



Tableau 9. Résultats d'analyses sur les éluats – Stock de déchets (sondages 17 à 25) -tableau 3– ENVISOL janvier 2019

Nom échantillon		S17	S18	S19	S20	S21	S22	S23	S24	S25	Seuil ISDI**
Profondeur		0-2	0-2	0-2	0-3	0-3	0-1	0-1	0-3	0-1,5	
Indice organoleptique		RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	
Température	°C	20,2	20,0	19,0	20,1	19,4	19,4	19,3	19,7	19,4	/
Conductivité électrique	uS/cm	2400	1400	1700	570	2300	790	1700	2200	430	/
pH		12,2	9,9	11,0	11,1	10,6	10,6	10,7	12,1	8,3	/
L/S cumulé	ml/g	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	/
METAUX ET METALOIDES											
Antimoine cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0,06
Arsenic cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0,5
Baryum cumulé (var. L/S)	mg/kg	5,2	0,26	0,66	0,38	0,37	0,24	0,40	4,3	0,23	20
Cadmium cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,001	0 - 0,001	0 - 0,001	0 - 0,001	0 - 0,001	0 - 0,001	0 - 0,001	0 - 0,001	0 - 0,001	0,04
Chrome cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,02	0,04	0,03	0,02	1,7	0,03	0,06	0,02	0 - 0,02	0,5
Cuivre cumulé (var. L/S)	mg/kg	0,08	0,08	0,09	0,27	0,39	0,09	0,07	0,09	0,13	2
Mercuré cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,0003	0 - 0,0003	0 - 0,0003	0,0006	0 - 0,0003	0 - 0,0003	0 - 0,0003	0 - 0,0003	0 - 0,0003	0,01
Molybdène cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0,06	0,5
Nickel cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0,4
Plomb cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0,5
Sélénium cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0,1
Zinc cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,02	0 - 0,02	0 - 0,02	0 - 0,02	0 - 0,02	0 - 0,02	0 - 0,02	0 - 0,02	0 - 0,02	4
Chlorures cumulé (var. L/S )	mg/kg	120	47	39	31	63	24	40	94	19	900
Fluorures cumulé (var. L/S)	mg/kg	3,0	4,0	2,0	4,0	4,0	4,0	2,0	3,0	7,0	10
Sulfates cumulé (var. L/S)	mg/kg	100	7800	8900	1400	13000	3400	9100	110	1700	1000
Indice phénol cumulé (var. L/S)	mg/kg	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1	1
Fraction soluble cumulé (var. L/S)	mg/kg	5800	11000	16000	3800	28000	7100	18000	6000	3000	4000
COT cumulé (var. L/S)	mg/kg	20	40	17	78	140	32	48	35	23	500
Conformité de l'analyse vis-à-vis des seuils ISDI sur éluats											

**Gras** :composés présent en teneur supérieur au seuil de détection du laboratoire  
\*\*ISDI : Installation de stockage de déchets inertes par décret du 14/12/2014  
/ : Pas de valeurs de référence  
Concentrations supérieures aux critères d'acceptation en ISDI (selon arrêté du 14 décembre 2014)

Sulfates : Si le déchet ne respecte pas au moins une des valeurs fixées pour le chlorure, le sulfate ou la fraction soluble, le déchet peut être encore jugé conforme aux critères d'admission s'il respecte soit les valeurs associées au chlorure et au sulfate, soit celle associée à la fraction soluble



#### Annexe 4. Seuils d'acceptation définis pour l'ISDND de Septèmes-Les-Vallons



Annexe 5. Evaluation des dangers, relations dose-réponse et VTR retenues par composés

CRITERES D'ACCEPTATION DES DECHETS				Septèmes-les-Vallons	
VALEURS SEUILS POUR ISDND (Classe II)				VALSUD	
Type d'analyse	Analyses sur brut (en mg/kg MS)	Analyses sur éluats		Type d'analyse	
Méthode d'essai		L/S=2l/kg (en mg/kg MS)	L/S=10l/kg (en mg/kg MS)	Méthode d'essai	
Texte de référence			Décision n°2003/33/CE du 19/12/2002	Texte de référence	
As	Charte qualité FNADE 28/09/2004	0,4	2	As	
Ba	37>C>10	30	100	Ba	
Cd	10>C>2	0,6	1	Cd	
Cr total	130>C>65	4	10	Cr total	
Hg	1800>C>400	25	50	Hg	
Mo	7>C>1	0,05	0,2	Mo	
Ni		5	10	Ni	
Pb	140>C>70	5	10	Pb	
Sb	400>C>85	5	10	Sb	
Se		0,2	0,7	Se	
Zn		0,3	0,5	Zn	
Cyanures totaux	1600>C>400	25	50	Cyanures totaux	
Cyanures libres	50>C>25			Cyanures libres	
Chlorures	5>C>1			Chlorures	
Sulfates		10000	15000	Sulfates	
COT sur éluat (*)		60	150	COT sur éluat (*)	
Fraction soluble(**)		10000	20000	Fraction soluble(**)	
PCB		380	800	PCB	
HCT	10>C>1	40000	60000	HCT	
HAP(***)	2000>C>500			HAP(***)	
BTEX	100>C>20			BTEX	
Benzène	30>C>6			Benzène	
Solvants halogénés	5>C>0,5			Solvants halogénés	
Benzo-a-pyrène	10>C>2			Benzo-a-pyrène	
Naphtalène (C10H8)	5>C>1			Naphtalène (C10H8)	
Indice phénol (FNADE)	20>C>3			Indice phénol (FNADE)	
Siccité	30%		50	Siccité	

(\*) Si le déchet ne satisfait pas aux valeurs indiquées pour le carbone organique total sur éluat à sa propre valeur de pH, il peut aussi faire l'objet d'un essai avec un rapport L/S =10 l/kg et un pH compris entre 7,5 et 8. Le déchet peut être jugé conforme aux critères d'admission pour le COT sur éluat si le résultat de cette détermination ne dépasse pas 800 mg/kg (un projet de méthode fondé sur la prénorme européenne n°14429 est disponible).

(\*\*) Les valeurs correspondant à la FS peuvent être utilisées à la place des valeurs fixées pour le sulfate et le chlorure.

(\*\*\*) Le guide du MECD sur les bonnes pratiques relatif aux installations de stockage de déchets inertes issus du BTP édition de juin 2004 donne un seuil de 50 mg/kg à respecter pour les HAP.



# Evaluation des dangers Relations dose-réponse

## Valeurs Toxicologiques de Référence retenues

Mise à jour en novembre 2018

## SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>APPROCHE METHODOLOGIQUE .....</b>	<b>3</b>
1.1	Identification des dangers.....	3
1.2	Types d'effets toxiques .....	3
1.3	Relation dose/réponse .....	3
1.4	Organismes consultés pour la recherche de VTