains) et des effets hépatiques et hémorragiques (anémie et leucopénie).

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

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

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS (INERIS –DRC-01-25590-00DF258 ; oct.2004).

Arsenic - effets cancérogènes -				
Voie d'exposition	Type deffet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer pulmonaire	homme	ERU _i = 4,3.10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹	US EPA (1998)
		homme	ERU _i = 3,3.10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹	OEHHA (2002)
		homme	ERU _i = 1,5.10⁻³ (µg/m³)⁻¹	OMS (2000)
ingestion	Cancer peau	homme	ERU _o = 1,5 (mg/kg/j)⁻¹	US EPA (1998)
		homme	ERU _o = 1,5 (mg/kg/j) ⁻¹	OEHHA (2002)

Arsenic – autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Syst. nerveux, cardiovasculaire et effets sur le développement	souris	1000	REL = 0,03 µg/m ³	OEHHA (2003)
	Système pulmonaire	homme	10	TCA = 1 µg/m ³	RIVM (2001)
Ingestion	Syst. cutané	homme	3	MRL = 0,0003 mg/kg/j	ATSDR (2000)
		homme	3	RfD = 0,0003 mg/kg/j	US EPA (1993)
		homme	2	TDI = 1.10 ⁻³ mg/kg/j	RIVM (2001)
		homme	-	DHTP = 0,015 mg/kg	OMS (1994)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les **effets cancérogènes par ingestion** est celle proposée par l'US-EPA (IRIS 1998) et l'OEHHA (2002), soit un **ERU_o de 1,5 (mg/kg/j)⁻¹** (1998). Cette valeur a été établie à partir du rapport de synthèse réalisé par l'US-EPA en 1988. Les études ayant fourni les valeurs pour l'établissement d'une relation dose réponse sont celles de Tseng et al., (1968) et Tseng (1977). Les effets critiques retenus sont le taux de prévalence de cancers cutanés en fonction des doses et de l'âge, selon un modèle multi-étapes de type linéaire et quadratique.

La VTR retenue pour les **effets cancérigènes par inhalation** des formes inorganiques de l'arsenic est celle proposée par l'OMS soit un **ERUi de $1,5 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$** . L'US EPA propose un ERUi de $4,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Cette valeur a été établie en prenant en compte l'apparition des cancers pulmonaires dans les études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel (Brown et Chu, 1983, Lee-Feldstein, 1983 ; Higgins, 1982 ; Enterline et Marsh, 1982). Il s'agit d'une moyenne géométrique calculée de $4,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ à partir de deux moyennes géométriques de $2,6 \cdot 10^{-3}$ et $7,2 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Cette moyenne est peu différente des VTR proposée par l'OMS et l'OEHHA. La valeur OMS, quant à elle, a été dérivée récemment en toute connaissance de cause, en mélangeant les études retenues par cet organisme et des études plus récentes réalisées en Suède.

La VTR chronique retenue pour les **effets toxiques non cancérigènes par ingestion** des formes inorganiques de l'arsenic est celle proposée par l'US-EPA (IRIS 1998) et l'ATSDR, soit une RfD de $3 \cdot 10^{-4} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ pour les atteintes cutanées. On note que le facteur de sécurité est faible (3) et que la VTR sélectionnée est plus conservatoire que celle proposée par l'OMS et le RIVM.

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

Cadmium (Cd)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

Le cadmium dans l'environnement n'est quasi jamais trouvé à l'état métallique, mais dans son état d'oxydation unique, c'est-à-dire +II.

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

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

Les principaux composés du cadmium sont l'oxyde de cadmium, le chlorure de cadmium, le sulfure de cadmium. Dans les sols, le cadmium existe sous forme soluble dans l'eau du sol : CdCl₂, CdSO₄, ou sous forme de complexe insoluble inorganiques ou organiques avec les composants du sol. Malgré une tension de vapeur faible, le cadmium métal émet des vapeurs bien en dessous de son point d'ébullition (765 °C) et même à l'état solide. Dans l'air les vapeurs de cadmium se transforment rapidement en oxyde. Ainsi, le cadmium se retrouve dans l'air principalement sous forme particulaire la principale forme étant l'oxyde de cadmium (les autres formes étant des sels de cadmium) (INERIS).

Voies d'exposition et absorption

Par voie pulmonaire, une fraction du cadmium se dépose le long du tractus respiratoire en fonction de la taille et de l'hydrosolubilité. Les formes les plus solubles, chlorures et oxydes, sont absorbés à environ 90-100% et les sulfures sont absorbés à hauteur de 10%. Cette absorption peut se poursuivre pendant plusieurs semaines même après une inhalation unique.

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

Métabolisation

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

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

B) Valeurs guides

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

L'OMS établie une valeur guide de $5 \cdot 10^{-3}$ µg/m³ pour une exposition chronique par inhalation. Cette valeur de précaution non fondée formellement sur l'exploitation de relations dose-réponse a été établie sur la base du bruit de fond en Europe pour prévenir une augmentation de la teneur en cadmium dans les sols agricoles et protéger ainsi les générations futures.

C) Profil toxicologique

Effets cancérigènes

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

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

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

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

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

Des troubles respiratoires sont rapportés pour des expositions cumulées atteignant des niveaux d'exposition plus élevés et lors d'expositions réalisées par inhalation. Ces troubles sont essentiellement liés aux effets irritants des particules de cadmium. Dans de conditions d'exposition professionnelle au cadmium, l'altération de la fonction pulmonaire ne survient qu'après 20 ans environ d'exposition.

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

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

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

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

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 76

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

Cadmium - autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Organe critique	Observation portant sur	Facteur de Sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Rein	homme	30	REL = $2 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3$	OEHHA (2003)
Ingestion	Rein	homme	10	MRL = $2 \cdot 10^{-4} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	ATSDR (1999)
		homme	10	RfD = $1 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	US EPA (1994)
		homme	-	TDI = $5 \cdot 10^{-4} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	RIVM (2001)
		homme	-	DHTP = $7 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}$	OMS (1996)
		homme	100	REL = $5 \cdot 10^{-4} \text{mg}/\text{kg}$	OEHHA (2003)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

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

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

Pour les effets toxiques hors cancer par ingestion la valeur de l'ATSDR est controversée en raison de l'effet retenu (augmentation du taux de $\beta 2$ -microglobuline) qui ne constitue pas l'effet toxique majeur du cadmium. La VTR chronique retenue pour les effets toxiques **non cancérigènes par ingestion** est celle proposée par l'US-EPA et JECFA de $1 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$.

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

Chrome (Cr)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

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

Le chrome est un élément présent dans l'environnement de manière ubiquitaire qui est largement distribué dans la croûte terrestre, où il est principalement concentré dans les roches, avec comme principal minéral la chromite (FeCr_2O_4).

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

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

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

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

Voies d'exposition et absorption

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

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

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

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

Métabolisation

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

B) Valeurs guides

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

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

C) Profil toxicologique

Classement

Aucun étiquetage n'est appliqué au chrome métallique.

Le symbole classant le trioxyde de chrome (composé de chrome VI) est T (toxique). Les phrases de risque qui le représentent sont :

- R49 : peut causer le cancer par inhalation,
- R25 : toxique par ingestion,
- R36 : provoque des brûlures
- R43 : peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.

Effets cancérogènes

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

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

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

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

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

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

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

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

Autres effets toxiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Chrome III

La VTR chronique retenue pour **les effets toxiques non cancérigènes du chrome III par inhalation** est celle du RIVM qui est de **60 µg/ m³**.

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

Chrome VI particulaire

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

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

La VTR chronique retenue pour **les effets toxiques non cancérogènes du chrome VI (particulaire) par inhalation** est celle de l'US-EPA datant de 1998 qui est de $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les effets sur les bronches et les poumons. Cette VTR n'est applicable qu'aux composés du chrome VI sous forme particulaire et ne peut donc s'appliquer aux émissions atmosphériques de composés du chrome VI à l'état gazeux ou en aérosols. Le niveau de confiance de cette valeur est considéré comme **moyen** par l'USEPA, on peut aussi considérer qu'elle surestime le danger par le choix de l'effet critique et du facteur de sécurité (10) retenu pour l'extrapolation à partir d'une étude subchronique.

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

Chrome VI aérosol

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

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

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 82

Cobalt (Co)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriété physico-chimique et origine

Le cobalt est présent dans la nature où il représente environ 0,002 % de la croûte terrestre. Il est souvent associé au nickel, à l'argent, au plomb et au cuivre.

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

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

Métabolisation

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

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

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

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

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

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

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

En 1991, le cobalt et les composés du cobalt ont été classés dans le groupe 2B (éventuellement cancérogènes pour l'homme) par l'IARC.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 83

Effets mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

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

Le système respiratoire est l'une des principales cibles lors d'une exposition par inhalation. Chez l'homme, une exposition de 6 heures à 0,038 mg/m³ de cobalt entraîne une diminution de la ventilation pulmonaire par obstruction bronchique chronique. Les effets sur le système respiratoire d'une exposition chronique professionnelle par inhalation sont multiples. Il est observé de l'irritation respiratoire, une respiration bruyante, de l'asthme, des pneumonies et une fibrose pour des niveaux d'exposition de 0,007 à 0,893 mg de cobalt/m³ et des durées d'exposition de 2 à 17 ans.

Une exposition professionnelle à des poussières de cobalt entraîne des cardiomyopathies caractérisées par des anomalies fonctionnelles ventriculaires et une cardiomégalie. Le cobalt est considéré comme un agent cardiomyopathogène faible par inhalation alors qu'il s'agit d'un effet toxique majeur par voie orale. De plus, une légère diminution du nombre d'érythrocytes et du taux d'hémoglobine a été observée chez 82 salariés exposés à 0,125 mg de cobalt/m³.

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

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

D) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence

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

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

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

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

Le RIVM propose une TDI de **1,4.10⁻³ mg/kg/j** pour une exposition chronique par voie orale. Comme il n'existe pas de données expérimentales d'exposition chronique par voie orale au cobalt chez l'homme et l'animal, la VTR du RIVM se base sur une valeur de LOAEL de 0,04 mg/kg/j pour une exposition

subchronique (jusqu'à 8 mois) chez l'homme, pour les effets sur le muscle cardiaque notamment. Le rôle de l'alcool n'étant pas à exclure dans les effets observés, le RIVM estime que le LOAEL pour la population générale doit être plus élevé et qu'un facteur d'incertitude de 3 pour la variabilité intraspécifique est suffisant. Bien que selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur soit moyenne, c'est celle qui sera prise comme valeur de référence, ceci dans une approche protectrice.

Cuivre (Cu)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

Le cuivre est un solide lustré rougeâtre et inodore. Il est l'un des métaux les plus employés à cause de ses propriétés physiques et particulièrement de sa conductibilité électrique et thermique.

Le cuivre métallique peut facilement être moulé ou modelé. Il est utilisé en métallurgie dans la fabrication des alliages comme le bronze, le laiton (avec le zinc), etc. Il est très largement employé dans la fabrication de matériels électriques (fils, enroulements de moteurs, dynamos, transformateurs), dans la plomberie, dans les équipements industriels, dans l'automobile et en chaudronnerie.

Le cuivre est principalement produit par broyage de minerais sulfurés et enrichissement par flottation ou par lessivage acide des minerais oxydés suivi d'une fusion et d'un raffinage électrolytique ou thermique.

Dans l'air, la principale source de contamination est l'entraînement de poussières de sol par le vent. Par ordre d'importance, les autres sources d'exposition ubiquitaire sont : l'activité volcanique, la décomposition végétale, les feux de forêts et les aérosols marins.

Voies d'exposition et absorption

L'absorption de cuivre est possible par toutes les voies. Par voie orale, l'absorption gastro-intestinale est de 15-97%.

Métabolisation

Le cuivre est un élément essentiel chez l'homme et l'animal impliqué dans de nombreuses voies métaboliques, notamment pour la formation d'hémoglobine et la maturation des polynucléaires neutrophiles. De plus, c'est un co-facteur spécifique de nombreuses enzymes et métalloprotéines de structure.

En liaison avec ses fonctions organiques étendues, le cuivre présente une large distribution dans l'organisme via le sang associé à des protéines. Les plus fortes concentrations tissulaires en cuivre sont mesurées au niveau du foie, de la bile, du système nerveux central, du cœur et des reins ainsi que dans les os. Le foie est le principal organe cible.

B) Valeurs guides

On notera que les doses minimales journalières requises pour éviter une déficience en cuivre sont de 20 à 80 µg/kg/j (INERIS).

La concentration admissible en cuivre dans les eaux de boisson en France est de 2 mg/l (décret 21-12-2001).

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

Le cuivre est classé dans le **groupe 3** (inclassifiable) par le CIRC/IARC. L'US-EPA estime que le cuivre est non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (**groupe D**).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 86

Effets Mutagènes

Le cuivre et les principaux sels de cuivre II ne sont pas classés mutagènes par l'Union Européenne.

Effets sur la reproduction

Le cuivre et ses principaux sels ne sont pas classés reprotoxiques par l'Union Européenne.

Autres effets toxiques

Les données existantes chez l'homme par inhalation concernent des expositions professionnelles. Une centaine de salariés a fait l'objet d'un suivi médical complet (prélèvements sanguins, dosages sériques de cuivre et de protéines, tests hépatiques) sur une période de 4 ans. Les individus étaient exposés à des poussières de cuivre à raison de 464, 132 et 111 mg de cuivre/m³ au cours de la première, seconde et troisième année. Une irritation des voies aériennes supérieures et des troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausée, diarrhée) sont reportés (Suciu et al., 1981). Chez d'autres salariés exposés à des poussières ou des fumées de cuivre, des syndromes de "fièvre des fumées de métaux" (fièvre, céphalée, sécheresse buccale, sueurs froides et douleurs musculaires) ont été observés notamment pour des concentrations de 0,075 à 0,12 mg de cuivre/m³.

L'absorption de 5,7 à 637 mg de cuivre/kg/jour sous forme de sulfate de cuivre a entraîné chez des adultes une nécrose hépatique centrolobulaire et une nécrose tubulaire rénale. Cette atteinte rénale a été également décrite chez un enfant ayant absorbé une solution contenant environ 3 g de cuivre sous forme de sulfate de cuivre. Par voie cutanée, le cuivre et ses sels induisent une dermatite de contact allergique prurigineuse. Le niveau de sensibilisation correspond à un contact de 24 à 48 heures avec 0,5 à 5 % de sulfate de cuivre présent dans l'eau ou du pétrole. Il n'existe pas de données de toxicité chronique par voie cutanée chez l'homme et l'animal

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-02-25590-02DF54, Déc.2004).

Cuivre - autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Organe critique	Observation portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Syst. respiratoire et immunitaire	lapin	600	TCA = 1 µg/m³	RIVM (2001)
Ingestion	Syst.digestif	souris	30	TDI = 0,14 mg/kg/j	RIVM (2001)
		chien	10	DJT = 0,5 mg/kg/j	OMS (1996)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques non cancérogènes du cuivre par inhalation est celle du RIVM soit **1 µg/m³**. En raison du facteur de sécurité élevé, cette valeur sera considérée avec un niveau de confiance modéré.

Compte tenu des doses journalières recommandées pour le cuivre comme élément essentiel dans l'organisme, nous avons retenu pour les effets toxiques non cancérogènes du cuivre par ingestion la VTR du RIVM de **0,14 mg/kg/j** qui correspond à une limite d'apport journalier recommandée.

Etain (Sn)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'étain est un élément naturel de la croûte terrestre. C'est un métal mou, blanc, argenté qui ne se dissout pas dans l'eau. Il est présent dans le laiton, bronze et quelques matériaux de soudure. Le métal est employé pour étamer les boîtes de conserve pour la nourriture, les boissons, et les aérosols.

La masse molaire de l'étain est de 118,69. Sa densité est de 7,3 g/ml et son point de fusion est de 231,9°C.

Les combinaisons avec d'autres produits chimiques s'appellent les composés d'étain inorganiques (chlorure stanneux, sulfure stanneux, oxyde stannique). Ceux-ci sont employés en pâte dentifrice, parfums, savons, additifs et colorants. L'étain peut également se combiner avec le carbone pour former des composés tels que le dibutylétain, le tributylétain, le triphenylétain. Ces composés sont employés pour faire des plastiques, des paquets de nourriture, des pipes en plastique, des pesticides, des peintures.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

L'IARC et l'US-EPA n'ont pas classé l'étain métallique ou les composés d'étain inorganiques pour la cancérogénicité.

Effets mutagènes

L'étain n'est pas classé mutagène par l'Union Européenne.

Effets sur la reproduction

L'étain n'est pas classé reprotoxique par l'Union Européenne.

Autres effets toxiques

L'étain métallique n'est pas très toxique en raison de sa faible absorption gastro-intestinale. Les études prouvent que l'ingestion de grandes quantités de composés d'étain inorganiques peut cependant poser des maux d'estomac, l'anémie, et des problèmes de foie et de rein. L'inhalation des vapeurs de produit métallique fondu issu de boîte en fer blanc entraîne des effets pulmonaires défavorables avec possibilité de pneumoconiose bénigne: la stannose.

L'inhalation, l'ingestion, ou le contact cutané avec quelques composés tels que le triméthylétain, et le triéthylétain, peut altérer le cerveau et le système nerveux central. Dans des cas graves, cela peut causer la mort. Ils peuvent également affecter le système immunitaire chez les animaux, mais ceci n'a pas été examiné chez l'homme.

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 :

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 89

Etain - autres effets toxiques -						
Effet	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Subchronique	Ingestion	Système sanguin	-	100	MRL = 0,3 mg/kg/j	ATSDR (2003)
Chronique	Ingestion	Troubles gastriques	homme	-	DJT = 2 mg/kg/j	JEFCA (2000)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Le JEFCA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) donne une VTR de **2 mg/kg/j** pour une exposition chronique par ingestion. Cette valeur est basée sur une étude épidémiologique mentionnant des troubles gastriques. En l'absence d'autres données disponibles, c'est la valeur que nous choisissons comme valeur de référence.

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 cancérigènes

Les données disponibles ne permettent pas de faire une évaluation adéquate de l'effet cancérigène 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 = $1,4.10^{-1} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	US EPA (1996)
	Ingestion (eau, sol)		homme	1	RfD = $4,6.10^{-2} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	US EPA (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 cancérigène 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 (Hg⁰) 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 Hg⁰ 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 Hg²⁺ qui se forme dans les sols par réduction du Hg⁰ 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.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 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 cancérigènes

En l'état actuel des connaissances, le mercure métallique n'est pas considéré comme cancérigène 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.

Mercurure 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.

Mercurure 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/m ³	OEHHA (2002)	
				30	RfC = 0,3 µg/m ³	US EPA (1995)	
				30	MRL = 0,2 µg/m³	ATSDR (1999)	
				20	Valeur guide = 1 µg/m ³	OMS (2000)	
				30	TCA = 0,2 µg/m ³	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/m ³	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.

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 nickeliféreuse, 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 particulière dans l'atmosphère.

Voies d'exposition et absorption

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

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

L'absorption par ingestion est faible du fait que la plus grande partie du nickel ingéré est éliminée par les fèces. Pour le sulfate de nickel, le tau 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 éliminé 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 mortinatalité. 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.

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

Les tableaux ci-après présentent dans un premier temps les VTR correspondant aux effets cancérigènes 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 cancérigènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer du Poumon et du larynx	homme	ERU _i = $3,8 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OMS (2000)
		homme	ERU _i = $2,6 \cdot 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)

Nickel - 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 = $2 \cdot 10^{-2} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	US EPA (1996)
		rat	100	TDI = $5 \cdot 10^{-2} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	RIVM (2001)
		-	-	RfD = $5 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	JECFA
	Rein	rat	1000	RfD = $8 \cdot 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}/\text{j}$	ITER (1999)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

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

Compte tenu de l'absence d'évidence d'effets cancérigènes 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 cancérigènes 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 sécurité faible est préférée à celle plus conservatoire du RIVM ($0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$) établie à partir d'études sur les rats.

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

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

Effets cancérigènes

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 100

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 cancérigènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante.
- Catégorie 1 : l'arséniate de plomb est cancérigène 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 cancérigènes pour l'homme (1987).
- Groupe 3 : les composés organiques ne peuvent être classés pour leur cancérigénicité pour l'homme (1987).

Enfin, l'US-EPA le classe dans le groupe B2 : le plomb et ses dérivés inorganiques pourraient être potentiellement cancérigènes 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 Ndberg, 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 cancérigène 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 cancérigènes 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 cancérigènes -				
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/m ³	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 décrirait pas correctement le risque potentiel. Ainsi, le groupe d'évaluation de l'US-EPA recommande de ne pas déterminer de valeur numérique d'ERU. Cependant, l'IARC s'est prononcé sur le caractère cancérigène probable des sels inorganiques de plomb, et sur le caractère non cancérigène des composés organiques. Dans une approche sécuritaire, et en l'absence d'information sur la spéciation du plomb, nous proposons de tenir compte des valeurs proposées par l'OEHHA. Pour les effets **cancérigènes par inhalation**, on retient la valeur de $1,2 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$. Pour les effets **cancérigènes par ingestion**, on retient la valeur de $8,5 \cdot 10^{-3} (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$.

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

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 $3,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$.

Sélénium (Se)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriété physico-chimique et origine

Le sélénium est un métalloïde assez largement répandu dans la nature. On le trouve notamment à l'état de traces dans les pyrites et les minerais sulfurés du cuivre, du nickel, de l'or et de l'argent. Les composés du sélénium les plus couramment utilisés dans l'industrie sont les suivants : dioxyde de sélénium (ou anhydride sélénieux), oxychlorure et sulfures de sélénium, acide sélénieux, sélénite et séléniate de sodium. À température ordinaire, le sélénium est une substance solide, livrée en poudre ou en morceaux, qui peut se présenter sous différentes formes physiques :

- une forme amorphe rouge ou noire,
- une forme cristalline rouge ou grise.

Le sélénium est un micro-nutriment essentiel pour la majorité des espèces, y compris l'homme. Il fait partie de nombreux enzymes, en particulier l'hème oxydase et la glutathion peroxydase impliqués dans la défense cellulaire contre le stress oxydatif. De faibles doses de sélénium sont essentielles, de fortes doses sont toxiques.

Métabolisation

Il est absorbé par voie orale ou par inhalation ; les composés de sélénium sont métabolisés par deux voies majeures (réduction en sélénium élémentaire ou réduction en séléniure d'hydrogène, puis méthylation) et excrétés dans l'urine, les fèces, la sueur ou l'air expiré.

B) Valeurs guides

La concentration admissible en sélénium dans les eaux de boisson en France est de 10 µg/l (décret 21-12-2001).

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

L'US-EPA a classé le Sélénium dans la catégorie D (non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme).

Le sélénium n'est pas classé cancérogène par l'Union Européenne.

Effets mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Les cas d'intoxication professionnelle concernent des expositions principalement par inhalation. Ils associent des symptômes non spécifiques : asthénie, irritabilité, perte de poids, tremblements, parfois anosmie (gênant la détection olfactive) ; très fréquemment, des troubles gastro-intestinaux avec nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, douleurs gastriques complètent le tableau ; des signes d'irritation cutanée (érythème, coloration rose...), nasale ou oculaire (conjonctivite, blépharite) sont souvent présents.

D'autres symptômes seront plus évocateurs d'intoxication par le sélénium, comme l'odeur alliagée de l'haleine et de la sueur, le goût métallique dans la bouche, la sudation excessive ainsi que la coloration rose de la paupière, les modifications des phanères (ongles cassants, striés ou mous, alopecie, coloration rose des phanères, perte de cheveux), la pâleur ou l'ictère cutané. Ces symptômes sont le plus souvent réversibles en quelques semaines.

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

Le tableau suivant synthétise les différentes valeurs toxicologiques de référence pour les effets à seuil du sélénium.

Sélénium - autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Ingestion	Systeme cutané	-	3	MRL = 0,005 mg/kg/j	ATSDR (2003)
		sélénose ¹⁰	homme	3	RfD = 0,005 mg/kg/j	US EPA (1991)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour une exposition chronique par ingestion, l'ATSDR et l'US EPA détermine une valeur de 5.10^{-3} mg/kg/j, retenue comme valeur de référence.

¹⁰ Intoxication qui se manifeste par un taux excessif de sélénium dans le sang. « sélénose », dont les symptômes sont une odeur d'ail dans l'haleine, des ongles fragiles et cassants, la perte de cheveux et d'ongles, la réduction de l'hémoglobine, des taches sur les dents, des lésions cutanées et des douleurs ou des engourdissements dans les membres.

Zinc (Zn)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

Le zinc est un métal essentiel, c'est à dire nécessaire en quantité généralement faible, à la vie d'un grand nombre d'organismes. Il entre naturellement dans l'atmosphère à partir du transport par le vent de particules du sol, des éruptions volcaniques, des feux de forêts, d'émission d'aérosols marins. Les apports anthropiques de zinc dans l'environnement résultent de trois groupes d'activités dont les sources minières et industrielles et les épandages agricoles.

Il existe dans l'eau sous diverses formes : ion hydraté ($Zn(H_2O)_2^{2+}$), zinc complexé par les ligands organiques (acides fulviques et humiques), zinc adsorbé sur de la matière solide, oxydes de zinc, etc...

La masse molaire du zinc est de 65,38 g/mol, sa densité est de 7,14 et son point de fusion est de 419°C.

La spéciation du zinc va dépendre de nombreux facteurs tels que le pH et le potentiel redox. Le zinc s'accumule à la surface des sols sous forme oxydée (Zn^{2+}). Sa mobilité dans le sol est faible et est retardée par les oxydes ou hydroxydes de fer et manganèse. Le zinc est présent dans l'écorce terrestre principalement sous forme de sulfure (blende), accessoirement sous forme d'oxydes tels que la smithsonite ($ZnCO_3$), l'hémimorphite ($Zn_4[(OH)_2Si_2O_7]H_2O$), ou l'hydrozincite ($Zn_5(OH)_6(CO_3)_2$). Le zinc est principalement utilisé pour les revêtements de protection des métaux contre la corrosion (galvanoplastie, métallisation, traitement par immersion).

Voies d'exposition et absorption

La pénétration du zinc dans l'organisme se fait principalement par voie orale (via la nourriture). En milieu professionnel, l'exposition par inhalation peut être également importante. La voie cutanée reste marginale bien que le zinc fasse partie de certaines préparations pharmaceutiques ou cosmétiques.

Les taux d'absorption chez l'homme varient de 8 à 81 % par ingestion, ils ne sont pas connus pour l'exposition par voie inhalation ou cutanée. Chez les animaux, les taux d'absorption par voie cutanée sont faibles : compris entre 1.6 et 6.1 %.

Métabolisation

Le zinc absorbé est transporté de façon active au niveau du plasma. Le zinc se répartit de façon non sélective dans les différents organes et tissus. La voie d'élimination du zinc inhalé est peu connue. Une partie au moins est éliminée via les urines. Le zinc ingéré est excrété principalement dans les fécès, et, dans une moindre mesure, dans les urines. Une faible partie du zinc est également éliminée par la salive, les cheveux et la transpiration.

B) valeurs guides

Le zinc est un élément essentiel de notre alimentation, la dose journalière recommandée est de :

- 5,6 à 13 mg/j pour les enfants de 2 mois à 19 ans (Joint FAO/WHO Expert Comitee on Food Additives) et 10 mg/j chez les enfants de 1 à 10 ans (INERIS, NAS, NRC, 1989). En prenant un poids de 15 kg (enfant de 0 à 6 ans), la dose journalière recommandée serait comprise entre 0,3 et 0,9 mg/kg/j ;
- 8,8 à 14,4 mg/j pour les adultes (Joint FAO/WHO Expert Comitee on Food Additives), la variabilité des doses chez les hommes et les femmes est également mise en évidence avec des doses recommandées variant de 7-9 mg/j pour les femmes et 9 à 10 mg/j chez les hommes. En prenant un adulte de 60 kg, la dose journalière recommandée serait comprise entre 0,1 et 0,2 mg/kg/j.

La limite entre la dose nécessaire et la dose néfaste est parfois très difficile à déterminer.

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

Les valeurs utilisées pour la population générale, en France, concernant la qualité des eaux de consommation sont celles proposées par le décret 2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 106

destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles, cependant le zinc n'est pas concerné par ce décret. Néanmoins, pour des raisons de nuisance des consommateurs, l'OMS a fixé une valeur guide de 3 mg/l pour laquelle l'eau est opalescente et a un goût astringent.

C) Profil toxicologique

Classification

NA

Effets cancérogènes

Le zinc n'est pas classé par le CIRC-IARC (2002) ni par l'Union Européenne. Le zinc est classé dans le **groupe D** « Preuves insuffisantes chez l'homme et l'animal » par l'US-EPA (1991).

Deux études réalisées en milieu professionnel et correspondant à des expositions par inhalation, n'ont pas montré d'augmentation significative de l'incidence des cancers en relation avec l'exposition au zinc.

Effets Mutagènes

Le zinc et ses dérivés n'ont pas fait l'objet d'une classification par l'Union Européenne.

Effets sur la reproduction

Le zinc et ses dérivés n'ont pas fait l'objet d'une classification par l'Union Européenne.

Aucune donnée n'est disponible concernant la toxicité du zinc inhalé sur la reproduction et le développement humain. Par voie orale, des femmes enceintes supplémentées en sulfate de zinc à la dose de 0,3 mg zinc/kg/j durant les six derniers mois de grossesse, n'ont pas présenté de troubles de la reproduction.

Le zinc est nécessaire au développement foetal. Une carence en zinc peut-être à l'origine de troubles chez les embryons.

Autres effets toxiques

On connaît peu de choses sur la toxicité à long terme du zinc par inhalation. Il a été rapporté que des travailleurs dans la métallurgie présentaient une fréquence plus élevée de problèmes gastro-intestinaux. Sur 15 travailleurs ayant entre 7 et 20 ans d'expérience, 12 avaient fréquemment des douleurs abdominales ou épigastriques, des nausées, des vomissements, des ulcères et des épisodes de constipation. Toutefois, ces individus avaient pu être exposés à d'autres composés chimiques (arsenic, sulfure d'hydrogène) (McCord et al., 1926). Aucun effet hépatique ou rénal n'a été décelé chez des travailleurs exposés durant plusieurs années au zinc (Batchelor et al., 1926 ; Hamdi, 1969).

Par voie orale, des crampes d'estomacs, des nausées et des vomissements ont été observés chez des volontaires ayant ingéré du sulfate de zinc en tablette (2 mg zinc/kg/j) durant 6 semaines (Samman and Roberts, 1987). L'ingestion d'oxyde de zinc a également été associée à de tels symptômes (Callender et Gentzkow, 1937 ; Anonyme, 1983). De nombreux cas d'anémies ont été décrits chez des personnes supplémentées en zinc durant de longues périodes (1 à 8 ans) (Porter et al., 1977 ; Patterson et al., 1985 ; Hale et al., 1988 ; Hoffman et al., 1988 ; Broun et al., 1990 ; Gyorffy et Chan, 1992).

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-01-25590-ETSC-APi/SD -N°00df259, Déc.2003).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 107

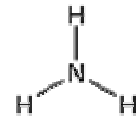
Zinc - autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Ingestion	Syst. sanguin	homme	3	RfD = 0,3 mg/kg/j	ATSDR (2003)
		homme	3	RfD = 0,3 mg/kg/j	US EPA (2005)
		homme	2	TDI = 0,5 mg/kg/j	RIVM (2001)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques non cancérogènes du zinc par ingestion est celle du RIVM. En effet, les valeurs proposées par l'ATSDR et l'US-EPA correspondent à la dose minimale journalière recommandée pour les enfants, le RIVM ayant tenu compte de cet apport nécessaire pour établir la valeur de 0,5 mg/kg/j.

POLLUANTS ATMOSPHERIQUES

Ammoniac (CAS n°7664-41-7)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'ammoniac est un gaz incolore à odeur piquante, stable et plus léger que l'air qui se liquéfie rapidement. L'ammoniac est très soluble dans l'eau et cette dissolution s'accompagne généralement d'un dégagement de chaleur. Il faut noter que les solutions aqueuses ainsi obtenues sont connues sous le nom d'ammoniaque.

L'ammoniac est utilisé dans divers domaines de l'industrie tels que la fabrication des engrais, le pétrole et les carburants, le traitement des métaux, l'industrie du papier, etc.

Principales voies d'exposition et absorption

Au contact de l'humidité, l'ammoniac (NH₃) est rapidement transformé en ammoniaque (NH₄OH) responsable de l'attaque caustique de la peau et des muqueuses. La pénétration du gaz dans l'arbre respiratoire a été étudiée chez l'animal et chez l'homme. La plus grande partie de l'ammoniac inhalé est retenu (transformé en ammoniaque) au niveau des voies aériennes supérieures.

L'absorption digestive, respiratoire ou percutanée de l'ion ammonium formé par la combinaison d'ammoniac et d'eau n'a pas fait l'objet d'étude. L'absorption d'ion ammonium (NH₄⁺) est certainement faible. Elle n'est jamais responsable d'hyperammoniémie¹¹. Les ions ammonium absorbés sont transformés en urée et servent à la synthèse des acides aminés. L'excrétion est surtout rénale (il existe également une faible élimination sudorale).

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets sur la reproduction

Aucune donnée concernant un effet sur la reproduction et le développement n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

Effets cancérogènes

Un cancer de la cloison nasale est survenu après une brûlure par un mélange d'ammoniaque et d'huile. Il est cependant impossible de faire la part de responsabilité de l'ammoniac dans le genèse de la tumeur.

Autres effets toxiques

Une exposition chronique à de l'ammoniac entraîne une tolérance : l'odeur et les effets irritants du gaz sont perçus à des concentrations plus élevées qu'initialement.

D'après une étude réalisée auprès de travailleurs exposés en moyenne à 16 ans à l'ammoniac, les anomalies associées sont une diminution (non significative) de la capacité vitale, mais également des éruptions urticariennes (cas détecté chez deux personnes).

¹¹ Augmentation du taux d'ammoniac dans le sang artériel au-dessus de 20µg/100ml (10µmol/l) souvent observée en cas d'insuffisance hépatocellulaire, d'anastomose portocave ou de certaines affections métaboliques congénitales.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 109

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 :

Ammoniac (7664-41-7)						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
chronique	Inhalation	Système respiratoire	homme	30	RfC = 100 µg/m ³	US EPA (1991)
			homme	30	MRL = 70 µg/m³	ATSDR (2004)
			homme	10	REL = 200 µg/m ³	OEHHA (2003)

Les trois organismes se sont basés sur la même étude : Holness et al. (1989), réalisée en milieu professionnel et ont considérés un NOAEL de 9,2 ppm.

L'US EPA a extrapolé cette valeur à la population générale en ajustant le NOAEL par le ratio du volume d'air respiré durant la journée de travail entière (10 m³/j / 20 m³/j).

L'OEHHA a extrapolé le NOAEL en ajustant la valeur par le ratio du volume d'air respiré durant la journée de travail entière (10 m³/j / 20 m³/j) et le nombre de jour d'exposition dans la semaine (5j / 7j).

L'ATSDR a extrapolé le NOAEL en ajustant la valeur par le nombre d'heure d'activité sur la journée (8h/j / 24h/j).

Concernant les facteurs de sécurité, les trois organismes ont appliqué un facteur de sécurité de 10 pour la variabilité intra-espèce. L'US-EPA et l'ATSDR ont rajouté un facteur de sécurité de 3 pour certains manques dans la base de données, notamment sur des études de reprotoxicité.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues

Pour les effets chroniques non cancérigène par inhalation, nous retiendrons la valeur de 70 µg/m³ proposée par la base de données de l'ATSDR. Cette valeur se base sur la même étude que celles utilisées par l'US EPA et l'OEHHA, la différence reposant sur la méthode d'extrapolation et le facteur de sécurité appliqué. Nous garderons donc la valeur la plus contraignante.

Hydrogène sulfuré (CAS n°7783-06-4)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

La présence d'H₂S dans les milieux environnementaux est due essentiellement à la fermentation anaérobie d'origine bactérienne de substances organiques. Ces sources naturelles d'hydrogène sulfuré induisent de potentiels risques d'exposition notamment lors du captage et de l'épuration du gaz naturel, du raffinage et du cracking de pétrole riche en Soufre, de la vulcanisation du caoutchouc, de la fabrication de viscosse et de l'activité de la tannerie.

Son origine environnementale est à la fois naturelle et anthropique. Les sources naturelles d'émission de l'hydrogène sulfuré sont les zones marécageuses et les volcans. Ces sources représentent 90 % de l'hydrogène sulfuré. Pour ce qui est des sources anthropiques, le sulfure d'hydrogène est principalement synthétisé lors de la production des textiles. Il est également utilisé comme désinfectant agricole et comme additif dans les lubrifiants (ATSDR, 1999)

Le sulfure d'hydrogène atmosphérique qui se dépose sur les sols peut être métabolisé en soufre ou en sulfate ou solubilisé dans l'eau du sol ce qui le rend mobile.

L'hydrogène sulfuré (H₂S) est un gaz fortement toxique, incolore, plus lourd que l'air (densité de vapeur = 1,21) de solubilité égale à 0,4% et caractérisé par une odeur « d'œuf pourri ». L'odeur de l'hydrogène sulfuré est détectable selon l'INRS à partir de 28 à 140 µg/m³. L'ATSDR a établi un seuil olfactif très inférieur de 0,5 ppb (0,7 µg/m³). L'odeur décelable peut diminuer avec l'augmentation de la concentration voire même disparaître (anesthésie de l'odorat au dessus de 100 ppm).

Son inflammabilité se caractérise par une LIE de 4% et une LES de 44% (ATSDR).

Voies d'exposition et absorption

Le sulfure d'hydrogène est absorbé par inhalation. L'absorption cutanée est minime.

Il est ensuite distribué au cerveau, foie, rein, pancréas, intestin grêle après fixation aux protéines plasmatiques. Il ne s'accumule pas dans l'organisme. Il n'est ni exhalé ni éliminé sous forme inchangé dans les urines, mais rapidement oxydé et rapidement éliminé par voie intestinale et urinaire sous forme de thiosulfate, sulfite et sulfate.

B) Valeurs guides

La concentration admissible dans les eaux de boisson en France correspond au seuil olfactif (décret 21-12-2001).

Les valeurs guides recommandées par l'OMS (Air Quality Guidelines for Europe) sont de 150 µg/m³ sur 24 heures et de 7 µg/m³ sur 30min.

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

Aucune étude n'a montré d'effets cancérogène attribuable à l'hydrogène sulfuré.

Effets Mutagènes

Aucune étude n'a montré d'effets mutagène attribuable à l'hydrogène sulfuré.

Effets sur la reproduction

Le sulfure d'hydrogène n'est pas classé au sein de l'UE pour ses effets reprotoxiques.

Autres effets toxiques

De manière générale, les effets à long terme, pour des expositions de faibles concentrations, ont très peu été étudiés. Le système nerveux reste le principal organe cible.

Chez l'homme, l'exposition subchronique à chronique au sulfure d'hydrogène a des effets non spécifiques sur plusieurs types d'organes. Ces effets ont été observés au niveau du système nerveux central (fatigue, troubles de la mémoire et de la coordination), de l'œil (irritation, œdème cornéen) et du système digestif (nausées, anorexies, douleurs abdominales).

La valeur moyenne d'exposition (VME) recommandée par l'INRS est égale à 5 000 ppb (soit 7 mg/m³). Au delà de cette valeur, l'hydrogène sulfuré provoque une irritation de la membrane de la muqueuse et du système respiratoire.

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).

Hydrogène sulfuré (7783-06-4) - autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	cible	espèce	Facteur de sécurité	valeur	source
Inhalation	Systèmes respiratoire et nerveux	porc	300	RfC = 2 µg/m³	US-EPA (2003)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques non cancérogènes par **inhalation** est celle proposée par l'US-EPA, pour une exposition chronique par inhalation, **soit 2 µg/m³**. L'étude prise en compte est considérée, d'après le rapport de l'US-EPA « toxicological review of hydrogen sulfide » de Juin 2003, comme la plus adaptée pour obtenir un RfC par dérivation.

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 atteignent 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 µg/m³/jour en valeur journalière, valeur qui ne doit pas être dépassée plus de 35 fois par année civile et de 40 µg/m³ en moyenne annuelle.

L'OMS ne donne pas de valeur guide en l'état actuel des connaissances.

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

Il n'a jamais été rapporté d'effets cancérogènes 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

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.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 113

Les poussières ou particules en suspension (PM) - autres effets toxiques -				
Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	valeur	source
Inhalation	Réduction de la durée de vie Syst. respiratoire	homme	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	UE
		homme	Objectif de qualité de l'air = 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ *	CSHPF (2001)
		homme	RfC = 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	US-EPA

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Les VTR retenues relatives aux effets toxiques des poussières pour une exposition **chronique par inhalation** sont, **30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** conformément au décret n° 2002-213 du 15 février 2002, et le cas échéant **15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** (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.

ACIDES

Acide chlorhydrique (CAS n°7647-01-0)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'acide chlorhydrique ou chlorure d'hydrogène est un gaz suffocant, à saveur acide, facilement liquéfiable. Il est très soluble dans l'eau ; cette dissolution s'accompagnant d'un fort dégagement de chaleur. Son utilisation industrielle va de la fabrication d'engrais à l'industrie des colles et gélatines en passant par les industries pharmaceutiques et les industries de matières plastiques.

Les solutions aqueuses d'acide chlorhydrique forment un azéotrope dont le point d'ébullition est de 108,6 °C et dont la composition est : HCl 20,2% (en poids). Ainsi, une solution d'acide chlorhydrique à 37,1 % aura initialement un point d'ébullition de 51°C et la vapeur se dégageant sera très majoritairement du chlorure d'hydrogène. Si la solution est gardée à ébullition pendant un certain temps, elle s'appauvrira progressivement en chlorure d'hydrogène et son point d'ébullition grimpera jusqu'à rejoindre celui de l'azéotrope.

Tension de vapeur de la solution : elle est composée de la pression partielle du chlorure d'hydrogène (155 mm de Hg ou 20,7 kPa) et de celle de l'eau (3 mm de Hg ou 0,4 kPa).

Limite de détection olfactive : 0,77 ppm, valeur exprimée en HCl (1ppm = 1,492 mg/m³).

Voies d'exposition et absorption

L'acide chlorhydrique exerce son action locale en réagissant avec les tissus pour former des plaques nécrotiques (escarres). Cette réaction limiterait la pénétration en profondeur dans les tissus.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

L'acide chlorhydrique n'est pas cancérogène pour l'animal car ce type d'effets n'a pas été mis en évidence chez l'animal (rats). De plus il n'est pas suspecté d'effets cancérogènes chez l'homme (observations de cohortes professionnelles). Il est donc classé par l'IARC dans le **groupe 3**.

Une étude a démontré un excès de risque de cancer du poumon chez les travailleurs exposés principalement à des brouillards d'acide chlorhydrique lors de travaux de décapage. Une augmentation du risque de cancer du larynx a également été observée chez les mêmes travailleurs mais, ils ont été exposés à un mélange d'acides (IARC, 1992). Aucune des trois études épidémiologiques (cas-témoin), effectuées dans des usines américaines de produits chimiques, n'a montré d'association entre l'exposition au chlorure d'hydrogène et le cancer du poumon, du cerveau ou du rein (IARC, 1992).

Une étude canadienne a démontré une augmentation du risque d'épithéliome à petites cellules du poumon chez les travailleurs exposés à de l'acide chlorhydrique. Cependant, il n'y avait pas d'augmentation du risque des autres types de cancer du poumon (IARC, 1992).

Une étude épidémiologique a été effectuée dans deux aciéries et deux usines de fabrication de batteries chez des travailleurs exposés à des brouillards d'acides. Cette étude mentionne que l'incidence de cancer des voies digestives et respiratoires supérieures est deux fois plus élevée chez les travailleurs exposés à plus de 0,66 ppm d'acide chlorhydrique ou sulfurique pendant 5 ans. Cependant, le nombre de cas servant à estimer le risque était petit et les résultats ne sont pas significatifs. De plus, les travailleurs ont été exposés à d'autres contaminants tels que l'amiante et le plomb (Coggon et al., 1996).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 115

Effets mutagènes

Aucune donnée concernant un effet mutagène in vivo n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

Effets reprotoxiques

Aucune donnée concernant un effet reprotoxique in vivo n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

Autres effets toxiques

L'exposition aux vapeurs et aux brouillards cause une irritation de la peau, des yeux et des voies respiratoires. Les symptômes sont des larmoiements, de la toux, des difficultés respiratoires, de la douleur oculaire, une conjonctivite et des brûlures. Les effets sur les voies respiratoires sont influencés par plusieurs facteurs dont la taille des particules du brouillard, le site de déposition, la concentration et le taux d'humidité.

L'exposition à de fortes concentrations de vapeurs d'acide chlorhydrique (1 000 à 2 000 ppm) peut causer de l'oedème pulmonaire. Les symptômes de l'oedème pulmonaire (principalement toux et difficultés respiratoires) se manifestent souvent après un délai pouvant aller jusqu'à 48 heures. L'effort physique peut aggraver ces symptômes.

L'exposition chronique peut entraîner une irritation des voies respiratoires, des ulcérations nasales et l'installation d'un état de bronchite chronique. Il existe peu de données dans la littérature sur les effets chroniques de l'acide chlorhydrique. Une étude récente (1995) de l'US-EPA, sur des rats exposés par inhalation durant leur vie entière, a montré les effets suivants : hyperplasie des muqueuses du nez, du larynx et de la trachée.

D) Valeurs toxicologiques de référence

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

Acide chlorhydrique (7647-01-0)						
Effet	Voie d'exposition	Cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Non Cancérogène	Inhalation	Syst. respiratoire	rat	300	RfC = 20 µg/m³	US EPA (1995)
			rat	100	REL = 9 µg/m ³	OEHHA (2002)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La valeur US-EPA de 20 µg/m³ pour des effets irritants des voies respiratoires et de la muqueuse nasale est retenue pour cette évaluation avec un niveau de confiance moyen. Cette valeur est par ailleurs reprise par la base de données RAIS. Il ne s'agit pas de la valeur la plus conservatoire. En effet, la valeur de l'OEHHA de 9 µg/m³, basée sur la même étude est construite en appliquant un facteur d'incertitude de 100 au lieu de 300. Cependant, il apparaît que la conversion de la LOAEL en LOAEL(HEC)¹² sur laquelle est basée cette valeur est erronée et ne prend pas en compte l'ensemble des termes de la formule de conversion. Par conséquent la confiance accordée à cette valeur est très limitée.

¹² HEC : Human Equivalent Concentration

Cyanure d'hydrogène (CAS n°74-90-8)**A) Propriétés intrinsèques de la substance**

Le cyanure d'hydrogène à l'état pur, se présente sous forme d'un liquide très volatil ou d'un gaz incolore, exhalant une odeur caractéristique d'amandes amères, habituellement détectable à la concentration de 1 ppm.

La plus grande partie du cyanure présent dans l'atmosphère l'est sous forme de cyanure d'hydrogène. Une petite partie peut également l'être sous forme métallique particulaire (EPA, 1984). Le cyanure d'hydrogène rigoureusement pur est un produit stable très résistant à la photolyse à des longueurs d'onde généralement observées lors d'un ensoleillement normal (Callaban et al., 1978).

La réaction la plus importante du cyanure d'hydrogène dans l'air est une réaction avec des radicaux hydroxyles aboutissant à une oxydation en monoxyde de carbone et en acide nitrique ; la photolyse et la réaction avec l'azote ne sont pas des processus de dégradation très importants et la réaction avec l'oxygène singulet est un processus de dégradation relativement rare excepté à des altitudes stratosphériques où l'oxygène singulet est présent à des concentrations plus élevées.

La vitesse de réaction avec les radicaux hydroxyles dans l'atmosphère dépend de l'altitude ; elle est 10 fois plus rapide dans les basses couches troposphériques (0-8 km) que dans les hautes couches troposphériques (10-12 km) (Cicerone and Zeller, 1983). Compte tenu de la constante de vitesse de réaction ($3.10^{-14} \text{ cm}^3 / (\text{molécule}/\text{sec})$) et de la concentration moyenne en radicaux hydroxyles de $5.10^5 \text{ molécules}/\text{cm}^3$, le temps de séjour pour la réaction de la vapeur de cyanure d'hydrogène avec des radicaux hydroxyles dans l'atmosphère est d'environ 2 ans. Cette valeur est conforme avec le temps de séjour atmosphérique dérivé par Cicerone et Zellner (1983) d'approximativement 2,5 ans, avec une gamme de 1,3 à 5,0 ans en fonction des concentrations en radicaux hydroxyles. En utilisant l'équation $t_{1/2} = 0.693\tau$ pour convertir le temps de séjour (τ) en demi vie ($t_{1/2}$) (Lyman 1982), un temps de séjour atmosphérique estimé pour le cyanure d'hydrogène de 2 à 3 ans, et la cinétique de premier ordre pour la réaction du cyanure d'hydrogène avec des radicaux d'hydroxyle, une demi-vie atmosphérique de 1,4 à 2,9 ans peut être calculée pour le cyanure d'hydrogène.

Voies d'exposition et absorption

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

Après métabolisation enzymatique, la substance est éliminée principalement par voie urinaire (accessoirement par voie cutanée) sous forme de thiocyanate, de toxicité extrêmement inférieure.

B) Valeurs guides

En milieu de travail, selon le décret du 26 avril 1988, la concentration en cyanure d'hydrogène ne doit pas dépasser $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne sur 8 heures et $2 \text{ mg}/\text{m}^3$ sur 15 minutes.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 117

C) Profil toxicologique

Classement

Le symbole qui caractérise le cyanure d'hydrogène est T+ : très toxique.

Les phrases de risque qui le caractérisent sont :

- R26/27/28 : très toxique par inhalation, contact avec la peau et ingestion.

Effets cancérogènes

Le cyanure d'hydrogène n'est pas classé cancérogène par l'Union Européenne.

Effets Mutagènes

Le cyanure d'hydrogène n'est pas classé mutagène par l'Union Européenne.

Effets sur la reproduction

Le cyanure d'hydrogène n'est pas classé reprotoxique par l'Union Européenne.

Autres effets toxiques

On attribue un assez grand nombre d'atteintes pathologiques non spécifiques à une exposition au cyanure d'hydrogène. Il semble qu'en milieu professionnel, on ne retrouve le plus souvent que des effets :

- généraux : céphalées, asthénies, vertiges.
- digestifs : nausées, vomissements, crampes abdominales.
- oculaires : conjonctivites.

On a également observé la possibilité de maux de tête, de faiblesse, de modifications du goût et de l'odorat, d'irritation de la gorge, de vomissements, de dyspnée à l'effort, de larmoiement, de colique abdominale, de salivation excessive, d'instabilité nerveuse et d'augmentation du volume de la thyroïde.

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 :

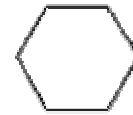
Cyanure d'hydrogène (74-90-8)						
exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Système nerveux central et thyroïde	homme	1000	RfC = 3 µg/m³	US EPA (1994)
			homme	300	REL = 9 µg/m ³	OEHHA (2002)
			-	-	TCA = 25 µg/m ³ valeur pour des cyanures libres	RIVM (2001)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

L'US EPA propose une valeur de **3 µg/m³** pour le cyanure d'hydrogène. Cette valeur basée sur des données humaines est celle que nous retiendrons dans la présente étude. Notre choix est basé sur le fait qu'il s'agisse de la valeur la plus contraignante basée sur la même étude que celle utilisée par l'OEHHA ; la différence résidant dans le choix des facteurs de sécurité.

ALCANES

Cyclohexane (CAS n° 110-82-7)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le cyclohexane est un liquide incolore et mobile, d'odeur âcre, pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à de nombreux solvants organiques. C'est un produit fortement volatil.

Le cyclohexane est utilisé principalement comme matière première dans l'industrie chimique. Il est utilisé dans la formulation de colles notamment les colles polychloroprène, dans les peintures et encres d'imprimerie. C'est également un solvant de résines, huiles, graisses, bitume, solvants d'extraction des huiles essentielles, utilisés dans la chimie fine et l'industrie pharmaceutique.

Voies d'exposition et absorption

Le cyclohexane est absorbé en quasi-totalité par ingestion et inhalation. On estime à 5 % le cyclohexane absorbé par voie cutanée lors d'un contact du cyclohexane liquide avec la peau.

La distribution à tous les organes est rapide avec une préférence pour les tissus adipeux. Le passage dans le lait maternel est également possible.

L'élimination du cyclohexane est essentiellement pulmonaire sous forme inchangée ou après métabolisation complète sous forme de CO₂.

Dans les urines, on retrouve trois métabolites essentiels : le cyclohexanol, le 1,2-cyclohexanediol et le 1,4-cyclohexanediol qui représente respectivement 0,5 %, 23,4 % et 11,3 % de la dose réellement absorbée.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets sur la reproduction

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

Effets cancérogènes

L'UE ne considère pas le cyclohexane comme présentant ou pouvant présenter des effets cancérogènes.

Effets mutagènes

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

Autres effets toxiques

Chez le rat, une étude montre que l'administration de cyclohexane, par inhalation, pendant 90 jours, à la concentration de 7 000 ppm provoque une légère toxicité hépatique. Aucun effet n'a été observé à 2 000 ppm.

Chez l'homme, aucun effet chronique n'a été imputé à une exposition chronique au cyclohexane seul, en particulier neuropathie ou atteinte hématologique. Les conséquences sur le système nerveux périphériques ont été étudiées lors d'une exposition professionnelle d'un petit nombre d'employés d'une fabrique de bagages : aucune anomalie de conduction motrice et sensitive n'a été notée.

D) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence

Les tableaux ci-après présentent les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancers du cyclohexane.

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

Cyclohexane (110-82-7) - autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Effet sur le développement	rat	300	RfC = 6 mg/m³	US EPA (2003)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour des effets chroniques par inhalation, l'US-EPA détermine une concentration de référence de **6 mg/m³**. Cette valeur a été établie à partir d'une étude sur des rats montrant une diminution du poids corporel à la génération T1 et T2.

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 cancérigènes

Les rares études disponibles ne permettent pas d'évaluer le potentiel cancérigène 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 µg.m⁻³	US EPA (2005)
			-	100	MRL = 2 000 µg/m ³	ATSDR (1999)

L'US-EPA a déterminé une RfC de 700 µg/m³ 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 foetal.

Une valeur de 200 µg/m³ 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 µg.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.

ALCENES

Propylène (CAS n° 115-07-1)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le propylène est un gaz incolore. Il est utilisé dans la fabrication de divers polymères. Le propylène est inflammable en présence de source d'ignition ou de chaleur.

Voies d'exposition et absorption

Ce produit est absorbé par les voies respiratoires.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

L'agent (le mélange, les circonstances d'exposition) ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme (**groupe 3**) selon le CIRC

Le propylène est classé dans le **groupe 4A** (substance non classifiable comme cancérogène pour l'homme) par l'ACGIH.

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

Effets mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Les principaux effets d'une toxicité chronique du propylène s'observent au niveau du système respiratoire. Deux études réalisées sur des rats ont montré une métaplasie ainsi qu'une hyperplasie épithéliale. Une inflammation de la cavité nasale a également été observée.

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).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 123

Propylène (115-07-1) - autres effets toxiques -						
Effet	Voie d'exposition	cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	valeur	source
chronique	Inhalation	Système respiratoire	rat	100	REL = $3.10^3 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OEHHA (2003)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

A partir d'une étude sur les rats, l'OEHHA a déterminé un REL (Risk Exposure Level) de $3 \text{ mg}/\text{m}^3$. C'est la seule valeur dont nous disposons et c'est celle que nous utiliserons dans la suite de l'étude.

ALCOOLS

Ethylène Glycol (CAS n° 107-21-1)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'éthylène glycol est un liquide hygroscopique incolore, sirupeux, de saveur douçâtre. Il est soluble dans l'eau, l'éthanol, l'acétone, l'acide acétique, la glycérine et la pyridine. Il est insoluble dans les hydrocarbures halogénés et les huiles.

Sa masse molaire est de 62,07 et sa densité est de 1,1135. Sa pression de vapeur est de 2,14.

L'éthylène glycol est utilisé comme :

- matière de base pour de nombreux antigels,
- liquide de réfrigération,
- agent humectant et plastifiant,
- agent de déshydratation,
- agent de synthèse.

Il est également utilisé dans :

- la fabrication d'explosifs,
- la fabrication de condenseurs électrolytiques.

Voies d'exposition et absorption

Ce produit est absorbé par la peau et les voies digestives. Il peut être absorbé par les voies respiratoires lorsqu'il est chauffé ou lorsqu'il est inhalé sous forme d'aérosol. C'est une substance peu volatile pour laquelle l'inhalation surviendra essentiellement lorsque des vapeurs seront engendrées par chauffage du liquide ou lorsqu'il y aura formation d'un brouillard.

L'éthylène glycol est rapidement distribué dans tout l'organisme. L'éthylène glycol a été détecté dans le sang et l'urine de volontaires exposés à de l'éthylène glycol sous forme d'aérosol (3 à 67 mg/m³, 1 à 5 microns, 20 à 22 heures pendant 4 semaines).

Chez l'homme, l'éthylène glycol ingéré est métabolisé au niveau du foie et des reins. Il se transforme en aldéhyde glycolique puis en acide glycolique, lequel est alors métabolisé en acide glyoxylique puis en acide oxalique.

L'élimination se fait principalement dans l'urine. On y retrouve de l'éthylène glycol sous forme inchangée (environ 22%), des sels de l'acide glycolique (34 à 44 %) et de l'acide oxalique (2,3%). On n'a pas retrouvé d'aldéhyde glycolique ni d'acide glyoxylique dans l'urine.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

L'éthylène glycol n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets cancérogènes par l'UE (absence de classement).

Effets Mutagènes

L'éthylène glycol n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes par l'UE (absence de classement).

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Des signes de dépression du système nerveux central, plusieurs cas de nystagmus et d'hyperlymphocytose ont été signalés chez des ouvrières exposées aux vapeurs d'éthylène glycol.

Des volontaires exposés à un mélange d'aérosols et de vapeurs d'éthylène glycol présentaient une irritation des muqueuses oculaires et des voies aériennes supérieures à partir de 137 mg/m³.

D) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

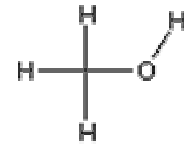
Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document.

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.

Ethylène Glycol (CAS N°107-21-1)					
Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Systèmes respiratoire et rénal – effets sur le développement	homme	100	REL = 400 µg/m ³	OEHHA (2003)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour des effets **chroniques par inhalation**, l'OEHHA établit une RfC de 400 µg/m³ à partir d'une étude sur des volontaires. L'effet critique observé est une irritation des voies respiratoires. L'effet observé est plutôt de type subchronique et un facteur de sécurité supplémentaire est appliqué pour protéger contre d'éventuels effets chroniques. C'est la valeur que nous retenons pour l'étude.

Méthanol (CAS n°67-56-1)**A) Propriétés intrinsèques de la substance**

L'alcool méthylique est un liquide mobile, incolore, volatil, d'odeur plutôt agréable lorsqu'il est pur. Il est employé dans la fabrication de produits organiques. Il dissout les graisses et un grand nombre de matières plastiques et de sels minéraux.

Ses vapeurs ont une densité très proche de celle de l'air et ainsi elles se disperseront uniformément dans une pièce (ni vers le haut, ni vers le bas). Sa concentration à saturation (128 000 ppm) est très élevée, par conséquent un déversement laisse s'évaporer une grande quantité de vapeur, et laisse entrevoir une atteinte rapide de la VEMP. L'alcool méthylique liquide est facilement absorbé par la peau, cependant en raison de sa volatilité, une proportion élevée du liquide s'évapore avant de pénétrer par la peau suite au contact accidentel avec le liquide. Sa grande solubilité dans l'eau permet de le rincer facilement.

Voies d'exposition et absorption

La métabolisation intervient essentiellement dans le foie et est régie par l'alcool déshydrogénase. Elle conduit à la formation d'aldéhyde formique, puis à l'acide formique et enfin au dioxyde de carbone, métabolites réellement responsable de l'action toxique. L'élimination du méthanol et de ses métabolites se fait dans l'air expiré et dans les urines.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologiqueEffets cancérogènes

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

Effets mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Il traverse le placenta chez l'animal et il est détecté dans le lait maternel chez l'humain.

Autres effets toxiques

L'alcool éthylique inhibe le métabolisme de l'alcool méthylique. Chez l'animal, le méthanol potentialise l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone.

Les études réalisées en milieu de travail ne permettent pas de définir les seuils d'action chronique de ce produit. Des concentrations de 1200 à 1800 ppm semblent entraîner des troubles oculaires analogues à ceux d'une intoxication aiguë. Des concentrations de 200 à 300 ppm entraîneraient des céphalées tenaces et récidivantes.

Le contact répété et prolongé avec le liquide peut entraîner des signes d'irritation cutanée : dermatose, érythème et desquamation.

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).

Méthanol (67-56-1)						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Effet sur le développement	souris	30	REL = 4 000 µg/m ³	OEHHA (2003)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour des effets **chroniques par inhalation**, l'OEHHA détermine une dose de référence de **4 mg/m³**. Cette valeur a été établie à partir d'une étude sur des souris montrant des effets tératogènes telles que des fentes palatines, des anomalies de la gouttière cervicale et des exencéphalies. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude chronique, aucun facteur d'ajustement n'a été employé puisque les effets sont liés à une exposition sur la période critique de la gestation concernant l'organogenèse.

ALDEHYDES

Acétaldéhyde (CAS n°75-07-0)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

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

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

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

Principales voies d'exposition et absorption

La substance peut être absorbée par inhalation et par ingestion. La rétention d'acétaldéhyde dans les poumons varie de 45 à 70%. L'absorption n'est pas clairement quantifiée. Il traverse aisément la barrière hémoméningée. Le passage transplacentaire est rapide.

Les hépatocytes sont le principal site du métabolisme de l'acétaldéhyde. Il se lie par ailleurs, spontanément avec de nombreuses substances endogènes pourvues de site nucléophiles.

Il peut être neutralisé par divers dérivés soufrés et la vitamine C.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

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

Les phrases de risque qui le représente sont :

- R1 (extrêmement inflammable),
- R40 (effet cancérigène suspecté)
- R36/37 (irritant pour les yeux et les voies respiratoires).

Effets cancérigènes

La substance est cancérigène possible pour l'homme (USEPA : **B2**, IARC : **2B**).

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

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

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

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

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

D) Relation Dose/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.

Acétaldéhyde (75-07-0) - effets cancérogènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer nasal	rat	ERU _i = 2,2.10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	US EPA (1991)
		rat	ERU _i = 2,7.10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	OEHHA (2002)

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

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues

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

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

Acétonitrile (CAS n°75-05-8)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'acétonitrile est un liquide incolore, de saveur douceâtre et d'odeur étherée. Il est miscible en toute proportion dans l'eau. Il est soluble dans les graisses et dans la plupart des solvants organiques à l'exception des hydrocarbures aliphatiques saturés.

Il est lui-même un bon solvant des graisses et des huiles, de certaines matières plastiques mais aussi de certain sels minéraux.

Voies d'exposition et absorption

L'acétonitrile peut pénétrer dans l'organisme par inhalation, par ingestion ou à travers la peau. Le produit absorbé est distribué dans les organes de façon assez uniforme et son élimination est relativement lente.

La majeure partie du produit est excrétée sous forme inchangée dans l'air exhalé d'une part et dans les urines d'autre part.

Une faible partie du produit est métabolisés avec libération d'ions cyanure et transformation de ces ions en thiocyanates.

L'action de l'acétonitrile diminuerait celle du tétrachlorure de carbone et potentialiserait celle de l'acétone et de l'alcool éthylique.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérigènes

Concernant le caractère cancérigène, l'US-EPA le classe actuellement en **catégorie D**. Cette classification est basée sur l'absence de donnée sur l'homme et sur l'existence de résultats équivoques (concernant l'apparition de tumeurs hépatocellulaires) dans les études expérimentales.

L'UE ne considère pas l'acétonitrile comme présentant ou pouvant présenter des effets cancérigènes.

Effets mutagènes

L'UE ne considère pas l'acétonitrile comme présentant ou pouvant présenter des effets mutagènes.

Effets sur la reproduction

L'UE ne considère pas l'acétonitrile comme présentant ou pouvant présenter des effets reprotoxiques.

Autres effets toxiques

Chez l'animal, les symptômes les plus fréquemment observés sont une inflammation pulmonaire, des dommages hépatiques et rénaux, une hémorragie cérébrale et une possibilité d'atteinte hématologique. Les symptômes peuvent se manifester plusieurs heures après l'exposition.

Chez l'homme, l'acétonitrile est responsable comme la plupart des solvants organiques, d'atteintes cutanées de type dermo-epidermite irritative, récidivante avec dessiccation de la peau et d'atteinte neurologiques se manifestant par une ébriété, des sensations de vertiges, voire des signes de syndrome narcotique. Les symptômes sont liés principalement à la libération d'ions cyanures dans l'organisme.

D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

Acétonitrile (75-05-8) - autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	-	Rat et souris	1000	RfC = 60 µg/m³	US EPA (1999)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour une exposition chronique par inhalation, l'US-EPA propose une concentration de référence de **60 µg/m³**. Cette valeur est élaborée à partir d'une étude sur des rats et des souris, pour laquelle un NOAEL de 336 mg/m³ a été déterminé.

Acroléine (CAS n° 107-02-8)**A) Propriétés intrinsèques de la substance**

L'acroléine est le produit de départ d'un grand nombre de réactions chimiques industrielles, en particulier pour la fabrication de méthionine, d'acide acrylique et de glutaraldéhyde. Elle est également utilisée hors de l'Union européenne comme biocide dans les lignes de fabrication et les eaux industrielles.

La masse molaire de l'acroléine est de 56,06. Son facteur de conversion est le suivant : 1 ppm = 2,293 mg/m³. La densité de l'acroléine est de 0,84.

Principales voies d'exposition et absorption

L'acroléine est une substance toxique par voie orale et très toxique par inhalation. Elle peut traverser la peau.

80 à 85% des vapeurs inhalées sont retenues dans le tractus respiratoire chez le chien. Chez le rat, l'absorption gastro-intestinale de l'acroléine est de 75 à 86%.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologiqueÉtiquetage

Les symboles classant l'acroléine dans les fiches sécurité sont T+ (très toxique) et F (facilement inflammable).

Les phrases de risque qui le représentent sont : R11 (facilement inflammable), R25 (toxique en cas d'ingestion), R26 (très toxique par inhalation) et R34 (provoque des brûlures).

Effets cancérigènes

L'acroléine n'est pas cancérigène par voie cutanée chez la souris, par inhalation chez le rat et le hamster, ou par voie orale chez le rat et la souris. Le seul effet observé est une augmentation de l'incidence des adénomes du cortex surrénalien chez le rat femelle exposé à 625 ppm, 5 jours par semaine pendant 100 semaines dans l'eau de boisson. L'acroléine peut être considérée comme mutagène faible, in vitro, suite à certains tests réalisés chez le hamster. Elle induit des effets embryotoxiques et tératogènes si elle est administrée directement au contact de l'embryon ou du fœtus. Ce produit est considéré comme un mutagène faible, in vitro, dans des tests bactériens.

Il n'y a pas d'étude épidémiologique concernant la cancérogénicité de l'acroléine. Les expérimentations animales portant sur la cancérogénicité de l'acroléine sont jugées insuffisantes. Par conséquent, l'acroléine est classée dans le groupe 3 (inclassifiable) par l'IARC. L'US-EPA estime que l'acroléine est possiblement cancérigène (groupe C).

L'acroléine n'est pas classée cancérigène par l'Union Européenne.

Effets Mutagènes

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

L'acroléine peut tout de même être considérée comme mutagène faible, in vitro, suite à certains tests réalisés sur des cellules de hamster et dans des tests bactériens. Elle induit des effets embryotoxiques et tératogènes si elle est administrée directement au contact de l'embryon ou du fœtus.

Effets sur la reproduction

L'acroleine n'est pas classée reprotoxique par l'Union Européenne.

Autres effets toxiques

Par inhalation, l'acroléine exerce une action immédiate intense sur les muqueuses respiratoires, associant dyspnée, toux et expectoration. Une intoxication systémique est parfois associée avec des nausées, vomissements, une hyper ou hypotension, une hyperexcitabilité myocardique, des crises convulsives ou même un coma. Les niveaux d'acroléine causant une irritation et des effets sur la santé sont de 0,07 mg/m³ pour la perception olfactive, 0,13 mg.m⁻³ pour l'irritation des yeux, 0,3 mg.m⁻³ pour l'irritation nasale et 0,7 mg.m⁻³ pour la diminution des fonctions respiratoires.

Les effets de l'acroléine lors d'expositions répétées chez l'homme n'ont pas été décrits. Les effets toxicologiques dus à une exposition répétée aux vapeurs d'acroléine par inhalation apparaissent chez plusieurs espèces d'animaux de laboratoires pour des concentrations comprises entre 0,39 et 11,2 mg.m⁻³.

D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

Les 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.

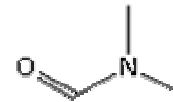
Acroléine (107-02-8) - autres effets toxiques					
Voie d'exposition	Cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Système respiratoire	rat	1000	RfC = 0,02 µg/m ³	US EPA (2003)
			300	REL = 0,06 µg/m ³	OEHHA (2000)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour **les risques chroniques non cancérogènes** par **inhalation** est la valeur de **0,02 µg/m³** établie par l'US-EPA (2003). En effet, dans une approche protectrice de la santé humaine, on prend la valeur la plus pénalisante soit la valeur de l'US-EPA.

N,N-diméthylformamide (CAS n°68-12-2)

A) Propriétés intrinsèques de la substance



Propriétés physico-chimiques et origine

Le N,N-diméthylformamide (DMF) est un solvant employé dans les fabrications de fibres acryliques et de cuirs synthétiques. Il est également employé comme solvant dans les résines, de nombreuses applications (peintures, adhésifs, films,...), pour réaliser des extractions et comme solvant des électrolytes. Il est utilisé comme intermédiaire, milieu et catalyseur en synthèse organique, en particulier pour la synthèse de produits pharmaceutiques.

Le N,N-diméthylformamide se présente sous la forme d'un liquide incolore, hygroscopique, de faible odeur aminée. Il est miscible à l'eau et à de nombreux solvants organiques. Sa masse molaire est de 73,09 g/mol, sa masse volumique de 0,9445 g/ml (à 25°C) et son point d'ébullition est de 153 °C à la pression atmosphérique. Sa tension de vapeur est de 0,35 kPa à 20°C, ce qui est fait, d'après la réglementation française, un composé organique volatil (COV).

Dans des conditions normales d'emploi, le N,N-diméthylformamide est un produit stable. Chauffé à des températures supérieures à 350 °C, il se décompose en diméthylamine, oxydes d'azote et oxydes de carbone.

En solution aqueuse ou en présence d'humidité, le DMF s'hydrolyse très lentement avec formation de diméthylamine et d'acide formique. L'hydrolyse est accélérée par les acides et les bases.

Le N,N-diméthylformamide peut réagir vivement avec les produits oxydants tels que nitrates et halogènes et avec les composés alkylés de l'aluminium. Les mélanges avec certains hydrocarbures halogénés, tels que le tétrachlorométhane et l'hexachlorobenzène, peuvent se décomposer en présence de fer et sous l'action de la chaleur. Ce produit est également incompatible avec le cuivre, l'étain et leurs alliages.

Le N,N-diméthylformamide peut réagir avec les chlorures d'acides minéraux en formant du chlorure de diméthylcarbamoyle suspecté d'être cancérigène.

Voies d'exposition et absorption

Le N,N-diméthylformamide peut pénétrer dans l'organisme par inhalation, ingestion et par contact cutané.

Métabolisation

Le métabolisme est principalement hépatique. L'oxydation d'un groupe de méthyle constitue la première étape du métabolisme. Les principaux produits du catabolisme sont le N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide (HMMF) et le N-hydroxyméthylformamide (HMF). D'autres métabolites urinaires ont été identifiés : la diméthylamine et la méthylamine (produites en très faibles quantités) et surtout une entité réactive qui se conjugue avec le glutathion et qui est finalement éliminée dans les urines sous forme d'un mercapturate, la S-(N-méthylcarbamoyl)-N-acétylcystéine (MCAC).

La biotransformation du N,N-diméthylformamide est diminuée par l'administration préalable d'éthanol.

La demi-vie plasmique du N,N-diméthylformamide inchangé est brève. Elle augmente avec la quantité administrée. La demi-vie d'élimination de N,N-diméthylformamide chez l'homme est de 0,5 à 1,5 h après une exposition de 4h à 21 ou 53 ppm.

Le principal métabolite urinaire est le HMMF. Son élimination est rapide et représente chez l'homme 15 à 25 % de la dose de N,N-diméthylformamide absorbée. Il ne s'accumule pas chez des travailleurs exposés à des concentrations atmosphériques inférieures ou égales à 10 ppm. L'élimination de MCAC chez l'homme représente 10 à 23 % de la quantité administrée. Le HMF urinaire est dosé sous forme de formamide ; il représente 8 à 24 % du N,N-diméthylformamide absorbé chez l'homme. Enfin, le N,N-diméthylformamide n'est que partiellement excrété dans les urines sous forme inchangée (0,5 à 1,5 %).

B) Valeurs Guides

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 136

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

En France le décret 2002-213 de février 2002 fixant 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 le DMF.

C) Profil toxicologique

Classement

Le symbole classant le N,N-diméthylformamide est T, pour toxique.

Les phrases de risque qui représentent le DMF sont :

- ❖ R61 (risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant),
- ❖ R20/21 (Egalement nocif par inhalation et par contact avec la peau),
- ❖ R36 (irritant pour les yeux).

Effets cancérogènes

Une étude de cohorte a montré un excès de mélanomes, de cancers oropharyngés et de cancers de la prostate chez des travailleurs ayant utilisé du N,N-diméthylformamide.

Une étude cas-témoin n'a pas mis en évidence de liaison entre l'exposition au N,N-diméthylformamide, d'une part, et la survenue de mélanomes, de cancers oropharyngés, hépatiques, testiculaires et prostatiques d'autre part.

Divers biais gênent l'interprétation des résultats de ces études dont les résultats sont contradictoires.

L'Union Européenne ne classe pas le N,N-diméthylformamide en tant qu'agent cancérogène.

Le CIRC le classe en groupe 3 : l'agent (le mélange, les circonstances d'exposition) ne peut être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme.

L'ACGIH le classe dans le groupe A4 : substance non classifiable comme cancérogène pour l'homme.

Enfin, pour l'US EPA (IRIS) l'effet cancérogène du N,N-diméthylformamide n'a pas été classé.

En l'état actuel des données, nous ne considérerons pas les effets cancérogènes du N,N-diméthylformamide.

Effets Mutagènes

L'UE ne considère pas le DMF comme présentant des effets mutagènes.

En l'état actuel des données, nous ne considérerons pas les effets mutagènes du DMF.

Effets sur la reproduction

L'UE classe le N,N-diméthylformamide dans la **catégorie 2** des agents reprotoxiques (substance devant être assimilée à une substance causant des effets toxiques sur le développement de l'espèce humaine).

Autres effets toxiques

Pour une exposition aiguë ou chronique, le tableau de l'intoxication systémique associe diversement :

- ❖ un syndrome neurologique précoce avec céphalées, asthénie, sensations vertigineuses, régressant rapidement à l'arrêt de l'exposition,
- ❖ un syndrome douloureux abdominal fréquent avec épigastralgies, nausées, vomissements, anorexie, troubles du transit, parfois crampes digestives, survenant de quelques heures à ' jours après l'exposition,
- ❖ une hépatite cytolitique, ou mixte à prédominance cytolitique, survenant 24 heures à 3 jours après contamination et régressant en quelques jours à semaines,
- ❖ un syndrome antabuse, survenant à l'occasion d'une prise d'éthanol quelques heures à quelques jours après le contact avec le N,N-diméthylformamide et marqué par une vasodilatation périphérique prédominant à la face, au cou et à la partie supérieure du tronc, responsable d'une

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 137

hypotension, d'une tachycardie, de céphalées et de tensions vertigineuses, et s'accompagnant fréquemment de sueurs, vomissements et sensation d'oppression thoracique.

Le N,N-diméthylformamide pur ou en solution concentrée est modérément irritant pour la peau en cas de contamination brève. Mais il peut produire des lésions cutanées sévères si le contact est prolongé : des brûlures du deuxième degré ont été observées.

Lors d'une exposition chronique à des concentrations élevées, une hépatite est fréquemment notée. Elle est le plus souvent observée chez les sujets qui ont simultanément un ou plusieurs des 3 autres syndromes (neurologique, abdominal, antabuse). Il n'a jamais été rapporté de transaminase lorsque la concentration atmosphérique ne dépassait pas la valeur limite proposée dans la plupart des pays (10 ppm ou 30 mg/m³).

Les troubles digestifs (épigastralgies, nausées, vomissements, anorexie) sont fréquents ; un syndrome antabuse ou une élévation de l'activité des gamma-GT sont possibles pour des expositions inférieures à 10 ppm.

Le syndrome neurologique (céphalées, asthénie, sensations vertigineuses) est plus rarement rapporté.

Une étude de cohorte a montré un excédent des décès toutes causes confondues, par cardiopathies ischémiques et par maladie du tube digestif, chez des travailleurs exposés au N,N-diméthylformamide. Toutefois, il n'existait pas de relation dose-effet entre l'exposition au solvant et la mortalité.

L'exposition répétée au N,N-diméthylformamide peut être responsable d'une irritation de la peau, des muqueuses oculaires et des voies respiratoires.

D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

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

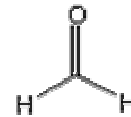
Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada).

N,N-diméthylformamide (CAS n°68-12-2)						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
chronique	inhalation	Systèmes digestif et hépatique	homme	300	RfC = 30 µg/m ³	US-EPA (1990)
		Systèmes digestif et respiratoire	homme	100	REL = 80 µg/m ³	OEHHA (2000)
		Système hépatique	homme	50	TC = 100 µg/m ³	Health Canada (2000)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

L'ensemble des organismes se base sur la même étude pour établir leurs valeurs de référence. L'US-EPA applique un facteur de sécurité supplémentaire en raison d'un manque de données relatives aux effets reprotoxiques. Ce facteur de sécurité n'a pas été repris par l'OEHHA, qui a préféré appliquer un facteur de sécurité intermédiaire pour l'utilisation d'un LOAEL et pour l'utilisation de données en mode subchronique. Il est à noter que l'UE classe le N,N-diméthylformamide dans la **catégorie 2** des agents reprotoxiques (substance devant être assimilée à une substance causant des effets toxiques sur le développement de l'espèce humaine). La valeur retenue pour les effets toxiques hors cancer par inhalation est la valeur de l'US-EPA soit 30 µg/m³.

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 cancérigènes

La substance est probablement cancérigène 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 cancérigènes possibles.

Les différentes classifications énoncées dans ce paragraphe font uniquement référence aux propriétés cancérigènes 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.

Effets Mutagènes

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 139

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

Formaldéhyde (50-00-0) - effets cancérogènes -

RBx393/CBxA050258/A12977

Valeurs de référence

28/04/2006

Page : 140

Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer nasal	rat	ERU _i = 1,3.10⁻⁵ (µg/m³)⁻¹	US EPA (1991)
		rat	ERU _i = 6.10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	OEHHA (2002)

L'US-EPA propose une valeur d'excès de risque unitaire par inhalation (ERU_i) de 1,3.10⁻⁵ (µg/m³)⁻¹ soit 1,1.10⁻⁵ 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 µg/m ³	ATSDR (1999)
			10	REL = 3 µg/m³	OEHHA (2003)
Ingestion	Système gastro-intestinal	rat	100	MRL = 0,2 mg/kg/j	ATSDR (1999)
		rat	100	RfD = 0,2 mg/kg/j	US EPA (1990)
		rat	100	DJT = 0,15 mg/kg/j	OMS (1989)

L'ATSDR propose un MRL de 0,008 ppm (0,01 mg/m³) pour une exposition chronique par inhalation. Le MRL est dérivé d'un LOAEL de 0,24 ppm (0,3 mg/m³) 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 µg/m³ pour une exposition chronique par inhalation. Le MRL est dérivé d'un NOAEL de 0,032 mg/m³ 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 **cancérogènes par inhalation** est la valeur de l'ERU_i proposée par l'US-EPA de **1,3 10⁻⁵ (µg/m³)⁻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 µg/m³** 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.

CETONES

Acétone (CAS n°67-64-1)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'acétone est un liquide incolore, très volatil, d'odeur suave et pénétrante détectable à 13 ppm. Son facteur de conversion est le suivant : 1 ppm = 2,375 mg/m³. Elle est totalement miscible dans l'eau et avec un grand nombre de solvants organiques, notamment l'éthanol, l'oxyde de diéthyle et les esters.

L'acétone est l'un des solvants organiques les plus utilisés. Comme solvant, elle dissout les gommages, les résines, les dérivés de cellulose, les graisses et les huiles. On l'utilise aussi dans diverses formulations dont les peintures, décapants, colles, encres et teintures.

C'est aussi un intermédiaire de synthèse pour certains explosifs et de nombreux matériaux et polymères et la matière première pour la synthèse de nombreux autres solvants et produits chimiques comme la méthyl isobutyl cétone ou l'acide acétique.

La masse molaire de l'acétone est de 58,08 g/mol. Sa densité est de 0,783.

Principales voies d'exposition et absorption

En milieu de travail, l'acétone est absorbée principalement par les voies respiratoires. Elle peut également être absorbée par la peau et les voies digestives.

Hautement volatile, elle est absorbée à 75% environ par voie pulmonaire ; l'importance de la pénétration cutanée n'est pas évaluée avec précision mais existe néanmoins. L'élimination se fait par voie pulmonaire pour 40 à 70% sous forme inchangée et 30% dans les urines sous forme inchangée ou métabolisée.

Une dose d'acétone est éliminée en 16 heures environ.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Les symboles classant l'acétone sont Xi (irritant) et F (facilement inflammable).

Les phrases de risque qui le représente sont :

- R36 (irritant pour les yeux),
- R66 (l'exposition répétée peut provoquer dessèchements ou gerçures de la peau),
- R67 (l'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges).

Effets cancérogènes

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

Il n'y a aucune étude concernant la cancérogénicité de l'acétone par voie orale ou par inhalation chez l'homme ou l'animal. Cependant, lors d'une étude rétrospective de mortalité concernant des employés (697 hommes et 251 femmes) d'une industrie de fibre de cellulose qui utilisait l'acétone comme unique solvant (380, 770 et 1 070 ppm; exposition de 3 mois à 23 ans), aucun excès de mortalité, incluant les néoplasmes malins, n'a été observé.

Effets Mutagènes

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

Plusieurs études chez plusieurs espèces animales suggèrent l'absence d'effet mutagène.

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Au cours d'expositions répétées, en dehors des phénomènes d'irritation oculaire et respiratoire, il est parfois noté des signes neurologiques subjectifs (asthénie, somnolence, vertige). Au niveau cutané, une dermatose d'irritation est possible.

L'exposition répétée ou prolongée peut aussi engendrer une certaine tolérance, c'est-à-dire que l'odeur et les effets irritants seront perçus à des concentrations plus élevées.

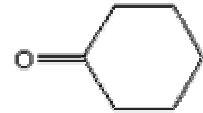
D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

Les 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.

Acétone (67-64-1) - autres effets toxiques						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Système nerveux	homme	100	MRL = 30,9 mg/m³	ATSDR (1994)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les **risques chroniques** non cancérigènes par **inhalation** est la valeur de **30,9 mg/m³**, établie par l'ATSDR (1994). Cette valeur est la seule disponible sur les principales bases de recherche, on la retiendra donc pour l'étude sanitaire.

Cyclohexanone (CAS N° 108-94-1)**A) Propriétés intrinsèques de la substance**

La cyclohexanone est utilisée comme :

- solvant de matière plastique cellulosique et vinyliques,
- solvant ou additif pour peintures, verni, encre, insecticides ou fongicides,
- intermédiaire de synthèse, notamment dans la fabrication de certaines résines, de polyamides, de pesticides.

Dans les conditions normales, la cyclohexanone se présente sous forme d'un liquide incolore, de volatilité moyenne (pression de vapeur = 0,56 KPa à 25°C). Son odeur (limite olfactive = 0,88 ppm avec 1 ppm = 4,014 mg/m³) rappelle celle de l'acétone et de la menthe. Elle est soluble dans l'eau à raison de 9% en poids à 20°C et miscible dans la plupart des solvants organiques usuels.

Sa masse molaire est de 98,14 et sa densité est de 0,948.

Voies d'exposition et absorption

Ce produit est absorbé par les voies respiratoires, la peau et les voies digestives. Quelle que soit la voie considérée, cette absorption n'a jamais été précisément quantifiée.

La cyclohexanone est rapidement distribuée dans l'organisme et métabolisée en cyclohexanol qui est excrété dans les urines sous forme de glucuroconjugué. Il n'y a pas d'accumulation en cas d'administration répétée.

Par ailleurs, la cyclohexanone et probablement le cyclohexanol sont partiellement expirés sous forme inchangée.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologiqueEffets cancérogènes

La cyclohexanone n'est pas considérée en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets cancérogènes par l'UE (absence de classement).

Selon le C.I.R.C. l'agent (le mélange, les circonstances d'exposition) ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3).

Effets Mutagènes

La cyclohexanone n'est pas considérée en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes par l'UE (absence de classement).

Effets sur la reproduction

La cyclohexanone n'est pas considérée en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets reprotoxiques par l'UE (absence de classement).

Autres effets toxiques

Lors d'études sur des animaux, en cas d'intoxication grave par inhalation, des dommages hépatiques (dégénérescence) et rénaux (glomérulonéphrite), ont été observés avec possibilité de lymphocytose, de lymphopénie et de réduction de la ventilation pulmonaire.

Ce produit est irritant pour les yeux (possibilité de dommages cornéens). Il peut causer l'irritation de la peau. L'exposition aux vapeurs de ce produit cause l'irritation des yeux (possibilité d'opacification de la cornée) et des voies respiratoires supérieures.

Suite au contact prolongé, ce produit exerce une action dégraissante sur la peau. Il peut causer des rougeurs, de la desquamation et des fissurations.

D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France.

Cyclohexanone – autres effets toxiques -						
Effet	Voie d'exposition	cible	espèce	Facteur de sécurité	valeur	source
chronique	inhalation	Systèmes rénal et hépatique	lapin	1000	TCA = 136 µg/m³	RIVM (2001)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques pour une exposition **chronique** à la cyclohexanone **par inhalation**, est la valeur du RIVM, soit **136 µg/m³** établie à partir d'un LOAEL ajusté de 136 mg/m³ auquel un facteur de sécurité de 1000 a été appliqué (10 pour la variabilité inter et 10 pour la variabilité intra-spécifique, et 10 pour l'utilisation d'un LOAEL).

Méthyléthylcétone (MEK) (CAS n°78-93-3)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Propriétés physico-chimiques et origine

La méthyléthylcétone (MEK) ou 2-butanone est un liquide incolore, peu dense ($d = 0,805$), volatil (pression de vapeur = 9,5 KPa), dégageant une forte odeur sucrée (limite olfactive : 5,4 ppm avec 1 ppm = 2,949 mg/m³).

La méthyléthylcétone est un produit stable dans les conditions usuelles. Elle peut agir vivement avec les agents oxydants puissants comme l'acide chromique, l'acide nitrique, les peroxydes notamment le peroxyde d'hydrogène et l'ozone. L'oxydation de la méthyléthylcétone peut dans certains cas conduire à la formation de peroxydes.

Voies d'exposition et absorption

La méthyléthylcétone est absorbée à 75% par voie respiratoire et environ 30% sont éliminés sous forme inchangée dans l'air expiré. Le reste est éliminé par les urines sous forme de dérivés conjugués. Le produit augmente l'activité de certaines enzymes du foie. La substance peut également être absorbée par ingestion.

B) Valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) et la directive de la CE (03/11/98) ne donnent pas de valeur guide pour la méthyléthylcétone.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour la méthyléthylcétone. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne propose pas non plus de valeur guide pour cette substance.

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

C) Profil toxicologique

Classement

L'arrêté du 27 Juin 2000 (JO du 27 Juillet 2000) modifiant l'arrêté du 29 Avril 1994 (JO du 8 Mai 1994) proposant la classification nous donne les phrases de risque suivantes :

- R11 : facilement inflammable,
- R36 : Irritant pour les yeux,
- R66 : l'exposition répétée peut provoquer dessèchement et gerçure de la peau,
- R67 : l'inhalation de vapeurs peut provoquer vertiges et somnolence.

Effets cancérogènes

La méthyléthylcétone est classée **D** par l'US-EPA. La substance n'a pas fait l'objet d'un classement par l'Union Européenne quant à son caractère cancérogène.

Il n'y a pas d'effets cancérogènes connus attribuables à la méthyléthylcétone. On n'a pas détecté d'évidence claire d'un risque accru de cancer chez des travailleurs exposés simultanément à la méthyl éthyl cétone et au benzène ou au toluène (concentrations inconnues), dans une usine où l'on enlève la paraffine des lubrifiants (secteur de la pétrochimie).

Dans une autre étude chez des travailleurs du même type d'industrie (exposition mixte au toluène et à d'autres solvants, exposition estimée à 1-4 ppm de méthyl éthyl cétone), il n'y avait aucune évidence de cancer.

Effets Mutagènes

La substance n'a pas fait l'objet d'un classement par l'Union Européenne quant à son caractère mutagène.

Les divers tests effectués se sont avérés négatifs (test de synthèse d'ADN non programmé et d'aberrations chromosomiques sur les hépatocytes de rat, test de mutation sur les lymphomes de souris, test d'inhibition de la synthèse d'ADN sur des lymphocytes humains).

Effets sur la reproduction

La substance n'a pas fait l'objet d'un classement par l'Union Européenne quant à son caractère reprotoxique.

Chez la femelle, aucune atteinte histologique des organes reproducteurs n'a été observée chez des rats exposés par inhalation (0, 1 250, 2 500 et 5 000 ppm; 6 h/j; 5 j/sem; pendant 90 jours) (Cavender 1981 cité dans l'ATSDR 1992). Chez le mâle, Aucune atteinte des testicules (histopathologie ou poids) n'a été observée chez des rats exposés par inhalation (0, 1 250, 2 500 et 5 000 ppm; 6 h/j; 5 j/sem; pendant 90 jours).

Deux séries d'expériences réalisées chez le rat, exposés à des vapeurs pendant la période de gestation, ont montré l'existence d'anomalies squelettiques et un retard de développement. L'action embryotoxique, fœtotoxique et tératogène apparaît modérée.

La présence de la méthyl éthyl cétone a été rapportée lors d'une étude destinée à identifier, en milieu urbain, les contaminants pouvant se retrouver dans le lait. Cependant, aucune relation avec l'exposition professionnelle ne peut être établie (Pellizzari et al., 1982).

Autres effets toxiques

Les principaux effets décrits au cours d'expositions professionnelles à la méthyléthylcétone concernent son action irritante. Dès 200 ppm, une irritation de la gorge, des yeux et du nez est observée chez des personnes non habituées. Pour des concentrations plus élevées, des troubles digestifs et des céphalées apparaissent. Une exposition à 33 000 ppm est rapidement intolérable. Le contact cutané répété entraîne une dermatose par effet dégraissant. La substance peut avoir des effets sur le système nerveux central. Des essais sur des animaux ont montré qu'il était possible que le produit ait des effets toxiques sur la reproduction.

Des études épidémiologiques et des études de cas concernant des expositions à la MEK en milieu de travail rapportent des effets sur le système nerveux central tels que des maux de tête, une perte d'appétit et de poids, des troubles gastro-intestinaux, des étourdissements et de la somnolence. Puisque les études ont été réalisées chez des travailleurs exposés simultanément à plusieurs solvants, il est difficile de relier ces effets à l'exposition à la MEK.

Une étude rapporte qu'un travailleur exposé à la MEK par inhalation et par la voie cutanée pendant au moins 2 ans a eu des symptômes réversibles tels que des tremblements, des troubles de la coordination et des mouvements musculaires involontaires. L'étude ne précise pas les concentrations en milieu de travail et l'auteur note qu'un seul des travailleurs exposés a été affecté.

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).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 147

MEK - autres effets toxiques -					
Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Effets sur le développement	souris	300	RfC = 5 000 µg/m³	US-EPA (2003)

Les valeurs fournies par l'US-EPA sont basées sur des études expérimentales concernant des effets reprotoxiques.

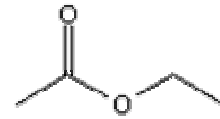
E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Bien que le degré de confiance accordé à cette valeur soit relativement faible, nous retiendrons la valeur proposée par l'US-EPA soit **5 000 µg/m³**, pour caractériser les **effets toxiques non cancérogènes associés à une exposition par inhalation** au méthyléthylcétone. C'est la seule valeur dont nous disposons actuellement.

ESTERS

Acétate d'éthyle (CAS n° 141-78-6)

A) Propriétés intrinsèques de la substance



Propriétés physico-chimiques et origine

L'acétate d'éthyle est un liquide incolore et volatil à odeur fruitée perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 3,9 ppm (1 ppm = 3,604 mg/m³). L'acétate d'éthyle est miscible à de nombreux solvants organiques (éthanol, acétone, oxyde de diéthyle...). Dans les conditions normales d'emploi, l'acétate d'éthyle est un produit stable. Toutefois, il s'hydrolyse assez facilement au contact de l'eau, y compris l'humidité atmosphérique, en formant de l'acide acétique et de l'éthanol. Sa solubilité dans l'eau est de 87 g/l à 20°C.

L'acétate d'éthyle est un liquide très inflammable dont les vapeurs forment un mélange explosif avec l'air.

L'acétate d'éthyle est un solvant utilisé dans de nombreuses applications comme solvant de la nitrocellulose, dans la préparation de vernis, de laques, d'encre et de diluant, dans la fabrication de poudre sans fumée, de cuirs artificiels, de film photographiques, dans l'industrie des arômes et des parfums et pour la synthèse organique.

Voies d'exposition et absorption

Le taux de rétention pulmonaire est de 50 à 60 % après l'inhalation de concentrations variant de 94 à 137 ppm chez des volontaires.

Le taux d'absorption cutanée in vitro a été calculé (1,14 mg/cm²/h) à l'aide de ses propriétés physiques. L'acétate d'éthyle est distribué dans l'organisme par la circulation sanguine. Il a été détecté dans le cerveau de rat après inhalation d'une concentration de 5 % pendant 15 minutes. Chez l'animal, il est immédiatement transformé dans la cavité nasale, puis dans le plasma et le foie. L'acétate d'éthyle est rapidement hydrolysé en éthanol et en acide acétique.

B) Concentrations dans l'environnement et valeurs guides

Concentrations dans l'environnement

Les données actuelles ne permettent pas d'établir de concentrations ubiquitaires dans l'air, les sols, les sédiments et les eaux souterraines.

Valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) et la directive de la CE (03/11/98) ne donnent pas de valeur guide pour l'acétate d'éthyle.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour l'acétate d'éthyle. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne propose pas non plus de valeur guide pour cette substance.

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

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 149

C) Profil toxicologique

Etiquetage

L'arrêté du 27 Juin 2000 (JO du 27 Juillet 2000) modifiant l'arrêté du 29 Avril 1994 (JO du 8 Mai 1994) proposant la classification nous donne les phrases de risque suivantes :

- R11 : facilement inflammable,
- R36 : Irritant pour les yeux,
- R66 : l'exposition répétée peut provoquer dessèchement et gercure de la peau,
- R67 : l'inhalation de vapeurs peut provoquer vertiges et somnolence.

Effets cancérogènes

Dans une étude effectuée chez la souris (injection intrapéritonale ; 3,6 et 18 g/kg/jour, 32 semaines), on ne retrouve pas d'augmentation significative du nombre de tumeurs pulmonaires. Ces résultats sont insuffisants pour faire une évaluation adéquate de la cancérogénicité.

Effets Mutagènes

Plusieurs études ont été faites pour évaluer la mutagénicité. Les résultats obtenus chez des travailleurs exposés à plusieurs solvants, dont l'acétate d'éthyle (de 0,27 à 35 ppm), se sont avérés négatifs. Les études *in vivo* effectuées chez l'animal sont négatives (micronoyaux), mais leur variété est insuffisante. Le nombre d'études *in vitro* s'avère restreint. Les données actuelles ne permettent pas de conclure concernant le potentiel mutagène de l'acétate d'éthyle, mais elles sont indicatrices de l'absence de l'effet.

Effets sur la reproduction

Des études épidémiologiques effectuées chez des travailleuses de laboratoire et de l'industrie de la chaussure exposées à plusieurs solvants, dont l'acétate d'éthyle, n'ont pas rapporté d'incidence accrue d'avortements spontanés. Des études chez l'animal ne permettent pas de conclure à cause des limitations expérimentales (ex. nombre insuffisant de doses, pureté inconnue).

La présence de l'acétate d'éthyle a été rapportée lors d'une étude destinée à identifier, en milieu urbain, les contaminants pouvant se retrouver dans le lait maternel.

Autres effets toxiques

Peu de données sont disponibles sur la toxicité humaine de l'acétate d'éthyle utilisé isolément (ce solvant se présentant le plus souvent associé à d'autres produits chimiques). A faibles concentrations, sa toxicité semble peu importante comparativement à celle de beaucoup de solvants industriels. Par contre, à fortes doses, particulièrement à température ambiante élevée, les vapeurs émises sont susceptibles de provoquer des atteintes en rapport avec un pouvoir fortement irritant pour les muqueuses ainsi que des effets sur le système nerveux central.

A l'exception des effets irritants sur les muqueuses, les esters aliphatiques saturés ne semblent pas exercer de toxicité cumulative. Mais il existe peu de données épidémiologiques sur la toxicité chronique de l'acétate d'éthyle.

L'acétate d'éthyle participe probablement à la survenue du psychosyndrome organique dû aux solvants : irritabilité, troubles de la concentration, troubles du sommeil, troubles de la mémoire et baisse de l'efficacité intellectuelle. Une irritation chronique des yeux a été rapportée chez des ouvriers exposés à l'acétate d'éthyle.

Une dermite (avec desquamation, rougeur et prurit) peut survenir après contact répété ou prolongé avec de l'acétate d'éthyle.

D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France.

L'US-EPA propose une RfD de 0,9 mg/kg/j (1988) pour l'exposition chronique par ingestion à l'acétate d'éthyle. En absence de VTR pour l'inhalation, nous allons dériver la RfD proposée par l'US-EPA conformément aux prescriptions de l'INERIS présentées dans le chapitre 1 du présent document :

$$VT_i = \frac{VTR_o \times P \times FA_o}{V_{resp} \times FA_i}$$

avec :

VT_i : Valeur Toxicologique par inhalation dérivée de la valeur toxicologique de référence pour la voie orale en mg/m³,

VTR_o : Valeur Toxicologique de référence pour la voie orale en mg/kg/j,

V_{resp} : Volume respiratoire de la cible en m³/j,

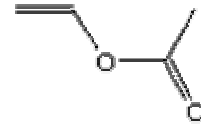
P : Poids corporel de la cible en kg,

FA : Facteur d'absorption. nous considérerons le facteur d'absorption pour la voie orale de 0,8.

Nous prendrons comme cible un enfant de poids corporel de 15 kg et volume respiratoire de 10 m³. Ainsi, on obtient par le calcul présenté ci-dessus une VT_i de 1,08 mg/m³ (1080 µg/m³).

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VT_i de **1,08 mg/m³** (1080 µg/m³) issue de la dérivation de la RfD proposée par l'US-EPA sera retenue pour caractériser les effets non cancérogènes associés à une exposition chronique par voie respiratoire.

Acétate de Vinyle (CAS n° 108-05-4)**A) Propriétés intrinsèques de la substance**

L'acétate de vinyle est un liquide transparent et incolore. Son odeur fruitée, initialement agréable à faible concentration, devient vite âcre et irritante à plus forte concentration. L'odeur de l'acétate de vinyle peut être détectée à partir d'environ 0,1 ppm (1ppm= 3,52 mg/m³). Cette valeur est suffisamment inférieure à la VEMP (10 ppm).

L'acétate de vinyle sert à la fabrication de plusieurs polymères tels que l'acétate de polyvinyle, l'alcool de polyvinyle, l'acétal de polyvinyle, des copolymères d'acétate de vinyle et d'éthylène, et copolymère d'acétate de vinyle et de chlorure de polyvinyle; plusieurs de ces polymères sont utilisés dans la production d'adhésifs, résines, peintures, vernis, films et emballages alimentaires.

L'acétate de vinyle contient généralement un inhibiteur de polymérisation, l'hydroquinone (entre 3 et 17 ppm) ou le diphénylamine (200 à 300 ppm), ou alors une combinaison des deux.

Voies d'exposition et absorption

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

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologiqueEffets cancérogènes

L'acétate de vinyle n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets cancérogènes par l'UE (absence de classement).

L'agent (le mélange) est considéré comme cancérogène possible pour l'homme (groupe **2B**) par le CIRC.

Effets Mutagènes

L'acétate de vinyle n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes par l'UE (absence de classement).

Effets sur la reproduction

L'acétate de vinyle n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets sur le développement et la fertilité par l'UE (absence de classement).

Autres effets toxiques

Ce produit peut causer l'irritation des yeux. L'exposition aux vapeurs de ce produit cause l'irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures.

Suite au contact répété ou prolongé, ce produit exerce une action dégraissante sur la peau. Il peut causer des rougeurs, de la desquamation et des fissurations

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

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 152

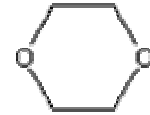
Acétate de vinyle (108-05-4)					
Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Système nasal	Rat et souris	30	RfC = 200 µg/m³	US-EPA (1990)
			30	RfC = 200 µg/m ³	OEHHA (2001)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour des effets chroniques par inhalation, L'US-EPA comme l'OEHHA établissent une RfC de 200 µg/m³ à partir d'une étude sur des rats et des souris. L'effet critique observé est une infiltration des tissus épithéliaux du nez ainsi que des troubles respiratoires. C'est la valeur que nous retenons pour l'étude.

ETHERS

1,4-Dioxane (CAS n°123-91-1)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le dioxane est principalement utilisé comme :

- solvant dans les domaines très variés tels que l'industrie des peintures et des vernis, les détergents et agents de nettoyage, les cosmétiques, les insecticides et herbicides, l'industrie du caoutchouc et des matières plastiques, la production de la pulpe de bois
- agent d'extraction des huiles animales et végétales,
- produit de laboratoire (chromatographie...).

Il se présente sous la forme d'un liquide incolore, d'odeur étherée. Il est miscible à l'eau en toutes proportions et à la plupart des solvants organiques.

La masse molaire du dioxane est de 88,12. Son facteur de conversion est le suivant : 1 ppm = 3,603 mg/m³. La densité du dioxane est de 1,034.

Principales voies d'exposition et absorption

Le 1,4-dioxane est absorbé par voie orale et par inhalation.

Il est rapidement absorbé, chez l'homme, à plus de 50% de la concentration d'exposition par inhalation.

L'absorption cutanée n'a pas été quantifiée mais elle a été montrée, in vitro, sur de la peau humaine sous occlusion et, in vivo, chez le singe exposé à du 1,4-dioxane radiomarqué. Après absorption, il est rapidement éliminé du sang, métabolisé et excrété dans l'urine.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Les symboles classant le dioxane dans les fiches sécurité sont Xn (nocif) et F (facilement inflammable).

Les phrases de risque qui le représente sont : R36/R37 (irritant pour les yeux et les voies respiratoires), R40 (effet cancérigène suspecté – preuves insuffisantes) et R66 (l'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau)

Effets cancérigènes

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

Deux études de mortalité n'ont pas montré d'excès de risque de cancers chez les salariés professionnellement exposés au dioxane, mais elles portent sur des effectifs restreints d'individus. Il est par contre démontré que le dioxane est cancérigène chez le l'animal ; il provoque des tumeurs hépatiques et nasales.

Effets Mutagènes

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

Aucune donnée n'a été rapportée concernant des effets mutagènes chez l'homme. On signale l'absence d'augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes de six salariés exposés au dioxane.

Effets sur la reproduction

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

Aucune donnée n'a été rapportée concernant la toxicité éventuelle pour la reproduction chez l'homme. Il est embryotoxique chez le rat à des doses toxiques pour les mères. Il n'est pas tératogène.

Autres effets toxiques

Plusieurs études rétrospectives n'ont pas retrouvé d'effets sur la santé humaine lors d'exposition chronique au dioxane.

Chez l'animal, la cavité nasale, la trachée, les poumons et le foie sont les cibles privilégiées d'une exposition prolongée par voie orale. Pour l'inhalation, aucune modification n'a été observée après une exposition du rat à la plus forte concentration (400 mg/m³) pendant 2 ans.

En exposition aiguë, le 1,4-dioxane est essentiellement narcotique, hépatotoxique et irritant pour les muqueuses respiratoires et oculaires.

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.

1,4-dioxane (123-91-1) - effets cancérogènes -				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer hépatique	rat	ERUi = $7,7 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)

1,4-dioxane (123-91-1) - autres effets toxiques					
Voie d'exposition	Cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Système respiratoire et hépatique	rat	30	REL = $3000 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OEHHA (2002)
	Syst. hépatique	rat	30	MRL = $400 \text{ mg}/\text{m}^3$	ATSDR (2004-prov.)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets **cancérogènes par inhalation**, l'OEHHA a établi une ERUi de $7,7 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Cette valeur a été estimée en dérivant l'ERIo de $2,7 \cdot 10^{-2} (\text{mg}/\text{kg}/\text{j})^{-1}$ de l'OEHHA, obtenue à partir d'une étude du National Cancer Institute réalisée en 1978 sur des rats males et femelles ingérant pendant 90 semaines de l'eau contenant 0, 0,1 ou 1% de dioxane.

C'est cette valeur que nous retiendrons pour la présente étude.

La VTR retenue pour les **risques chroniques non cancérogènes par inhalation** est la valeur de $3000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ établie par l'OEHHA (2002). Cette valeur a été établie à partir d'une étude de 1974 sur des rats exposés par inhalation au dioxane pendant deux ans.

2-Ethoxyéthanol (EGEE) (CAS n° 110-80-5)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le 2-éthoxyéthanol ou éthylène glycol monoéthyl éther (EGEE) est principalement utilisé comme :

- solvant dans la fabrication de peintures, laques, vernis ou encres d'imprimerie,
- antigel pour carburants d'aviation.

Il se présente sous la forme d'un liquide huileux incolore, d'odeur agréable. Il est miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques.

La masse molaire du 2-éthoxyéthanol est de 90,12 g/mol. Son facteur de conversion est le suivant : 1 ppm = 3,686 mg/m³. La densité du 2-éthoxyéthanol est de 0,931.

Principales voies d'exposition et absorption

Le 2-éthoxyéthanol est rapidement absorbé chez l'homme et l'animal par voies respiratoire, cutanée et digestive.

La rétention respiratoire, qui est fonction de l'activité physique, est d'environ 64% de la concentration inhalée. En exposition combinée inhalatoire-cutanée, la pénétration par la peau représente 42 % du 2-éthoxyéthanol absorbé. Il est distribué dans tout l'organisme.

L'absorption à travers la peau humaine est de 0,7 mg/cm²/h in vivo sous forme liquide et de 0,074 mg/cm²/h sous forme gazeuse.

Le 2-éthoxyéthanol est transformé majoritairement (35% de la quantité absorbée) par oxydation en acide éthoxyacétique qui est le métabolite toxique puis est principalement éliminé par les urines (76 à 80% chez l'animal après 60 heures).

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Étiquetage

Le symbole classant le 2-éthoxyéthanol dans les fiches sécurité est T (toxique).

Les phrases de risque qui le représente sont : R10 (inflammable), R20/R21/R22 (nocif par inhalation, contact cutané et ingestion), R60 (peut altérer la fertilité) et R61 (risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour les enfants)

Effets cancérogènes

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

Effets Mutagènes

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

Des sujets, professionnellement exposés à des vernis contenant du 2-éthoxyéthanol et de l'acétate de 2-éthoxyéthyle, n'ont montré aucune augmentation des échanges de chromatides sœurs et du nombre des micronoyaux dans leurs lymphocytes.

Effets sur la reproduction

La substance est classée repro 2 par l'union européenne.

Dans toutes les données dont on dispose, les sujets étaient exposés à d'autres substances que du 2-éthoxyéthanol, ce qui rend difficile l'appréciation d'une relation causale.

Certaines études ont montré une tendance à l'oligospermie chez des sujets exposés à du 2-éthoxyéthanol et à d'autres ether de glycol. On observe également, lors d'exposition aux éthers de glycol, des problèmes de fertilité et d'augmentation du nombre d'avortement spontané.

Autres effets toxiques

Les effets connus proviennent soit de rapports de cas, soit d'études épidémiologiques pour lesquelles les sujets sont les plus souvent en contact avec des mélanges de solvants. Il n'est pas facile d'apprécier la part de l'exposition au 2-éthoxyéthanol dans les effets décrits.

On resence tout de même quelque cas d'intoxication chronique, par inhalation et/ou contact cutané qui font apparaître des anomalies hématologiques réversibles telles qu'une anémie ou une lymphocytose.

Aucune étude de cas ne décrit les effets chroniques, par ingestion, du 2-éthoxyéthanol. Chez l'animal, il induit une diminution du poids, une baisse de la survie et une altération du système reproducteur.

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.

2-éthoxyéthanol (110-80-5) - autres effets toxiques					
Voie d'exposition	Cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Systèmes reprotoxique et sanguin	lapin	300	RfC = 200 µg/m ³	US-EPA (1991)
		lapin	1000	REL = 70 µg/m ³	OEHHA (2003)

L'US-EPA a déterminé une valeur de référence de 200 µg/m³ en se basant sur une étude expérimentale (Barbee et al., 1984). Cette étude met en évidence des effets sur le système reproducteur (dégénérescence des tubules séminifères) ainsi que des effets sur le système sanguin (diminution du taux d'hémoglobine). Un facteur de sécurité de 300 a été appliqué au NOAEL : 10 pour la variabilité intraspécifique, 10 pour l'utilisation d'une étude subchronique et 3 pour l'extrapolation interspèce. Les études concernant les effets sur la reproduction et le développement sont considérées comme suffisamment nombreuses et de bonne qualité pour des espèces variées pour ne pas utiliser de facteur de sécurité supplémentaire.

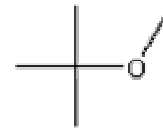
L'OEHHA a utilisé la même étude pivot que l'US-EPA mais a appliqué un facteur de sécurité de 10 pour la variation interspécifique, en se basant sur des études complémentaires réalisées notamment en milieu de travail.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les **risques chroniques non cancérigènes** par **inhalation** est la valeur de **70 µg/m³** établie par l'OEHHA (2003). Cette valeur a été établie à partir d'une étude de 1984 sur des lapins exposés par inhalation et présentant des effets sur le système reproducteur et sur le système sanguin. C'est la valeur la plus récente et la plus pénalisante.

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).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 158

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 cancérigènes

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 cancérigène.

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 cancérigène 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 interstitielles 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).

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 = 2,6.10 ⁻⁷ (µg/m ³) ⁻¹	OEHHA (2002)

L'OEHHA propose un ERU_i de 2,6.10⁻⁷ (µg/m³)⁻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/m ³	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.

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).

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

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 162

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 larmolements) 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 cancérigènes 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	$ERU_i = 8,8 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (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 = $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OEHHA (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'OEHHA 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'OEHHA (2000), seule valeur dont nous disposons à l'heure actuelle.

Pour les effets cancérigènes, nous retiendrons la valeur proposée par Santé Canada soit un ERUi 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).

Tétrahydrofurane (CAS n°109-99-9)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le tétrahydrofurane est principalement utilisé comme :

- intermédiaire de synthèse organique,
- solvant pour résines et matières plastiques. On le retrouve dans l'industrie des peintures, encres, colles et vernis.

Il se présente sous la forme d'un liquide incolore, très volatil, d'odeur étherée, perceptible selon les expérimentateurs entre 2 et 30 ppm. Il est miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques.

La masse molaire du tétrahydrofurane est de 72,1 g/mol. Son facteur de conversion est le suivant : 1 ppm = 2,95 mg/m³. La densité du tétrahydrofurane est de 0,887.

Principales voies d'exposition et absorption

Le tétrahydrofurane est absorbé principalement par voie respiratoire (60 à 70% de la quantité inhalée) mais aussi par voies digestive et cutanée. Il passe très rapidement dans le sang quelque soit la voie d'absorption.

Sa distribution dans l'organisme et son métabolisme sont ensuite mal connus.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Les symboles classant le tétrahydrofurane dans les fiches sécurité sont F (facilement inflammable) et Xi (irritant).

Les phrases de risque qui le représente sont : R11 (facilement inflammable), R19 (peut former des peroxydes explosifs) et R36/37 (irritant pour les yeux et les voies respiratoires).

Effets cancérogènes

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

Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence des cancers chez les rats, chiens et lapins exposés pendant plusieurs mois par inhalation au tétrahydrofurane mais ce résultat est insuffisant pour évaluer la cancérogénéité de ce produit.

Effets Mutagènes

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

Les expériences réalisées avec du tétrahydrofurane ne font apparaître aucun caractère mutagène de la substance.

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Il n'existe aucune étude épidémiologique sur des populations humaines exposées au tétrahydrofurane.

Un homme exposé pendant 2 ans au tétrahydrofurane et à la 2-butanone a développé une neuropathie périphérique distale qui a disparu trois mois après l'arrêt de l'exposition. Comme la 2-butanone n'a pas d'effets neurotoxiques périphériques, tout laisse à penser que le tétrahydrofurane en est responsable.

Le tétrahydrofurane peut également provoquer des atteintes cutanées et neurologiques (ébrüité, vertige, céphalé...)

Les effets d'une exposition répétée par inhalation de tétrahydrofurane ont par contre été étudiées chez les animaux (rat, chien, chat, lapin). On retrouve principalement une irritation de la peau et des muqueuses oculaires et respiratoires. A plus fortes concentrations, des signes de dépression du système nerveux central et d'atteintes hépatiques et rénales apparaissent.

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.

tétrahydrofurane (109-99-9) - autres effets toxiques					
Voie d'exposition	Cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	-	-	-	TCA = 35 µg/m ³	RIVM (2000)

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets **toxiques hors cancer par inhalation**, le RIVM a établi une TCA de 35 µg/m³. à partir des travaux de Vermeire et al. (1991).

C'est cette valeur que nous retiendrons pour la présente étude pour les effets toxiques chroniques du tétrahydrofurane sur le système respiratoire.

AUTRES POLLUANTS

Dioxines

A) Propriétés intrinsèques de la substance

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

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

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

Principales voies d'exposition et absorption

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

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

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

B) Valeur guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 167

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

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

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

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

Effets sur la reproduction

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

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

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

Autres effets toxiques

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

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

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

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

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

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

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

D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France.

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

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

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

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

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

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

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

L'US-EPA a déterminé en 2000 un ERU₀ pour les dioxines de **1 10⁻³ (pgTEQ/kg/jour)⁻¹**. Cette estimation est basée sur une approche stochastique qui induit des incertitudes importantes sur la valeur proposée (Information Sheet 1 et 2, May 25, 2001). On notera que l'US-EPA référence dans sa base de données IRIS une VTR pour les seules hexachlorodibenzodioxines qui ne comprennent pas la dioxine de Seveso considérée comme la plus toxique.

Le mécanisme d'action cancérigène des dioxines est non génotoxique. Il est alors logique de construire une VTR à seuil pour ces substances. Par conséquent, nous ne retiendrons pas cette valeur d'ERU₀ dans la présente étude.

Silice cristalline - Quartz (CAS n°14808-60-7)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

La silice cristalline se retrouve dans l'environnement sous trois formes différentes : le quartz, la trydimite et la cristobalite.

Le quartz est l'un des minéraux les plus abondants de l'écorce terrestre (12% en masse). Il est un des composants majeurs de très nombreuses roches tels que le granit, le quartzite ou le sable. La quasi-totalité du quartz utilisé est extrait de ces roches sédimentaires.

Le quartz peut aussi être fabriqué dans l'industrie. Les cristaux fabriqués peuvent être de très haute qualité.

La cristobalite et la tridymite sont rares à l'état naturel. La première se forme par chauffage du quartz lors de l'utilisation de matériaux réfractaires (céramique par exemple) et la seconde se forme uniquement en présence d'un minéralisateur (sel alcalin ou alcalinoterreux).

La silice cristalline, sous forme de quartz, est principalement utilisée dans les fonderies, la poterie, la fabrication du verre, des céramiques de la porcelaine et de l'émail.

Les principaux secteurs d'activité touchés par l'inhalation de poussières de silice cristalline sont :

- les travaux dans les mines et carrières : forage, concassage, tamisage...,
- les travaux dans la construction : polissage ou ponnage de matériaux contenant de la silice cristalline,
- le sablage.

La silice cristalline présente une structure tridimensionnelle régulière (en forme de tétraèdre avec au centre l'atome de silice et aux quatre sommets, les atomes d'oxygène). Les différentes formes cristallines correspondent à des domaines de stabilité thermodynamique différents. A pression atmosphérique, le passage du quartz à la tridymite se produit vers 870°C et de la trydimite à la cristobalite vers 1470°C.

La silice cristalline est insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques.

La masse molaire de la silice cristalline est de 60,09 g/mol. La densité de la silice cristalline est de 2,65.

Principales voies d'exposition et absorption

La voie essentielle de pénétration de la silice cristalline dans l'organisme est la voie pulmonaire. Les particules se déposent dans la trachée, les bronches et les poumons et y persistent. Une exposition unique à forte dose peut ainsi produire des effets durables.

B) Valeur guide

En milieu de travail, selon le décret du 10 avril 1997, la concentration inhalée en silice cristalline (quartz) ne doit pas dépasser est de 0,1 mg/m³ en moyenne sur 8 heures.

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

La silice cristalline (SiO₂), inhalée sous forme de quartz ou de cristobalite a été classée, par le CIRC, comme cancérogène pour l'homme (Groupe 1), changeant de catégorie par rapport à sa précédente classification (probablement cancérogène pour l'homme Groupe 2A), en raison d'un nombre relativement important d'études épidémiologiques. Ces études fournissent des indications suffisantes de cancérogénicité chez l'homme de la silice cristalline inhalée dans les conditions précisées. Dans nombre de ces études (mais pas dans toutes), les risques de cancer du poumon étaient élevés et ne pouvaient s'expliquer par des facteurs de confusion, comme le tabagisme ou l'inhalation d'arsenic ou de radon. Les études de cancérogénicité sur

les rongeurs étayaient les indications humaines et laissent à penser que le développement des tumeurs du poumon chez les rats dues à la silice cristalline est le résultat d'une inflammation marquée et persistante.

La substance est également classée cancérigène soupçonné chez l'humain par le RSST et classé groupe A2 : cancérigène humain suspecté par l'ACGIH.

L'US EPA et l'union européenne n'ont pas classé cette substance comme cancérigène. Les résultats de plusieurs études épidémiologiques, montrent qu'il existe un risque accru de cancer broncho-pulmonaire parmi les sujets silicotiques. Cette maladie entraîne une multiplication cellulaire qui est certainement un élément important dans la genèse de ces tumeurs. En l'absence de silicose, les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires.

Effets Mutagènes

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

In vitro, les tests conventionnels sont négatifs. A fortes doses, on observe la formation de micronoyaux mais pas d'aberrations chromosomiques.

In vivo, l'action génotoxique de la silice cristalline n'a pas pu être explorée. On n'observe aucun effet sur le test du micronoyau.

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

L'exposition prolongée ou répétée à des poussières atmosphériques fines de silice cristalline peut causer des lésions pulmonaires graves, une maladie connue sous le nom de silicose. Le risque de contracter la silicose et sa gravité dépend de la teneur atmosphérique en particules de poussières de silice de dimensions inhalables à laquelle un travailleur est exposé et de la durée de l'exposition. La silicose se développe habituellement de façon graduelle sur une période d'exposition de 20 ans au moins. On considère que les particules dont le diamètre est inférieur à 1 micromètre et les particules fraîchement clivées (par exemple, celles produites par sablage au jet) sont les plus dangereuses. Plusieurs études sérieuses mentionnent des cas de silicose chez des travailleurs exposés à des concentrations de quartz inhalable de l'ordre de 1 mg/m³ soit 1000 µg/m³ (valeur en ambiance de travail).

Une exposition chronique à la silice cristalline peut aussi entraîner certaines affections auto-immunes tels qu'une polyarthrite rhumatoïde, une sclérodémie généralisée, une anémie hémolytique... Ces symptômes sont souvent couplés à la silicose.

D) Relation Dose-réponse 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.

silice cristalline (14808-60-7) - autres effets toxiques					
Voie d'exposition	Cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Système respiratoire (Silicose)	homme	3	REL = 3 µg/m³	OEHHA (2005)

L'OEHHA propose un REL de 3 µg/m³ pour une exposition chronique par inhalation (2005). Cette valeur a été calculée à partir d'études épidémiologiques sur des mineurs. L'effet critique observé est l'apparition de silicose (La silicose est la plus importante des pneumoconioses sclérogènes malignes). Un facteur d'incertitude de 3 est appliqué pour la variabilité intraspécifique.

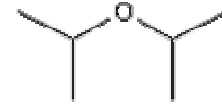
E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Pour les effets toxiques hors cancer par inhalation, l'OEHHA a établi un REL de 3 µg/m³. C'est cette valeur que nous retiendrons pour la présente étude.

VALEURS TOXICOLOGIQUES ISSUES DE LA VALEUR LIMITE D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE (VT_{VLEP})

ETHERS

Diisopropylether (CAS n°108-20-3)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le diisopropylether est principalement utilisé comme solvant pour les huiles minérales et les cires.

C'est un liquide incolore, volatil à odeur éthérée. Son seuil de détection olfactive est de l'ordre de 0,017 ppm (1 ppm = 4,179 mg/m³). La masse molaire du diisopropylether est de 102,18 g/mol et sa densité est de 0,789 g/ml à 20°C. Sa pression de vapeur est de 15,8 KPa à 20°C.

Principales voies d'exposition et absorption

Le diisopropylether est absorbé par les voies respiratoires et digestives.

B) Valeur Guide

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Le symbole classant le diisopropylether dans les fiches sécurité est F (facilement inflammable).

Les phrases de risque qui le représente sont : R11 (facilement inflammable), R19 (peut former des peroxydes explosifs), R66 (l'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau) et R67 (l'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges).

Effets cancérogènes

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

Effets mutagènes

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

Effets reprotoxiques

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

Autres effets toxiques

Peu de données sont disponibles sur les effets du diisopropylether.

Une étude sur des rats exposés pendant 90 jours, 6 heures par jour, 5 jours sur 7, à des concentrations de diisopropyléther de 0, 480, 3300 et 7100 ppm a montré, pour les deux plus fortes concentrations, une hypertrophie du foie accompagnée d'une augmentation du poids du foie et des reins.

Une exposition aiguë au diisopropyléther peut entraîner une irritation de la peau, des yeux, des voies respiratoires et une dépression du système nerveux central. Des fortes doses d'exposition peuvent entraîner une perte de conscience pouvant aller jusqu'à la mort.

Une exposition chronique au diisopropyléther peut entraîner une dermite.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 174

D) Valeurs repères

Aucune VTR n'est disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie.

En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel soit 1050 mg/m³ (INRS, 2005).

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques, pour une exposition **chronique** au diisopropylether **par inhalation**, est dérivée par prudence de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 1 050 mg/m³, en appliquant la formule d'ajustement préconisé par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (volume respiratoire de 20 m³ au lieu de 10 m³, 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de 1/490 qui conduit à une valeur ajustée de **2 150 µg/m³** en moyenne annuelle.

HYDROCARBURES AROMATIQUES

Essence G

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Les essences renferment essentiellement des hydrocarbures paraffiniques (normaux et iso) et des hydrocarbures alicycliques (cyclaniques). Elles peuvent également contenir une certaine quantité d'hydrocarbures benzéniques. Pour les essences G, ces différents constituants se répartissent de la façon suivante :

- hydrocarbures paraffiniques : (pentane, méthylpentane, isopentane, n-hexane ...) : 90 à 95 %
- hydrocarbures alicycliques : (cyclopentane, méthylcyclopentane...) : 5 à 10 %
- hydrocarbures benzéniques : < 0,01 %

Les essences spéciales sont des liquides incolores, de faible viscosité et d'odeur caractéristique. Elles sont pratiquement insolubles dans l'eau (< 0,1 %) en poids mais miscible à de nombreux solvants organiques.

Voies d'exposition et absorption

Les hydrocarbures aliphatiques ou alicycliques sont absorbés par voie orale, inhalatoire ou cutanée. Les composés fortement volatils passent complètement dans le sang à travers la paroi alvéolaire et sont transportés en quelques minutes vers le système nerveux central.

Les hydrocarbures à chaîne plus longue passent également la membrane alvéolaire mais leur action principale reste locale.

Ils sont exhalés dans l'air sous forme inchangée ou métabolisés dans le foie par le système des monooxygénases à cytochrome P450 en alcools puis cétones correspondants.

25 à 80 % des hydrocarbures benzéniques sont éliminés dans l'air exhalé. Le reste est rapidement hydroxylé puis excrété dans l'urine sous forme de conjugué sulfate ou glucuronique.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

Il n'existe actuellement aucune donnée sur les effets cancérogènes du composant « essence ».

Effets mutagènes

Il n'existe actuellement aucune donnée sur les effets mutagènes du composant « essence ».

Effets reprotoxiques

Il n'existe actuellement aucune donnée sur les effets reprotoxiques du composant « essence ».

Autres effets toxiques

D'une façon générale, la toxicité à terme des essences spéciales est modérée. Elles entraînent des effets communs à de nombreux autres solvants, mais la toxicité spécifique de certains de leurs composants (en particulier le n-hexane) doit également être signalée.

Lors d'expositions chroniques ont été décrits le plus souvent des signes d'irritation cutanée, oculaire et/ou respiratoire mais aussi des symptômes variés à type de céphalées, perte d'appétit, asthénie,

sensation ébrieuse, nausées ; ces symptômes sont, au moins au début, réversibles à l'arrêt de l'exposition.

Le syndrome psycho-organique, à un stade réversible ou irréversible, est un effet toxique chronique de solvants proches des essences spéciales. Il associe des effets neurologiques centraux à type de troubles du sommeil, de la concentration, de la mémoire, de la personnalité, d'irritabilité, voire des diminutions des performances intellectuelles ; ces troubles ont été rapportés le plus souvent pour des durées d'exposition supérieures à 10 ans et parfois pour des expositions faibles mais il n'est pas possible d'établir une relation dose-effet. Ces symptômes ne sont que partiellement réversibles à l'arrêt de l'exposition.

Le contact répété avec les essences spéciales est responsable, par son action dégraissante et desséchante, d'une dermatose d'irritation avec fissuration cutanée.

D) Valeurs repères

Aucune VTR n'est disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie. En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnelle. En France, le ministère du Travail a fixé une VME¹³ de 1000 mg/m³ pour les hydrocarbures en C₆-C₁₂ (tous hydrocarbures confondus y compris benzéniques).

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques, pour une exposition **chronique** à l'éthanol **par inhalation**, est dérivée par prudence de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 1000 mg/m³, en appliquant la formule d'ajustement préconisé par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (volume respiratoire de 20 m³ au lieu de 10 m³, 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de 1/490 qui conduit à une valeur ajustée de **2000 µg/m³** en moyenne annuelle.

¹³ Valeur Moyenne d'Exposition : concentration maximale à ne pas dépasser pendant 8 heures par jour et ceci pour 5 jours par semaine.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 177

METAUX ET METALLOIDES

Tellure (Te)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le tellurium est de temps en temps indigène, mais le plus souvent il est trouvé sous forme de tellure d'or (calaverite), et combiné avec d'autres métaux. Il est récupéré commercialement des boues d'anode produites pendant l'électroraffinage du cuivre. Le tellurium cristallin a un aspect blanc-argenté, et s'il pur, montre un lustre métallique. Il est fragile et facilement pulvérisé. Dans l'air, le tellurium brûle avec les flammes verdâtre-bleues, formant le bioxyde. Le tellurium fondu corrode le fer, le cuivre, et l'acier inoxydable. Trente isotopes de tellurium sont connus, avec les masses atomiques s'étendant de 108 à 137. Le tellurium normal se compose de huit isotopes. Le tellurium améliore l'usinabilité de l'acier inoxydable et du cuivre. Le tellurium est employé dans la céramique. Le tellure de bismuth a été employé dans des dispositifs thermoélectriques.

Principales voies d'exposition et absorption

La substance peut être absorbée dans le corps par inhalation de son aérosol.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

L'évaporation à 20°C est négligeable; une concentration nocive des particules dans l'atmosphère peut, cependant, être atteinte rapidement une fois dispersée. Les effets d'une inhalation sont une somnolence accompagnée d'une bouche sèche avec un goût de métal et une odeur d'ail, des maux de tête et des nausées.

D) Valeurs repères

Aucune VTR n'est disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie.

En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel soit 0,1 mg/m³ (ACGIH, 1999).

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

Pour une exposition chronique par inhalation au **tellurium**, étant donné l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, il apparaît justifié d'effectuer une dérivation à partir de la TLV pour l'exposition professionnelle (ACGIH, 1999) de $0,1\text{mg}/\text{m}^3$. La dérivation d'une VTR voie respiratoire pour l'air ambiant à partir d'une VLEP établie pour l'ambiance professionnelle est effectuée en appliquant la formule d'ajustement préconisée par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (exposition 24 h au lieu de 8 h, 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de 1/490. **La dérivation de la VLEP conduit au choix d'une valeur ajustée de $0,2\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne annuelle.**

Thallium (TI)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

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

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

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

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

La masse moléculaire du thallium est de 204,37. Son point de fusion est de 303,5°C et sa densité est de 11,85 g/ml à 20 °C.

Voies d'exposition et d'absorption

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

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 180

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

Peu de données sont disponibles sur les effets du thallium sur la reproduction humaine. Le cycle menstruel, la libido et la fertilité masculine peuvent être compromis.

Dans les études sur les animaux, le transfert transplacental se produit ; ceci a été vu après un avortement « thallium-induit ». Cependant, indépendamment d'un poids et d'une alopecie relativement bas des bébés nouveau-nés, le développement foetal n'a pas été affecté dans environ 20 cas d'intoxication de thallium pendant la grossesse.

Autres effets toxiques

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

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

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

D) Valeurs repères

Aucune VTR n'est disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie.

En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel soit 0,1 mg/m³ (INRS, 2005).

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

Pour une exposition chronique par inhalation au **thallium**, étant donné l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, il apparaît justifié d'effectuer une dérivation à partir de la TLV pour l'exposition professionnelle (INRS, 2005) de 0,1mg/m³. La dérivation d'une VTR voie respiratoire pour l'air ambiant à partir d'une VLEP établie pour l'ambiance professionnelle est effectuée en appliquant la formule d'ajustement préconisée par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (exposition 24 h au lieu de 8 h, 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de 1/490. **La dérivation de la VLEP conduit au choix d'une valeur ajustée de 0,2 µg/m³ en moyenne annuelle.**

POLLUANTS ATMOSPHERIQUES

Monoxyde de carbone (CAS n°630-08-0)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'oxyde de carbone peut apparaître lors de nombreuses opérations industrielles ou domestiques : métallurgie du fer et autres métaux, synthèses chimiques, utilisation des moteurs à explosion, utilisation d'appareils de chauffage à charbon, à gaz et à hydrocarbures liquides.

Dans les conditions ordinaires de température et de pression, le monoxyde de carbone (CO) se présente sous la forme d'un gaz incolore, inodore, de densité voisine de l'air (0,968), de solubilité égale à 2,3%. Il est soluble dans certains solvants organiques tels que l'acétate d'éthyle, l'éthanol ou l'acide acétique.

Voies d'exposition et absorption

Le monoxyde de carbone est absorbé par les poumons et il diffuse à travers les membranes alvéolo-capillaires. Il peut traverser les barrières méningée et placentaire.

Entre 80% et 90% du monoxyde de carbone absorbé se fixe sur l'hémoglobine dont l'affinité pour le CO est environ 200 fois supérieure à celle pour l'oxygène. Le monoxyde de carbone forme rapidement de la carboxyhémoglobine (COHb), diminuant ainsi fortement les capacités de transport et de libération d'oxygène du sang ; la carboxyhémoglobine est un biomarqueur d'exposition au monoxyde de carbone.

L'oxyde de carbone est éliminé essentiellement par ventilation pulmonaire. Après arrêt de l'exposition, la concentration en carboxyhémoglobine diminue avec une demi-vie de 3 à 5 heures.

B) Valeurs guides

L'objectif de qualité de l'air correspond en France à une concentration de 10 µg/m³ pour le maximum journalier (décret 2002-213 de février 2002).

Les valeurs guides recommandées par l'OMS (Air Quality Guidelines for Europe) sont de 100 mg/m³, 60 mg/m³, 30 mg/m³ et 10 mg/m³, pour des durées d'exposition respectives de 15 minutes, 30 minutes, 1 heure et 8 heures.

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

Il n'a jamais été rapporté d'effets cancérogènes susceptibles d'être liés à l'exposition au monoxyde de carbone.

Effets Mutagènes

Il n'a jamais été rapporté d'effets mutagènes susceptibles d'être liés à l'exposition au monoxyde de carbone.

Effets sur la reproduction

Le monoxyde de carbone est reprotoxique de **catégorie 1**, d'après la directive 67/548/CEE. Il est classé **R61** (risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant).

Autres effets toxiques

Les premiers signes d'une intoxication chronique peuvent être céphalées, vertiges et asthénie parfois associés à des troubles digestifs.

Des effets neuro-comportementaux (incoordination motrice, troubles de la démarche, affaiblissement de la vigilance et troubles cognitifs), ont été observés à partir de concentrations de COHb de l'ordre de 5% dans le sang.

Une élévation de la concentration atmosphérique en oxyde de carbone a dans certains cas été liée à l'augmentation de la mortalité spécifique par infarctus du myocarde.

D) Valeurs repères

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.

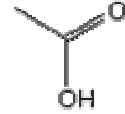
Monoxyde de carbone (630-08-0) - autres effets toxiques -					
Exposition	Voie d'exposition	Organe critique	Observation portant sur	Valeur	Source
8 heures	Inhalation	Système sanguin	homme	VG = 10 mg/m³	OMS (2001)
Chronique				VT _{VLEP} = 112 µg/m³	INRS (2004)

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques pour une exposition **chronique** au monoxyde de carbone **par inhalation**, est dérivée par prudence de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 50 ppm (INRS) soit 55 mg/m³, en appliquant la formule d'ajustement préconisée par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (volume respiratoire de 20m³ au lieu de 10m³, 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de 1/490 qui conduit à une valeur ajustée de **112 µg/m³** en moyenne annuelle.

ACIDES

Acide acétique (CAS n°64-19-7)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'acide acétique est principalement utilisé dans :

- la fabrication de nombreux solvants (acétate d'éthyle, d'isopropyle...), de certaines matières plastiques (acétate de cellulose, acétate de vinyle...), de différents produits pharmaceutiques (aspirine, caféine synthétique, vitamines...),
- l'industrie textile pour les opérations de teinture et d'impression,
- la tannerie, la parfumerie, l'électronique, l'imprimerie, la photographie, l'industrie alimentaire...

Il se présente sous la forme d'un liquide incolore, d'odeur piquante et pénétrante, qui se solidifie à 16,6°C. Il est miscible en toute proportion à l'eau et de nombreux solvants organiques en particulier l'éthanol et l'oxyde de diéthyle.

La masse molaire de l'acide acétique est de 60,05 g/mol. Son facteur de conversion est le suivant : 1 ppm = 2,456 mg/m³. La densité de l'acide acétique est de 1,049.

Principales voies d'exposition et absorption

L'acide acétique est absorbé par voies digestive et respiratoire. Il est rapidement distribué dans tout l'organisme. Il est extensivement métabolisé et incorporé dans les lipides et les protéines. La fraction éliminée dans les urines, sous forme inchangée, est très faible.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Le symbole classant l'acide acétique dans les fiches sécurité est C (corrosif).

Les phrases de risque qui le représente sont : R10 (inflammable) et R35 (provoque de graves brûlures).

Effets cancérigènes

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Une étude sur les rats recevant 4,5 g/kg/jour d'acide acétique pendant 30 jours, révèle des lésions gastriques. Aucune anomalie n'est observée à la concentration de 195 mg/kg/jour.

Plusieurs études portant sur des personnes exposées à des concentrations d'acide acétique entre 125 mg/m³ et 600 mg/m³ pendant plusieurs années ont montré une atteinte du système oculaire (irritation des muqueuses oculaires, hyperhémie conjonctiviale) et du système respiratoire (irritation, pharyngite...).

Deux études effectuées chez des travailleuses d'une usine alimentaire ont fait apparaître des symptômes respiratoires (toux, sinusite, douleur thoracique...) et une diminution de la fonction pulmonaire.

D) Valeurs repères

Aucune VTR n'est disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie.

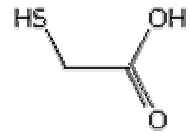
En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel soit 25 mg/m³ (RSST¹⁴).

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques, pour une exposition **chronique** à l'éthanol **par inhalation**, est dérivée par prudence de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 25 mg/m³, en appliquant la formule d'ajustement préconisé par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (volume respiratoire de 20 m³ au lieu de 10 m³, 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de 1/490 qui conduit à une valeur ajustée de **51 µg/m³** en moyenne annuelle.

¹⁴ RSST : Règlement sur la santé et la sécurité du travail – Québec -

Acide thioglycolique (ATG) (CAS n°68-11-1)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'acide thioglycolique est principalement utilisé pour la fabrication de produits organiques et de cosmétiques.

Il se présente sous la forme d'un liquide huileux, incolore, à odeur sulfureuse. Il est soluble dans l'eau et un grand nombre de solvants organiques.

La masse molaire de l'acide thioglycolique est de 92,12 g/mol. Sa densité est de 1,325.

Principales voies d'exposition et absorption

L'acide thioglycolique est absorbé par les voies respiratoire, cutanée et digestive.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Les symboles classant l'acide thioglycolique dans les fiches sécurité sont T (toxique) et C (corrosif).

Les phrases de risque qui le représente sont : R23/R24/R25 (toxique par inhalation, contact cutané et ingestion) et R34 (provoque des brûlures).

Effets cancérogènes

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Les effets d'une exposition chronique à l'acide thioglycolique sont peu connus.

L'acide thioglycolique peut causer une irritation des yeux, de la peau (eczéma, lésions..), des voies respiratoires et digestives (douleurs gastriques accompagnées de nausées et vomissements).

Une exposition aiguë à l'acide thioglycolique peut entraîner sur l'animal : faiblesse, respiration haletante, convulsion et atteinte hépatique.

D) Valeurs repères

Aucune VTR n'est disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie.

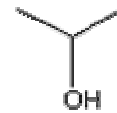
En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel soit 3,8 mg/m³ (RSST).

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques, pour une exposition **chronique par inhalation**, est dérivée par prudence de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de $3,8 \text{ mg/m}^3$, en appliquant la formule d'ajustement préconisé par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (volume respiratoire de 20 m^3 au lieu de 10 m^3 , 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de $1/490$ qui conduit à une valeur ajustée de $7,75 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ en moyenne annuelle.

ALCOOLS

Isopropanol (CAS n° 67-63-0)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'isopropanol est principalement utilisé comme :

- matière première pour la fabrication de l'acétone,
- solvants de peintures, vernis et encres ou solvant d'extraction de produits naturels (parfums, huiles, vitamines...),
- agent de nettoyage, de dégraissage et de déshydratation.

Il se présente sous la forme d'un liquide incolore, de saveur amère, dont l'odeur rappelle à la fois l'éthanol et l'acétone. Son seuil olfactif se situe selon les expérimentateurs entre 22 et 220 ppm. Il est miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques usuels (alcools, cétones, esters...).

La masse molaire de l'isopropanol est de 60,10 g/mol. Son facteur de conversion est le suivant : 1 ppm = 2,46 mg/m³. La densité de l'isopropanol est de 0,785.

Principales voies d'exposition et absorption

L'isopropanol est principalement absorbé par les voies digestive et respiratoire.

L'absorption digestive est rapide puisque l'on retrouve le produit dans les tissus 30 minutes après son administration. Elle est plus complète au niveau de l'intestin (67 à 91%) qu'au niveau de l'estomac (41%). Au bout de 3 heures, le produit est entièrement absorbé.

L'absorption par inhalation est également rapide. Elle dépend principalement de l'activité de l'individu, des doses et du temps d'exposition. Au bout de 2 heures d'exposition à 350 mg/m³ d'isopropanol, lors d'un effort léger, le produit est absorbé à 47-49%.

L'isopropanol est absorbé à un niveau moindre par la voie cutanée (1%).

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Étiquetage

Les symboles classant l'isopropanol dans les fiches sécurité sont F (facilement inflammable) et Xi (irritant).

Les phrases de risque qui le représente sont : R11 (facilement inflammable), R36 (irritant pour les yeux) et R67 (l'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges).

Effets cancérogènes

La substance est classée cancérogène Groupe 3 par le CIRC-IARC : Preuves insuffisantes chez l'homme et insuffisante ou limitées chez l'animal, et Groupe A4 par l'ACGIH : Substance non classifiable comme cancérogène pour l'homme.

Elle n'est pas classée cancérogène par l'union européenne.

Plusieurs études réalisées dans des établissements fabricant du 2-propanol ont montré chez les travailleurs exposés un excès de risque de cancer paranasaux et peut-être du larynx. La nature du facteur cancérogène n'a pas été élucidée mais il semble exclu que l'isopropanol soit lui-même en cause.

Il n'existe pas d'études épidémiologiques ou d'études de cas permettant de se prononcer sur un éventuel pouvoir cancérogène de l'isopropanol lors de son utilisation.

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Une première étude sur des rates exposées par ingestion à 250 mg/kg/jour pendant 45 jours à l'isopropanol a montré une perturbation du cycle menstruel et donc une réduction de la fertilité.

Une seconde étude, sur plusieurs générations de rats ingérant de l'eau de boisson à 2,5% d'isopropanol, a montré un léger retard de la croissance pondérale des animaux.

Autres effets toxiques

Une étude effectuée par inhalation de 500 mg/m³ d'isopropanol pendant 4 mois (4h/j et 5j/semaine) chez le rat a montré une irritation des voies respiratoires, des anomalies hématologiques et des altérations histopathologiques au niveau du foie et de la rate. Une seconde étude, concernant l'inhalation de fortes doses (5000 ppm sur 13 semaines, 6h/j et 5j/semaine) a montré un effet sur le système nerveux.

Une étude portant sur 60 femmes exposées pendant 4 ans et demi à des vapeurs d'isopropanol (106 ppm) n'a mis en évidence aucune anomalie clinique, comportementale ou hématologique.

Une étude chez des volontaires ingérant pendant 6 semaines, 6,4 mg/kg d'isopropanol n'a montré aucune modification de la fonction exétrice du foie, ni aucune anomalie hématologiques.

Des contacts répétés avec le produit peuvent entraîner des irritations cutanées.

D) Valeurs repères

Aucune VTR n'est disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie.

En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel soit 983 mg/m³ (RSST).

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques, pour une exposition **chronique** à l'éthanol **par inhalation**, est dérivée par prudence de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 983 mg/m³, en appliquant la formule d'ajustement préconisé par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (volume respiratoire de 20 m³ au lieu de 10 m³, 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de 1/490 qui conduit à une valeur ajustée de **2000 µg/m³** en moyenne annuelle.

Isooctanol (CAS n° 26952-21-6)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'isooctanol est principalement utilisé pour la fabrication de produits organiques et d'huiles synthétiques.

Il se présente sous la forme d'un liquide incolore et est insoluble dans l'eau.

La masse molaire de l'isooctanol est de 130,26 g/mol. Son facteur de conversion est le suivant :
1 ppm = 5,328 mg/m³. La densité de l'isooctanol est de 0,832.

Principales voies d'exposition et absorption

L'isooctanol est absorbé par les voies respiratoire, cutanée et digestive.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Les effets d'une exposition chronique à l'alcool isooctalyque sont peu connus.

L'isooctanol peut généralement causer une irritation des yeux, de la peau et des voies respiratoires.

Une exposition pendant 24 heures à l'alcool isooctalyque, par contact cutané, peut entraîner une dépression du système nerveux central, une respiration difficile et une ataxie. Une exposition par inhalation peut entraîner des migraines et nausées, et une exposition par ingestion, des diarrhées et vomissements.

D) Valeurs repères

Aucune VTR n'est disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie.

En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel soit 270 mg/m³ (INRS).

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques, pour une exposition **chronique** à l'éthanol **par inhalation**, est dérivée par prudence de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 270 mg/m^3 , en appliquant la formule d'ajustement préconisé par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (volume respiratoire de 20 m^3 au lieu de 10 m^3 , 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de $1/490$ qui conduit à une valeur ajustée de $550 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ en moyenne annuelle.

Propanol (CAS n°71-23-8)**A) Propriétés intrinsèques de la substance**Propriétés physico-chimiques et origine

Le propanol est un liquide incolore, mobile, d'odeur comparable à celle de l'éthanol. Le propanol est une substance stable à température ordinaire mais peut réagir violemment avec de puissants oxydants. Le propanol peut attaquer certaines matières plastiques.

Voies d'exposition et absorption

Le propanol peut pénétrer dans l'organisme par voie digestive et pulmonaire et dans un moindre degré, par voie cutanée.

Une faible partie serait éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré et dans les urines. Une autre partie serait oxydée en acétone au niveau hépatique par voie métabolique différente de celle de l'éthanol.

B) Valeurs guidesConcentrations dans l'environnement

Les données actuelles ne permettent pas d'établir de concentrations ubiquitaires dans l'air, les sols, les sédiments et les eaux souterraines.

Valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) et la directive de la CE (03/11/98) ne donnent pas de valeur guide pour le propanol.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le propanol. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne propose pas non plus de valeur guide pour cette substance.

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

C) Profil toxicologiqueEtiquetage

L'arrêté du 27 Juin 2000 (JO du 27 Juillet 2000) modifiant l'arrêté du 29 Avril 1994 (JO du 8 Mai 1994) proposant la classification nous donne les phrases de risque suivantes :

- R11 : facilement inflammable,
- R41 : Risque de lésion oculaires graves,
- R67 : l'inhalation de vapeurs peut provoquer vertiges et somnolence.

Effets cancérigènes

Il n'existe pas de donnée sur la cancérogenèse dans les bases de données consultées.

Deux études de cancérogenèse ont été réalisées sur le rat, par voie digestive et percutanée de 1-propanol. Ces études ont révélé la présence de tumeurs malignes chez les animaux traités, non constatées dans le lot témoin. Pour certains auteurs, des études complémentaires seraient nécessaires avant de conclure sur le pouvoir cancérogène éventuel du 1-propanol.

Plusieurs études ont été menées sur des souris pour rechercher un éventuel pouvoir cancérigène du 2-propanol par inhalation, application cutanée ou injection sous-cutanée. Aucune de ces études n'a révélé l'induction de tumeurs liées au traitement. Toutefois, des insuffisances méthodologiques limitent la signification de ces résultats. Il n'existe pas d'étude épidémiologique permettant de se prononcer sur un éventuel pouvoir cancérigène du 2-propanol.

Effets Mutagènes

Un essai de mutation reverse sur E.coli s'est révélé positif avec du propanol, mais celui-ci ne serait pas mutagène dans le test d'Ames ou sur lymphomes de souris.

Effets sur la reproduction

Les études de Nelson et al. (1985, 1989) ont évalué la fertilité chez les rats femelles qui ont été exposées à l'alcool propylique normal. Toutes les femelles qui ont été accouplées avec des mâles non exposés ont eu des portées. À l'exception de la diminution du gain de poids corporel et de consommation alimentaire suite à une exposition à 7 000 ppm, aucun autre effet adverse n'a été rapporté.

Lorsque les rats ont été exposés quotidiennement durant une semaine, aucun effet sur le niveau d'hormone de reproduction n'a été observé.

Autres effets toxiques

Sous formes de vapeurs, le 1-propanol provoque une irritation des yeux, du nez et de la gorge à partir de 400 ppm pour une exposition de 3 à 5 minutes. En cas d'inhalation de concentrations plus importantes, il peut apparaître des nausées, des vertiges, des céphalées et au maximum des effets déresseurs du système nerveux central.

Une étude récente portant sur 60 femmes exposées à des vapeurs de 2-propanol (concentration : 106 ppm) n'a mis en évidence aucune anomalie clinique.

Aucun effet systémique n'est décrit en exposition à long terme au 1-propanol.

D) Valeurs repères

Aucune VTR n'est disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie.

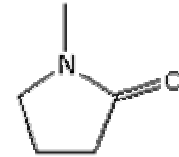
En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel soit 500 mg/m³ (INRS, 2005).

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques, pour une exposition **chronique** au propanol **par inhalation**, est dérivée par prudence de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 500 mg/m³, en appliquant la formule d'ajustement préconisé par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (volume respiratoire de 20 m³ au lieu de 10 m³, 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de 1/490 qui conduit à une valeur ajustée de **1 mg/m³** en moyenne annuelle.

CETONES

N-méthyl-2-pyrrolidone (CAS n°872-50-4)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

La N-méthyl-2-pyrrolidone se présente sous la forme d'un liquide incolore hygroscopique, ayant une légère odeur d'amine. Elle est complètement miscible avec l'eau et la plupart des solvants organiques tels que alcools, cétones, oxyde de diéthyle, acétate d'éthyle, hydrocarbures aromatiques. Elle est modérément soluble dans les hydrocarbures aliphatiques et dissout un grand nombre de composés minéraux ou organiques.

Sa masse molaire est de 99,13. Sa densité est de 1,028 et sa pression de vapeur est de 0,039 KPa à 20°C.

La N-méthyl-2-pyrrolidone est souvent utilisé comme intermédiaire de synthèse, solvant d'extraction dans l'industrie pétrolière, solvant de nombreux polymères et dans la fabrication de vernis, peintures, décapants, etc.

La N-méthyl-2-pyrrolidone est stable jusqu'à 315 °C sous atmosphère inerte. A partir de 200 °C, elle se colore en jaune sans toutefois qu'une modification du produit soit détectable analytiquement. Exposée à l'air, la N-méthyl-2-pyrrolidone s'oxyde lentement avec formation d'hydropéroxydes. La lumière accélère la réaction.

La décomposition thermique de la N-méthyl-2-pyrrolidone conduit à la formation de gaz toxiques, notamment des oxydes d'azote et de l'oxyde de carbone.

Voies d'exposition et absorption

Chez l'homme, la méthyl pyrrolidone est rapidement absorbée par inhalation (environ 90%), ingestion et passage cutané (69 – 78 %). Elle se distribue dans tout l'organisme et en particulier le foie, l'intestin et l'estomac.

Elle est métabolisé lorsde son passage au niveau du foie.

Après exposition par inhalation, la méthyl pyrrolidone et ses métabolites sont éliminés par voie urinaire à raison de 90% de la dose administrée. 65% est éliminé après exposition orale et 22-24 % après expositon cutanée.

B) Profil toxicologique

Classement

Le symbole de risque caractérisant la méthyl pyrrolidone est Xi : irritant.

La phrase de risque associée est R36/38 : irritant pour les yeux et la peau.

La classification et l'étiquetage de la méthyl pyrrolidone ont été réévalué au niveau communautaire en 2003-2004 et seront introduit dans une prochaine ATP (adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses) :

- classification : toxique pour la reproduction, catégorie 2, R61 ;
- irritant R36/37/38.

Effets cancérogènes

La méthyl pyrrolidone n'est pas considérée en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets cancérogènes par l'UE (absence de classement).

Effets mutagènes

La méthyl pyrrolidone n'est pas considérée en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes par l'UE (absence de classement).

Effets reprotoxiques

Dans les études expérimentales, la méthyl pyrrolidone est toxique pour le développement (avec induction de malformations) par voies orale et cutanée chez le rat et le lapin.

Il n'y a pas d'effet sur la fertilité par inhalation chez le rat. Par voie orale, la méthyl pyrrolidone induit une baisse de l'indice de fertilité chez le mâle et de fécondité chez la femelle.

Par inhalation, la méthyl pyrrolidone n'induit aucune toxicité sur le développement du rat. Par voie orale, chez le rat, on observe une baisse du poids fœtal, une embryolétalité et des résorptions, des variations squelettiques, une diminution d'ossification des os du crâne et des malformations externes.

La classification et l'étiquetage de la méthyl pyrrolidone ont été réévalués au niveau communautaire en 2003-2004 et seront introduits dans une prochaine ATP (adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses) comme toxique pour la reproduction, **catégorie 2, R61**.

Autres effets toxiques

En toxicité expérimentale, la méthyl pyrrolidone induit une toxicité générale après exposition répétée par voie orale. Par inhalation, les vapeurs sont irritantes et les aérosols toxiques. Les cibles principales sont le foie et les testicules.

Il n'existe aucun cas signalé d'intoxication aiguë ou chronique avec ce solvant chez l'homme. Chez des volontaires sains, l'application cutanée répétée a provoqué un érythème modéré et transitoire. Aucun cas de sensibilisation n'a été observé. Signalons que ce produit renforce la pénétration cutanée de nombreuses autres substances et a été utilisé à cette fin en cosmétologie et en pharmacie.

D) Valeurs repères

Les 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.

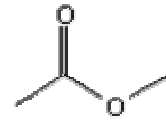
Aucune VTR n'étant disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie, nous nous baserons sur la VME de la *N*-méthyl-2-pyrrolidone issue de la fiche INRS (FT 213, 2005) de 80 mg/m³ (valeur allemande proposée par la Commission MAK).

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

Pour une exposition chronique par inhalation à la méthyl pyrrolidone, étant donné l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, il apparaît justifié d'effectuer une dérivation à partir de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 19 ppm, soit 80 mg/m³. La dérivation d'une VTR voie respiratoire pour l'air ambiant à partir d'une VLEP établie pour l'ambiance professionnelle est effectuée en appliquant la formule d'ajustement préconisée par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (exposition 24 h au lieu de 8 h, 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de 1/490. La dérivation de la VLEP conduit au choix d'une valeur ajustée de 160 µg/m³ en moyenne annuelle.

ESTERS

Acétate de méthyle (CAS n° 79-20-9)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

L'acétate de méthyle pur est un liquide incolore, et volatil, d'odeur agréable fruitée, perceptible à des concentrations de l'ordre de 4,6 ppm. (1 ppm = 3,03 mg/m³). Il est très soluble dans l'eau (24.5 g/100 ml à 20°C). Sa masse molaire est de 74,08, sa densité est de 0,934.

L'acétate de méthyle est un solvant utilisé :

- dans la préparation de peinture, laques, diluants et décapants,
- dans la fabrication de cuirs artificiels,
- dans l'industrie des parfums,
- dans la synthèse organique.

Voies d'exposition et absorption

L'acétate de méthyle traverse facilement la barrière alvéolo-capillaire. Son absorption par voie pulmonaire est donc rapide et importante, supérieure à celle de la plupart des solvants des autres familles.

Le produit est probablement bien absorbée par voie digestive et l'absorption cutanée est possible. Le produit est également absorbé, par voie digestive à 50%. L'absorption percutanée est plus faible (1%).

L'élimination de la substance elle-même et de ses métabolites est rénale et pulmonaire.

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Classement

Le symbole de risque caractérisant l'acétate de méthyle est Xi : irritant.

Les phrases de risque associées sont :

- R36 : irritant pour les yeux,
- R66 : l'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gercure de la peau,
- R67 : L'inhalation de vapeur peut provoquer somnolence et vertiges.

Effets cancérogènes

L'acétate de méthyle n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets cancérogènes par l'UE (absence de classement).

Effets Mutagènes

L'acétate de méthyle n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes par l'UE (absence de classement).

Des essais sur une souche de *Saccharomyces cerevisiae* n'ont pas fait apparaître de caractères mutagènes pour l'acétate de méthyle.

Effets sur la reproduction

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

Une étude effectuée dans plusieurs industries de peinture, portant sur des travailleurs exposés à différents solvants organiques dont l'acétate de méthyle, n'a pas mis en évidence d'augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes circulants.

Autres effets toxiques

A faibles concentrations, la toxicité de l'acétate de méthyle semble peu importante, comparativement à celle de beaucoup de solvants industriels. Par contre, à fortes doses, particulièrement à température ambiante élevée, les vapeurs émises pourraient provoquer des atteintes en rapport avec un pouvoir fortement irritant pour les muqueuses, ainsi que des effets sur le système nerveux central et sur le nerf optique. Ce dernier effet, est principalement du à la transformation partielle de l'acétate de méthyle en méthanol.

Enfin, des irritations avec assèchement de la peau peuvent subvenir au contact répété ou prolongé avec l'acétate de méthyle.

D) Valeurs repères

Les 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.

Aucune VTR n'étant disponible pour cette substance, aussi bien directement que par dérivation voie à voie, nous nous baserons sur la VME issue de la fiche INRS (FT 88, 2003) de 610 mg/m³.

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

Pour une exposition chronique par inhalation, étant donné l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, il apparaît justifié d'effectuer une dérivation à partir de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 200 ppm, soit 610 mg/m³. La dérivation d'une VTR voie respiratoire pour l'air ambiant à partir d'une VLEP établie pour l'ambiance professionnelle est effectuée en appliquant la formule d'ajustement préconisée par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (exposition 24 h au lieu de 8 h, 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de 1/490. **La dérivation de la VLEP conduit au choix d'une valeur ajustée de 1225 µg/m³ en moyenne annuelle.**

SOUFRÉS

Thiols (Méthylmercaptan)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Les thiols (précédemment connus sous le nom de mercaptans) sont des composés qui contiennent un groupement sulfhydryle -SH attaché à un atome de carbone. Leur formule chimique est R-SH.

Ils ont des propriétés similaires aux alcools car les atomes de soufre et d'oxygène appartiennent au même groupe VI de la classification périodique.

La plupart des thiols sont des liquides incolores et présentent une odeur caractéristique très désagréable, souvent détectable à de très faibles concentrations.

Comme les thiols ont des effets similaires sur l'homme. Ils seront tous assimilés à du méthylmercaptan (composé qui dispose de la valeur toxicologique la plus pénalisante).

Principales voies d'exposition et absorption

La substance est principalement absorbée par inhalation.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Les symboles classant le méthylmercaptan dans les fiches sécurité sont Xn (nocif) et F (facilement inflammable).

La phrase de risque qui le représente est : R20 (nocif par inhalation).

Effets cancérogènes

Il n'existe pas de donnée sur la cancérogenèse du méthylmercaptan dans les bases de données consultées.

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Les manifestations liées à une exposition répétée ou prolongée sont : l'effet irritant du produit sur la peau et les muqueuses oculaires et respiratoires.

Les effets chroniques observés sur l'animal sont des diminutions du nombre de globules rouges et de plaquettes sanguines, des atteintes hépatiques (hépatite, abcès) et des oedèmes pulmonaires.

D) Valeurs repères

Les 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.

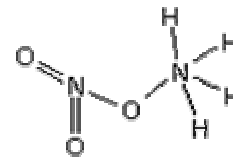
En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel soit 1 mg/m^3 .

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques, pour une exposition **chronique** au méthylmercaptan **par inhalation**, est dérivée par prudence de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 1 mg/m^3 , en appliquant la formule d'ajustement préconisé par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (volume respiratoire de 20 m^3 au lieu de 10 m^3 , 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de $1/490$ qui conduit à une valeur ajustée de $2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ en moyenne annuelle.

AUTRES POLLUANTS

Nitrate d'ammonium (CAS n° 6484-52-2)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le nitrate d'ammonium est principalement utilisé dans :

- la fabrication d'explosifs (civils et militaires),
- la fabrication d'engrais azotés tels que les ammonitrates.

Il se présente sous la forme de cristaux blancs, inodores et hygroscopiques. Le produit est inflammable au contact de substances organiques. Il est soluble dans l'eau et légèrement soluble dans les solvants organiques tels que les alcools et l'acétone.

La masse molaire du nitrate d'ammonium est de 80,04 g/mol. Son point de fusion est de 169,6°C. La densité du nitrate d'ammonium est de 1,725.

Principales voies d'exposition et absorption

Le nitrate d'ammonium est absorbé par les voies respiratoires et digestives.

Dès absorption orale, le nitrate d'ammonium peut être réduit partiellement en nitrite, puis grâce à la circulation sanguine distribué dans l'organisme et éliminé par les urines. Environ 75 % de la dose absorbée est excrétée en 24 heures par la voie rénale.

B) Valeur guide

NA

C) Profil toxicologique

Etiquetage

Les symboles classant le nitrate d'ammonium dans les fiches sécurité sont Xi (irritant) et O (comburant).

Les phrases de risque qui le représente sont : R8 (favorise l'inflammation des matières combustibles) et R36/37/38 (irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau).

Effets cancérigènes

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

Effets Mutagènes

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

Une exposition chronique au nitrate d'ammonium peut entraîner la formation de nitrosamines impliquées dans les processus génotoxiques.

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Une exposition chronique au nitrate d'ammonium peut entraîner des troubles du système nerveux (convulsions...), cardiaque (tachycardie...) et sanguin (le nitrate d'ammonium est un agent méthémoglobinisant).

On peut également observer à son contact, un bleuissement des lèvres, de la peau et des ongles.

D) Valeurs repères

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

En l'absence de valeur toxicologique de référence dans les bases de données consultées, nous tiendrons compte de la valeur d'exposition moyenne à ne pas dépasser en milieu professionnel soit 6 mg/m^3 selon la MAK¹⁵.

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques pour une exposition **chronique** au nitrate d'ammonium **par inhalation**, est dérivée par prudence de la VLEP pour l'exposition professionnelle qui est de 6 mg/m^3 , en appliquant la formule d'ajustement préconisée par l'INERIS. Cette formule d'ajustement consiste à tenir compte des conditions respectives d'exposition et de sensibilité des populations concernées (volume respiratoire de 20 m^3 au lieu de 10 m^3 , 7 jours au lieu de 5 jours et 70 ans au lieu de 40 ans avec un facteur de sécurité de 100 pour les différences de sensibilité d'une personne à l'autre), soit un facteur global d'ajustement de $1/490$ qui conduit à une valeur ajustée de $12 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ en moyenne annuelle.

¹⁵ MAK (commission allemande d'investigation des dangers pour la santé des produits chimiques)

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 201

VALEURS GUIDES

ACIDES

Acide fluorhydrique (CAS n°7664-39-3)

FH

A) Propriétés intrinsèques de la substance

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

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

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

Voies d'exposition et absorption

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

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

B) Valeurs guides

NA

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

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

Effets mutagènes

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

Effets reprotoxiques

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

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

Autres effets toxiques

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

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

D) Valeurs repères

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

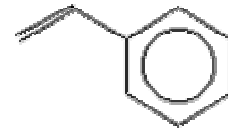
Acide fluorhydrique (7664-39-3)					
Effet	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Valeur	Source
Non Cancérogène	Inhalation	Syst. respiratoire	-	VG = 1 µg/m³	OMS (2000)

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

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

HYDROCARBURES AROMATIQUES

Styrène (CAS n° 100-42-5)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le styrène est un liquide visqueux plus léger que l'eau (densité=0,906 à 20°C), incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à partir de 0.07 ppmV (INRS, 2005). Le facteur de conversion est 1 ppm = 4.3 mg/m³.

Le styrène est utilisé dans la fabrication de matières plastiques, de caoutchouc synthétique, de polystyrène, de résines polymère (ABS), de résines polyester (pour matériaux de construction et bateaux), de résines échangeuses d'ions. Il sert également à renforcer les fibres de verre et à fabriquer des matériaux isolants et des revêtements de protection. Il est d'autre part utilisé en synthèse organique.

Le styrène présent dans l'environnement est essentiellement anthropique. Des quantités importantes peuvent être rejetées dans l'environnement au cours de la production et de l'utilisation, notamment lors de la fabrication de polymères. Il est également présent dans les échappements de moteurs thermiques à allumage par bougies (en particulier échappements d'automobiles), dans les flammes oxyacétyléniques, la fumée de cigarette et les gaz émis par la pyrolyse des garnitures de freins. Le raffinage d'huile peut aussi induire la formation de styrène.

Parmi les composés des hydrocarbures, le styrène est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus précisément parmi les HAM (hydrocarbures aromatiques monocycliques). Il est soluble (322 mg/l à 25°C), volatil : pression de vapeur de 300 Pa (10°C) à 790 Pa (25°C) et constante de Henry de 0.26 kPa.m³/mol (25°C).

Voies d'exposition et absorption

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

Les taux d'absorption (INERIS, 2003) sont par inhalation : 59 à 88% du styrène inhalé est absorbé (donnée sur l'homme) ; par voie orale, chez l'homme 90% du styrène ingéré est absorbé. Par contact cutané avec les sols aucune donnée n'est disponible.

Métabolisation

Non renseignée

B) valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) ne donne pas de valeur guide pour le styrène dans les eaux de boisson. Par contre l'OMS (Guidelines for drinking-water quality, 2004) donne une concentration admissible dans les eaux de boisson de 20 µg/l.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le styrène. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) propose une valeur guide de 260 µg/m³ (à ne pas dépasser en moyenne pour une exposition hebdomadaire).

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

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant le styrène sont Xn (nocif) et Xi (irritant).

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 204

Les phrases de risque¹⁶ qui le représentent sont : R10 (inflammable), R20/R21 (nocif par inhalation et contact avec la peau) et R38 (irritant pour la peau et les yeux).

Effets cancérogènes

Le CIRC-IARC (1994) a placé le styrène dans le **groupe 2B**, sans modification depuis cette date, en précisant qu'il n'y avait pas de preuves chez l'homme et seulement des preuves limitées chez l'animal, mais que le styrène est connu pour être métabolisé en styrène-7,8-oxyde, lui-même susceptible de se lier de façon covalente avec le DNA et connu également pour ses propriétés génotoxiques dans divers tests in vitro.

Le styrène n'est pas classé au sein de l'UE pour ses propriétés cancérogènes et il n'est pas actuellement pris en compte pour ce type de propriétés par l'USEPA (IRIS).

Le CIRC/IARC a aussi basé en partie la classification en 2B du styrène sur l'analyse et les résultats d'études en ambiance professionnelle montrant la détection de 7-8-styrène-oxyde dans le sang de travailleurs exposés au styrène, ainsi que de lésions chromosomiques chez ces mêmes sujets, mais l'IARC souligne qu'il y a des co-expositions à d'autres substances dans toutes ces études.

En l'état des connaissances il n'apparaît donc pas scientifiquement justifié de considérer que le styrène a des propriétés cancérogènes chez l'homme.

Effets Mutagènes

Du fait de l'absence de données, le styrène n'est pas classé au sein de l'UE pour ses effets génotoxiques.

Ainsi, en l'état des connaissances il n'apparaît pas scientifiquement justifié de considérer que le styrène présente des effets génotoxiques.

Effets sur la reproduction

En l'état des connaissances il n'apparaît pas scientifiquement justifié de considérer que le styrène présente des effets néfastes sur la reproduction chez l'homme. De fait, le styrène n'est pas classé au sein de l'UE pour ses incidences sur le développement.

Autres effets toxiques

Des effets de toxicité générale ont été observés dans différentes études épidémiologiques.

Les effets observés sont essentiellement :

- une action pré-narcotique avec fatigue, perte de mémoire, céphalées, troubles de l'équilibre, manque de coordination, nausée traduisant un impact du styrène sur le système nerveux central,
- une irritation des yeux et des muqueuses nasales,

D) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document. Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors 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 Europe. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS : version 1, juin 2003).

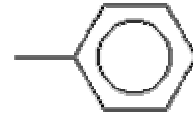
¹⁶ La définition de ces phrases de risques est donnée dans le chapitre général méthodologique (chapitre 1)

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 205

Styrène (Cas n°100-42-5)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe ou effet critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Syst. nerveux	Homme	420	VG = 260 µg/m ³	OMS (2000)
		Syst. nerveux	homme	100	MRL = 260 µg/m ³	ATSDR (1992)
		Syst. nerveux		30	RfC = 1000 µg/m ³	US EPA (1993)
		Syst. nerveux	homme	30	TCA = 900 µg/m ³	RIVM (2000)
		Syst. Nerveux et poids	rat	500	TCA = 92 µg/m ³	Santé canada (1993)

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour l'exposition chronique par inhalation du styrène est la VG de 260 µg/m³ établie par l'OMS (2000) et correspondant à la valeur guide pour la qualité de l'air en Europe (OMS, 2000). Cette valeur peut être considérée comme conservatoire, par le choix des différents facteurs de sécurité pour l'effet considéré.

Toluène (CAS n°108-88-3)**A) Propriétés intrinsèques de la substance**

Le toluène est un liquide plus léger que l'eau (densité=0,87 à 15°C), incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à partir de 2.5 ppmV (INRS, 2005). Le facteur de conversion est 1ppmV = 3,75 mg/m³.

Le toluène est un solvant utilisé dans le nombreux produits, y compris de consommation courante : diluants, adhésifs, peintures, vernis, encres, laques ou en tant que matière première en synthèse organique. Comme sous produit du pétrole, il entre dans la composition des essences. La fabrication du toluène et ses diverses utilisations libèrent également du toluène à l'atmosphère.

Parmi les composés des hydrocarbures, le toluène est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus précisément parmi les HAM (hydrocarbures aromatiques monocycliques). Il est soluble (590 mg/l à 10°C), volatil : pression de vapeur de 1650 Pa (10°C) et constante de Henry de 0.64 kPa.m³/mol (25°C) et biodégradable en milieu aérobie.

Voies d'exposition et absorption

Les taux d'absorption sont (INERIS, 2005) par inhalation 50% du toluène inhalé est absorbé (donnée sur l'homme), par voie orale, 100% du toluène ingéré est absorbé. Par contact cutané l'absorption n'est pas connue.

B) valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) ne donne pas de valeur guide pour le toluène dans les eaux de boisson. Par contre l'OMS (Guidelines for drinking-water quality, 2004) donne une concentration admissible dans les eaux de boisson de 700 µg/l.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le toluène. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) propose une valeur guide de 260 µg/m³ (à ne pas dépasser en moyenne pour une exposition hebdomadaire).

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

C) Profil toxicologiqueClassement

Les symboles classant le toluène sont F (facilement inflammable) et Xn (nocif).

Les phrases de risque¹⁷ qui le représentent (classification revue en 2004 par les experts européens et publiée dans la directive 2004/73/CE) sont :

- R11 (facilement inflammable)
- R48/R20 (risques d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation),
- R63 (risques possibles pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant),
- R65 (peut provoquer une atteinte des poumons en cas d'ingestion),
- R67 (l'inhalation de vapeurs peut provoquer nuisances et vertiges).

Effets cancérogènes

Le toluène n'est pas considéré comme une substance cancérogène : il a été placé dans le **groupe 3 par le CIRC-IARC en 1999** en raison de l'absence de preuves chez l'homme et d'études chez l'animal qui montrent l'absence de ce type d'effets. Le toluène a été placé dans la **classe D par l'USEPA en 1994**, en précisant que les recherches de génotoxicité connues sont toutes négatives.

¹⁷ La définition de ces phrases de risques est donnée dans le chapitre général méthodologique (chapitre 1)

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 207

Effets Mutagènes

Aucune étude, à ce jour, ne permet de supposer que le toluène présente des effets sur la modification du matériel génétique.

Effets sur la reproduction

Le toluène a été classé en 2004 par l'union Européenne en **catégorie 3** (substance préoccupante) par rapport à ses effets potentiels sur la reproduction.

Autres effets toxiques

En exposition répétée ou prolongée, le toluène provoque chez le rat et la souris une augmentation du poids de nombreux organes, une modification du taux de neurotransmetteurs, une neurotoxicité et une perte d'audition.

Lorsque l'exposition au toluène est répétée quotidiennement, les atteintes décrites sont neurologiques et hépatiques.

Le syndrome psycho-organique (sur le système nerveux central) est l'effet toxique chronique majeur du toluène : les stades les plus avancés sont irréversibles. Il associe des troubles de la mémoire, de la concentration, de la personnalité, une insomnie, une diminution des performances intellectuelles.

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 Europe. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS : version n°2 de novembre 2004).

Toluène (Cas n°108-88-3)						
Exposition	Voie d'exposition	Organe Critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Système nerveux	homme	10	RfC = 5 mg/m ³	US EPA (2005)
		Système nerveux	homme	100	MRL = 0.3 mg/m ³	ATSDR (2000)
		Système nerveux	Rat/homme	100	REL = 0.3 mg/m ³	OEHHA (2003)
		Système nerveux	homme	300	VG = 0,26 mg/m³	OMS (2000)
		Système nerveux	homme	300	TCA = 0.4 mg/m ³	RIVM (2001)

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les risques chroniques par inhalation du toluène est la **VG de 260 µg/m³** (OMS, 2000) valeur établie à partir de suivi de travailleurs correspondant à la plus pénalisante entre les différents organismes oehha, ATSDR, OMS. Cette valeur est recommandée par l'OMS pour la qualité de l'air en Europe, vis-à-vis de l'ensemble des effets toxiques systémiques du toluène. On peut naturellement considérer que le facteur appliqué par l'OMS est excessif et que la valeur dérivée est trop conservatoire ; cette valeur peut cependant être considérée comme contraignante en Europe.

OHV – COMPOSES ORGANO-HALOGENES VOLATILS

Tétrachloroéthylène (CAS n°127-18-4)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le tétrachloroéthylène (CAS n°127-18-4) ou perchloroéthylène (PCE) est un liquide incolore plus dense que l'eau (densité=1.613 à 20°C), d'odeur rappelant celle du chloroforme, perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 27 ppm, soit de l'ordre de 200 mg/m³ (INRS, 2005), avec 1 ppmV = 6.9 mg/m³).

La principale utilisation du tétrachloroéthylène est le dégraissage des pièces métalliques et le nettoyage à sec qui représentent en Europe de l'ouest 95 % de la production. Le tétrachloroéthylène entre également dans la fabrication de produits pharmaceutiques, de retardateurs chimiques d'inflammation, d'insecticides et est utilisé comme réfrigérant. Il entre également dans la composition de colles, de décapants, de correcteurs liquides ou de détachants.

Le tétrachloroéthylène dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique. La majeure partie de la production annuelle mondiale (85 %) est rejetée principalement dans l'atmosphère.

Parmi les composés des hydrocarbures, le tétrachloroéthylène est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus précisément parmi les COHV (composés organiques halogénés volatils). Il présente une solubilité de 150 mg/l à 25°C, une pression de vapeur de 1050 Pa (10°C) à 2470 Pa (25°C) et constante de Henry de 2.76 kPa.m³/mol (25°C) et biodégradable en milieu anaérobie. Le tétrachloroéthylène (PCE) peut se dégrader en trichloroéthylène, puis dichloroéthylène puis en chlorure de vinyle, ces substances sont des métabolites du PCE qu'il convient de prendre en compte.

Voies d'exposition et absorption

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

Les taux d'absorption sont les suivants : chez l'homme, l'absorption pulmonaire est comprise entre 40 et 50%, le reste étant éliminé à l'expiration, par voie orale chez l'animal 82 à 100 % du tétrachloroéthylène ingéré est absorbé. Par contact cutané avec les sols aucune donnée n'est disponible.

Métabolisation

Non renseigné

B) Valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) et la directive de la CE (03/11/98) donnent une valeur guide pour la somme du trichloroéthylène (TCE) et du tétrachloroéthylène (PCE) dans les eaux de boisson égale à 10 µg/l.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le tétrachloroéthylène. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) propose une valeur guide de 250 µg/m³ (basés sur des effets critiques non cancérogènes).

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

C) Profil toxicologique

Classement

Les symboles classant le tétrachloroéthylène sont Xn (nocif) et N (dangereux pour l'environnement). Les phrases de risque qui le représentent sont : R40 (effets cancérogènes suspectés, preuves insuffisantes) et R51/53 (peut causer des effets irréversibles sur l'environnement aquatique).

Effets sur la reproduction

Une étude épidémiologique pratiquée en Finlande, dont les résultats ont été publiés en 1989, a suggérée que l'exposition au tétrachloroéthylène dans les entreprises de nettoyage à sec pourrait favoriser le risque d'avortement. Il n'a cependant pas été noté de réduction de la fertilité chez les femmes des travailleurs d'entreprises de nettoyage à sec chez lesquels il avait pourtant été décelées de très faibles anomalies du sperme. Les taux d'avortement spontanés n'apparaissent pas plus élevés bien que la durée à concevoir soit légèrement plus longue. On notera cependant que la présence d'autres solvants peut également induire les effets énoncés ci-avant.

Aucune étude n'a porté sur les effets tératogènes du tétrachloroéthylène chez l'homme. L'UE ne considère pas le tétrachloroéthylène comme un agent reprotoxique.

En l'état actuel des données, nous ne considérerons pas les effets reprotoxiques du tétrachloroéthylène.

Effets Mutagènes

L'UE ne considère pas le tétrachloroéthylène comme présentant des effets mutagènes, par ailleurs, l'IARC dans son évaluation de 1997 montre que dans différentes études expérimentales, le tétrachloroéthylène n'a pas d'incidence sur les mutations génétiques. Enfin, l'OMS (2000) considère que le tétrachloroéthylène n'est pas génotoxique.

En l'état actuel des données, nous ne considérerons pas les effets mutagènes du tétrachloroéthylène.

Effets cancérogènes

Chez la souris, l'exposition au tétrachloroéthylène par voie orale ou par inhalation induit des cancers hépatiques. Chez les rats mâles, on observe une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux.

Chez l'homme, les nombreux cas d'exposition antérieure ou d'exposition multiple à d'autres solvants rendent difficile l'interprétation des données récoltées au cours des études épidémiologiques. Ces données suggèrent néanmoins un risque accru de cancer pulmonaire.

D'autre part, une enquête épidémiologique cas-témoins réalisée au Danemark révèle un risque relatif accru de cancer hépatique parmi le personnel d'entreprises de nettoyage à sec exposé au tétrachloroéthylène (Lauwerys et al. 1999).

Le CIRC-IARC place le tétrachloroéthylène dans le **groupe 2A** : cancérogène probable pour l'homme, mais l'UE place cette substance en **catégorie 3** (substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles). Il y a donc à l'heure actuelle une discordance importante entre ces deux instances.

L'US EPA a retiré son évaluation sur la cancérogénicité du tétrachloréthylène qui est actuellement en cours de révision.

L'OMS a considéré que bien que le tétrachloréthylène soit placé en 2A par l'IARC, les connaissances disponibles ne permettaient pas de se prononcer sur son caractère cancérogène pour l'homme ; l'OMS a donc préféré baser sa valeur guide sur les effets toxiques hors cancer du tétrachloréthylène (cf paragraphe B).

Autres effets toxiques

Les premiers symptômes d'une exposition chronique à une concentration modérée de tétrachloroéthylène sont fatigue, vertiges, ébriété, troubles de la mémoire, intolérance à l'éthanol. Parmi des travailleurs d'entreprise de nettoyage à sec, dont la concentration d'exposition moyenne au tétrachloroéthylène se situe aux alentours de 20 ppm, il n'a pas été décelé d'altération de la fonction hépatique ou de la fonction rénale., On trouve cependant chez ces travailleurs un plus grands nombre d'anomalies des cellules hépatiques.

Par voie orale, la seule information disponible est le cas d'un bébé de 6 semaines qui a développé une jaunisse et une hépatomégalie suite à une exposition au tétrachloroéthylène via le lait maternel (1 mg/dl). Après arrêt de l'allaitement, une amélioration rapide a été constatée et aucune séquelle n'a été notée dans les 2 ans qui ont suivi (Bagnell et Ennenberger, 1977).

Suite à la contamination de l'eau d'un puits par divers solvants chlorés (principalement le trichloroéthylène : 267 ppb et le tétrachloroéthylène : 21 ppb), des lésions cutanées et des effets immunologiques ont été

observés chez les populations exposées par l'eau de boisson (Byers et al., 1988), cependant la présence conjointe des deux solvants rend l'interprétation délicate.

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

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document. 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, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en Europe. La plupart d'entre elles figurent dans la fiche toxicologique de l'INERIS : version 3, novembre 2004).

Tétrachloroéthylène (Cas n°127-18-4) –effets sans seuil				
Voie d'exposition	Type d'effet critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer et adenomes hépatocellulaires	souris	ERU _i = $5.9.10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	OEHHA (2002)

Tétrachloroéthylène (Cas n°127-18-4) –effets à seuil						
Exposition	Voie d'exposition	Effet ou Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	rein	homme	100	VG = $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$	OMS (2000)
		Effets neurologiques	homme	100	MRL = $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$	ATSDR (1997)

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

Concernant les effets cancérogènes du tétrachloroéthylène et malgré le manque de recul sur le caractère cancérogène en discussion (beaucoup moins évidente que celle du trichloroéthylène), nous retiendrons néanmoins un ERU_i pour cette substance. La seule valeur actuellement disponible est celle établie à partir d'étude sur des souris par l'OEHHA.

Ainsi, nous retiendrons par principe de prudence un ERU_i de $5.9.10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$, (OEHHA, 2002). Les excès de risques individuels qui seront calculés avec cette valeur devront néanmoins être critiqués au regard du manque d'information sur les effets cancérogènes d'une part et sur la relation dose-réponse d'autre part.

La VTR retenue pour les risques chroniques non cancérogènes par inhalation du tétrachloroéthylène est la **valeur guide de l'OMS de $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$** (2000) établie à partir d'études épidémiologiques. Compte tenu des facteurs d'ajustement, cette valeur est sécuritaire.

METAUX ET METALLOIDES

Vanadium (V)

A) Propriétés intrinsèques de la substance

Le vanadium est un métal solide à la température ambiante qui n'a pas d'odeur. Il est souvent combiné à l'oxygène, le sodium et le soufre. On trouve du vanadium dans la croûte terrestre. Le vanadium est utilisé dans la fabrication de caoutchouc, de plastiques, de céramiques. Il est aussi utilisé dans l'industrie chimique comme catalyseur.

B) Valeurs guides

L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2001) propose une valeur guide de 1 µg/m³ sur 24 heures.

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

Les études épidémiologiques sur les travailleurs ont montré que le vanadium avait des effets par inhalation. Pour une exposition chronique, ces effets sont des effets irritants sur l'appareil respiratoire supérieur allant de légers effets sur l'appareil respiratoire (irritation, toux...) à des effets plus marqués tels que des bronchites chroniques et des pneumonies. L'OMS en 2000 a proposé une valeur guide de 1 µg.m⁻³ en moyenne journalière pour des effets sur le système respiratoire supérieur.

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

D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau suivant synthétise les différentes valeurs toxicologiques de référence pour les effets à seuil du Vanadium.

RBx393/CBxA050258/A12977	
Valeurs de référence	
28/04/2006	Page : 212

Vanadium et ses composés- autres effets toxiques -						
Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Vanadium						
Chronique	Inhalation	Système respiratoire	homme	20	VG = 1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	OMS (2000)
Pentoxyde de vanadium (1314-62-1)						
Chronique	Ingestion	-	rat	100	RfD = 9.10⁻³ mg/kg/j	US EPA (1996)

Pour les effets chroniques par ingestion, l'US-EPA a déterminé une valeur de 9.10^{-3} mg/kg/j pour le pentoxyde de vanadium, à partir d'étude expérimentale chez le rat. Un facteur de sécurité de 100 a été appliqué au NOAEL, 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour protéger les individus particulièrement sensibles. C'est la seule valeur dont nous disposons actuellement.

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

A partir d'une étude en milieu de travail, l'OMS détermine une **valeur guide de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$** , valeur retenue comme valeur de référence.

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques non cancérogènes du vanadium et de ses composés par ingestion est celle proposée par l'US-EPA, qui détermine une valeur de **9.10^{-3} mg/kg/j**.

POLLUANTS ATMOSPHERIQUES

Dioxyde d'azote (CAS n° 10102-44-0)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

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

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

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

Voies d'exposition et absorption

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

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

B) Valeurs guides

L'objectif de qualité de l'air correspond en France à une concentration de 40 µg/m³ en moyenne annuelle (Décret 2002-213 de février 2002).

Le seuil de recommandation et d'information est de 200 µg/m³ en moyenne horaire et les seuils d'alerte sont de 400 µg/m³ en moyenne horaire et 200 µg/m³ en moyenne horaire si la procédure d'information et de recommandation pour le dioxyde d'azote a été déclenchée la veille et le jour même et que les prévisions font craindre un nouveau risque de déclenchement pour le lendemain.

C) Profil toxicologique

Effets cancérigènes

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

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

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

D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques considérés à seuil du NO₂.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France.

Dioxyde d'azote (10102-44-0) - autre effets toxiques -					
Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	valeur	source
Inhalation	Système respiratoire	homme	-	REL = 470 µg/m ³	OEHHA (2003)
		animale	-	VG = 40 µg/m ³	OMS (2000)
			-	Objectif qualité de l'air = 40 µg/m ³	CSHPF (2001)

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue relative aux effets toxiques du dioxyde d'azote pour une exposition **chronique par inhalation** est **40 µg/m³**, valeur limite figurant dans le décret 2002-213 du 15 février 2002. Cette valeur a un caractère réglementaire et elle est justifiée par le recoupement de plusieurs types d'observations, ce qui lui confère un niveau de sécurité élevé.

Dioxyde de soufre (CAS n°7446-09-5)



A) Propriétés intrinsèques de la substance

Il peut être d'origine naturelle (océans et volcans) mais sa principale source est anthropique car il provient de la combustion de combustibles fossiles (pétrole et charbon) pour le chauffage et la production d'énergie.

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

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

Voies d'exposition et absorption

Le dioxyde de soufre pénètre dans l'organisme par inhalation. Fortement soluble, il est rapidement hydraté, dissocié en sulfite et bisulfite et absorbé dans le tractus respiratoire supérieur (nez et pharynx). La pénétration dans les voies respiratoires inférieures est limitée dans le cas d'une respiration calme par le nez et augmente en cas de respiration profonde par la bouche.

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

B) Valeurs guides

L'objectif de qualité de l'air correspond en France à une concentration de 50 µg/m³ en moyenne annuelle (Décret 2002-213 de février 2002).

Le seuil de recommandation et d'information est de 300 µg/m³ en moyenne horaire et le seuil d'alerte est de 500 µg/m³ en moyenne horaire, dépassé pendant trois heures consécutives.

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

C) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

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

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

Effets Mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

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

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

En exposition moyenne et longue durée au SO₂, les études récentes montrent des effets sur la mortalité respiratoire et cardiovasculaire et sur les admissions hospitalières d'urgence, pour déficience ou obstruction respiratoire, à des niveaux d'exposition correspondant à des concentrations moyennes annuelles à 50 µg/m³ et des concentrations journalières inférieures à 125 µg/m³. De telles observations sont relevées

même en absence de poussières contrairement aux observations anciennes liées à la pollution par la combustion du charbon.

D) Relation Dose-effet et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques considérés à seuil du SO₂.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France.

Dioxyde de soufre (7446-09-05) - autres effets toxiques -				
Voie d'exposition	Organe critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Système respiratoire	homme	VG = 50 µg/m³	OMS (2000)
			Objectif qualité de l'air = 50 µg/m³	CSHPF (2001)

E) Valeurs retenues pour les effets chroniques

La VTR retenue pour les effets toxiques du dioxyde de soufre selon une exposition **chronique par inhalation**, est la valeur **50 µg/m³** qui figure dans le décret n° 2002-213 du 15 février 2002. On peut considérer que cette valeur sous-estime le danger car l'OMS a rapporté que des effets sur la mortalité (totale, respiratoire et cardiovasculaire) et sur les admissions hospitalières d'urgence, pour déficience ou obstruction respiratoire, sont relevés pour des concentrations moyennes annuelles inférieures à 50 µg/m³.

TABLEAU DE SYNTHESE DES VTR RETENUES POUR L'INHALATION

Substance	Effet	Cible	Espèce	Valeur	Source
Les hydrocarbures					
Aliphatiques C8-C18	Non Cancérigène	Systèmes nerveux et hépatique	-	RfC = 1 000 µg/m³	TPHCWG
Les hydrocarbures aromatiques					
Benzène (71-43-2)	Non Cancérigène	Système sanguin	homme	RfC = 30 µg/m³	US EPA (2003)
	Cancérigène	Leucémies	homme	ERU _i = 6.10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹	OMS (1997)
Chlorobenzène (108-90-7)	Non Cancérigène	Systèmes hépatique, rénal et reprotoxique	rat	REL = 1000 µg/m³	OEHHA (2003)
Cumène (98-82-8)	Non Cancérigène	Systèmes rénal et endocrine	rat	RfC = 400 µg/m³	US EPA (1997)
1,2-Dichlorobenzène (95-50-1)	Non Cancérigène	Système endocrine	multiple	TCA draft = 600 µg/m³	RIVM (2001)
Hexachlorobenzène (118-74-1)	Cancérigène	Carcinomes hépatocellulaires	rats	ERU _i = 4,6.10⁻⁴ (µg/m³)⁻¹	USEPA (1996)
Phénol (108-95-2)	Non Cancérigène	Systèmes nerveux et hépatique	Rat, souris, singe	REL = 200 µg/m³	OEHHA (2003)
Pentachlorophénol (87-86-5)	Cancérigène	Tractus respiratoire	souris	ERU _i = 4,6 10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Triméthylbenzènes (25551-13-7)	Non Cancérigène	Système nerveux	homme	RfC = 200 µg/m³	TPHCWG
Trichlorobenzènes	Non Cancérigène	Systèmes rénal et nasal	rat	pTCA = 50 µg/m³	RIVM (2001)
OHV- Composés Organo-Halogénés Volatils					
Chlorure de vinyle (75-01-4)	Non Cancérigène	Système hépatique	rat	RfC = 100 µg/m³	US EPA (2000)
	Cancérigène	Tous types de tumeurs	homme	ERU _i = 1,0 10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹	OMS (2000)
Dichlorométhane (75-09-2)	Non Cancérigène	Systèmes nerveux et sanguin	homme	REL = 400 µg/m³	OEHHA (2003)
	Cancérigène	Sarcome et adénome pulmonaire	souris	ERU _i = 1.10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Difluoroéthane (75-09-2)	Non Cancérigène	-	rat	RfC = 40 000 µg/m³	US EPA (1994)
Tétrachloroéthylène (127-18-4)	Cancérigène	Cancer et adénomes hépatocellulaires	souris	ERU _i = 5.9.10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹	OEHHA (2002)

RBx393/CBxA050258/A12977

Valeurs de référence

28/04/2006

Page : 218

Tétrachlorure de carbone (56-23-5)	Non Cancérogène	Syst. hépatique	rat	MRL = 190 µg/m³	ATSDR (2005)
	Cancérogène	Cancer hépatique	Rat, souris, hamster	ERU _i = 1,5.10⁻⁵ (µg.m³)⁻¹	US EPA (1991)
1,1,1-trichloroéthane (71-55-6)	Non Cancérogène	Système nerveux	Rongeurs (gerbilles)	REL = 1 mg/m ³	OEHHA (2004)
HAP- Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques					
Benzo(a)Pyrène* (50-32-8)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻³ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Naphthalène (91-20-3)	Non Cancérogène	Système respiratoire	souris	RfC = 3 µg/m³	US EPA (1998)
	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁶ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Acénaphthène (83-32-9)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁶ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Anthracène (120-12-7)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁵ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Fluoranthène (206-44-0)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁶ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Fluorène (86-73-7)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁶ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Phénanthrène (85-01-8)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁶ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Pyrène (129-00-0)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁶ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
benzo(b) fluoranthène (205-99-2)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁴ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
benzo(a) anthracène (56-55-3)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁴ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
benzo(k) fluoranthène (207-08-9)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁴ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Chrysène (218-01-9)	Cancérogène	Tractus respiratoire	hamster	ERU _i = 1,1 10⁻⁵ (µg.m³)⁻¹	OEHHA (2002)
Les métaux et métalloïdes					
Antimoine (Sb)	Non Cancérogène	Système respiratoire	rat	RfC = 0,2 µg/m³	US EPA (1995)
Arsenic (As)	Non Cancérogène	Système respiratoire	homme	TCA = 1 µg/m³	RIVM (2001)
	Cancérogène	Cancer pulmonaire	homme	ERU _i = 1,5.10⁻³ (µg.m³)⁻¹	OMS (2000)
Cadmium (Cd)	Non Cancérogène	Système rénal	homme	REL = 0,02 µg/m³	OEHHA (2003)
	Cancérogène	Cancer pulmonaire	homme	ERU _i = 1,8.10⁻³ (µg.m³)⁻¹	US-EPA (1992)
Chrome III (Cr)	Non Cancérogène	Système hépatique	homme	TCA = 60 µg/m³	RIVM (2001)

Chrome VI (Cr) particulaire	Non Cancérogène	Bronches, Poumon	rat	RfC = 0,1 µg/m³	US-EPA (1998)
	Cancérogène	Cancer pulmonaire	homme	ERU _i = 4.10⁻² (µg/m³)⁻¹	OMS (2000)
Chrome VI (Cr) gazeux	Non Cancérogène	Poumon, nez	homme	RfC = 0,008 µg/m³	US-EPA (1998)
Cobalt (Co)	Non Cancérogène	Système respiratoire	homme	MRL = 0,1 µg/m³	ATSDR (2001)
Cuivre (Cu)	Non Cancérogène	Système respiratoire et immunitaire	lapin	TCA = 1 µg/m³	RIVM (2001)
Manganèse (Mn)	Non Cancérogène	Système nerveux	homme	MRL = 0,04 µg/m³	ATSDR (2000)
Mercure (Hg)	Non Cancérogène	Système nerveux	homme	MRL = 0,2 µg/m³	ATSDR (1999)
Nickel (Ni)	Non Cancérogène	Système respiratoire	homme	MRL = 0,09 µg/m³	ATSDR (2003)
	Cancérogène	Cancer du poumon et larynx	homme	ERU _i = 3,8.10⁻⁴ (µg/m³)⁻¹	OMS (2000)
Plomb (Pb)	Cancérogène	Tumeurs rénales	rat	ERU _i = 1,2.10⁻⁵ (µg.m⁻³)⁻¹	OEHHA (2002)
Les polluants atmosphériques					
Ammoniac (7664-41-7)	Non Cancérogène	Système respiratoire	homme	MRL = 70 µg/m³	ATSDR (2004)
Hydrogène sulfuré (7783-06-4)	Non Cancérogène	Systèmes nerveux et respiratoire	porc	RfC = 2 µg/m³	US EPA (2003)
Poussières	Non Cancérogène	Système respiratoire	-	RfC = 15 µg/m³	US EPA
Les acides					
Acide chlorhydrique (7647-01-0)	Non Cancérogène	Système respiratoire	rat	RfC = 20 µg/m³	US EPA (1995)
Cyanure d'hydrogène (74-90-8)	Non Cancérogène	Système nerveux, thyroïde	homme	RfC = 3 µg/m³	US EPA (1994)
Les alcanes					
Cyclohexane (110-82-7)	Non Cancérogène	Effet sur le développement	rat	RfC = 6 000 µg/m³	US EPA (2003)
Hexane (110-54-3)	Non Cancérogène	Système nerveux	rat	RfC = 700 µg/m³	US EPA (2005)
Les alcènes					
Propylène (115-07-1)	Non Cancérogène	Système respiratoire	rat	REL = 3 000 µg/m³	OEHHA (2002)
Les alcools					
Ethylène Glycol (107-21-1)	Non Cancérogène	Systèmes rénal et respiratoire, Effet développement	homme	REL = 400 µg/m³	OEHHA (2003)
Méthanol (67-56-1)	Non Cancérogène	Effet sur le développement	souris	REL = 4 000 µg/m³	OEHHA (2003)
Les aldéhydes					

Acétyldéhyde (75-07-0)	Non Cancérogène	Système respiratoire	rat	RfC = 9 µg/m³	US EPA (1991)
	Cancérogène	Cancer nasal	rat	ERU _i = 2,7.10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹	OEHHA (2002)
Acétonitrile (75-05-8)	Non Cancérogène	-	Rat, souris	RfC = 60 µg/m³	US EPA (1999)
Acroléine (107-02-8)	Non Cancérogène	Système respiratoire	rat	RfC = 0,02 µg/m³	US EPA (2003)
N, N-Diméthylformamide (68-12-2)	Non Cancérogène	Système digestif et hépatique	homme	RfC = 30 µg/m³	US EPA (1990)
Formaldéhyde (50-00-0)	Non Cancérogène	Système respiratoire	homme	REL = 3 µg/m³	OEHHA (2003)
	Cancérogène	Cancer nasal	rat	ERU _i = 1,3.10⁻⁵ (µg.m⁻³)⁻¹	US EPA (1991)
Les cétones					
Acétone (67-64-1)	Non Cancérogène	Système nerveux	homme	MRL = 30 900 µg/m³	ATSDR (1994)
Cyclohexanone (108-94-1)	Non Cancérogène	Systèmes rénal et hépatique	lapin	TCA = 136 µg/m³	RIVM (2001)
Méthyléthylcétone (MEK) (78-93-3)	Non Cancérogène	Effets sur le développement	souris	RfC = 5 000 µg/m³	US EPA (2003)
Les esters					
Acétate d'éthyle (141-78-6)	Non Cancérogène	-	rat	RfC extrapolée = 1 080 µg/m³	US EPA (1988)
Acétate de vinyle (108-05-4)	Non Cancérogène	Système nasal	Rat, souris	RfC = 200 µg/m³	US EPA (1990)
Les éthers					
1,4-Dioxane (123-91-1)	Non Cancérogène	Systèmes hépatique et respiratoire	rat	REL = 3 000 µg/m³	OEHHA (2002)
	Cancérogène	Cancer hépatique	rat	ERU _i = 7,7.10⁻⁶ (µg.m⁻³)⁻¹	OEHHA (2002)
2-Ethoxyéthanol (EGEE) (110-80-5)	Non Cancérogène	Systèmes sanguin et reprotoxique	lapin	REL = 70 µg/m³	OEHHA (2003)
Ether de Méthyl Butyl tertiaire (MTBE) (1634-04-4)	Non Cancérogène	Système rénal	rat	MRL = 2 500 µg/m³	ATSDR (1996)
	Cancérogène	Tumeur rénale et testiculaire	Rat, souris	ERU _i = 2,6.10⁻⁷ (µg.m⁻³)⁻¹	OEHHA (2002)
Oxyde d'éthylène (75-21-8)	Non Cancérogène	Système nerveux	rat	REL = 30 µg/m³	OEHHA (2000)
	Cancérogène	Leucémies	rat	ERU _i = 2,3.10⁻⁵ (µg.m⁻³)⁻¹	Santé Canada (2004)
Tétrahydrofurane (109-99-9)	Non Cancérogène	-	-	TCA = 35 µg/m³	RIVM (2000)

Les autres polluants					
Silice cristalline – Quartz (14808-60-7)	Non Cancérogène	Système respiratoire (silicose)	homme	REL = 3 µg/m³	OEHHA (2005)

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES VTR RETENUES POUR L'INGESTION

Substance	Effet	Cible	Espèce	Valeur	Source
HAP- Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques					
Benzo(a)Pyrène (50-32-8)	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,2 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
Acénaphthène (83-32-9)	Non Cancérogène	Système hépatique	souris	RfD = 0,06 mg/kg/j	US EPA (1994)
	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,0002 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
Anthracène (120-12-7)	Non Cancérogène	-	souris	RfD = 0,3 mg/kg/j	US EPA (1993)
	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,002 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
Fluoranthène (206-44-0)	Non Cancérogène	Système rénal	souris	RfD = 0,04 mg/kg/j	US EPA (1993)
	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,0002 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
Fluorène (86-73-7)	Non Cancérogène	Système rénal	souris	RfD = 0,04 mg/kg/j	US EPA (1993)
	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,0002 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
Naphtalène (91-20-3)	Non Cancérogène	Diminution poids corporel	rat	RfD = 0,02 mg/kg/j	US EPA (1998)
	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,0002 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
Phénanthrène (85-01-8)	Non Cancérogène	Diminution du poids	-	TDI = 0,04 mg/kg/j	RIVM (2000)
	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,0002 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
Pyrène (129-00-0)	Non Cancérogène	Système rénal	souris	RfD = 0,03 mg/kg/j	US EPA (1989)
	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,0002 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
benzo(b) fluoranthène (205-99-2)	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,02 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
benzo(a) anthracène (56-55-3)	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,02 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
benzo(k) fluoranthène (207-08-9)	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,02 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)

RBx393/CBxA050258/A12977

Valeurs de référence

28/04/2006

Page : 223

Chrysène (218-01-9)	Cancérogène	Cancer multi-site	Rats, souris	ERU _o = 0,002 (mg/kg/j)⁻¹	RIVM (2001)
Les métaux et métalloïdes					
Antimoine (Sb)	Non cancérogène	Longévité Système sanguin	rat	RfD = 0,0004 mg/kg/j	US EPA (1991)
Arsenic (As)	Non cancérogène	Système cutané	homme	RfD = 0,0003 mg/kg/j	US EPA (1993)
	Cancérogène	Cancer peau	homme	ERU _o = 1,5 (mg/kg/j)⁻¹	US EPA (1998)
Cadmium (Cd)	Non cancérogène	Système rénal	homme	RfD = 0,001 mg/kg/j	US EPA (1994)
Chrome III (Cr)	Non cancérogène	Système hépatique	rat	RfD = 1,5 mg/kg/j	US EPA (1998)
Chrome VI (Cr)	Non cancérogène	Bronches, poumons	rat	RfD = 0,003 mg/kg/j	US EPA (1998)
Cobalt (Co)	Non cancérogène	Système sanguin	homme	TDI = 0,0014 mg/kg/j	RIVM (2001)
Cuivre (Cu)	Non cancérogène	Système digestif	souris	TDI = 0,14 mg/kg/j	RIVM (2001)
Etain (Sn)	Non cancérogène	Troubles gastriques	homme	DJT = 2 mg/kg/j	JEFCA (2000)
Manganèse (Mn)	Non cancérogène	Système nerveux	homme	RfD aliments = 0,14 mg/kg/j	US EPA (1996)
				RfD eau et sol = 0,046 mg/kg/j	US EPA (1996)
Mercuré (Hg)	Non cancérogène	Système immunitaire	rat	RfD = 0,0003 mg/kg/j	US EPA (1995)
Nickel (Ni)	Non cancérogène	Diminution poids des organes	rat	RfD = 0,02 mg/kg/j	US EPA (1996)
Plomb (Pb)	Non cancérogène	Systèmes sanguin, nerveux, rénal, reprotoxique	homme	DJT = 0,0035 mg/kg/j	OMS (1993)
	Cancérogène	Tumeur rénale	rat	ERU _o = 8,5.10⁻³ (mg/kg/j)⁻¹	OEHHA (2002)
Sélénium (Se)	Non cancérogène	Système cutané	-	MRL = 0,005 mg/kg/j	ATSDR (2003)
Vanadium (V)	Non cancérogène	-	rat	RfD = 0,009 mg/kg/j	US EPA (1996)
Zinc (Zn)	Non cancérogène	Système sanguin	homme	TDI = 0,5 mg/kg/j	RIVM (2001)
Les autres polluants					
Dioxines	Non Cancérogène	Systèmes pulmonaire et hépatique	homme	DJT = 1 pg/kg/j	OMS (1999)

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES AUTRES VALEURS REPERES RETENUES POUR L'INHALATION - VT_{VLEP}

Substance	Effet	Cible	Espèce	Valeur	Source
Les hydrocarbures aromatiques					
Essence G	Non Cancérogène	Système nerveux	-	VT _{vlep} = 1000 µg/m³	INRS (2005)
Les métaux et métalloïdes					
Tellure (Te)	Non Cancérogène	Système respiratoire	-	VLEP = 0,1 mg/m ³ VT_{VLEP} = 0,2 µg/m³	ACGIH (1999)
Thallium (Tl)	Non Cancérogène	Système nerveux	-	VLEP = 0,1 mg/m ³ VT_{VLEP} = 0,2 µg/m³	INRS (2005)
Les acides					
Acide acétique (64-19-7)	Non Cancérogène	Système respiratoire	-	VLEP = 25 mg/m ³ VT_{VLEP} = 51 µg/m³	RSST (2002)
Acide thioglycolique (68-11-1)	Non Cancérogène	Système respiratoire	-	VLEP = 3,8 mg/m ³ VT_{VLEP} = 7,75 µg/m³	RSST (2002)
Les alcools					
Isopropanol (67-63-0)	Non Cancérogène	Systèmes nerveux, sanguin, hépatique et respiratoire	-	VLEP = 983 mg/m ³ VT_{VLEP} = 2 000 µg/m³	RSST (2002)
Isooctanol (26952-21-6)	Non Cancérogène	Système respiratoire	-	VLEP = 270 mg/m ³ VT_{VLEP} = 550 µg/m³	INRS (2005)
Propanol (71-23-8)	Non Cancérogène	Système respiratoire	-	VT _{vlep} = 1000 µg/m³	INRS (2005)
Les cétones					
N-méthyl-2-pyrrolidone (872-50-4)	Non Cancérogène	Système hépatique	-	VLEP = 80 mg/m ³ VT_{VLEP} = 160 µg/m³	INRS (2005)
Les esters					
Acétate de méthyle (79-20-9)	Non Cancérogène	Système nerveux	-	VLEP = 610 mg/m ³ VT_{VLEP} = 1 225 µg/m³	INRS (2005)
Les éthers					
Diisopropylether (108-20-3)	Non Cancérogène	Système nerveux	-	VLEP = 1 050 mg/m ³ VT_{VLEP} = 2 150 µg/m³	INRS (2005)
Les soufrés					
Thiols (Méthylmercaptans)	Non Cancérogène	Système respiratoire	-	VLEP = 1 mg/m ³ VT_{VLEP} = 2 µg/m³	INRS (2005)
Autres polluants					
Nitrate d'ammonium (6484-52-2)	Non Cancérogène	Systèmes nerveux et sanguin	-	VLEP = 6 mg/m ³ VT_{VLEP} = 12 µg/m³	INRS (2005)

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES AUTRES VALEURS REPERES RETENUES POUR L'INHALATION - VG

Substance	Effet	Cible	Espèce	Valeur	Source
Les hydrocarbures aromatiques					
Styrène (100-42-5)	Non Cancérogène	Systèmes nerveux et reprotoxique	homme	VG = 260 µg/m³	OMS (2000)
Toluène (108-88-3)	Non Cancérogène	Système nerveux	homme	VG = 260 µg/m³	OMS (2000)
OHV- Composés Organo-Halogénés Volatils					
Tétrachloroéthylène (127-18-4)	Non Cancérogène	Système rénal	homme	VG = 250 µg/m ³	OMS (2000)
Les métaux et métalloïdes					
Vanadium (V)	Non Cancérogène	Système respiratoire	homme	VG = 1 µg/m³	OMS (2000)
Les polluants atmosphériques					
Dioxyde d'azote (10102-44-0)	Non Cancérogène	Système respiratoire	animale	Objectif qualité de l'air = 40 µg/m³	CSHPF (2001)
Dioxyde de soufre (7446-09-05)	Non Cancérogène	Système respiratoire	homme	VG = 50 µg/m³	OMS (2000)
Les acides					
Acide fluorhydrique (7664-39-3)	Non Cancérogène	Système respiratoire	-	VG = 1 µg/m³	OMS (2000)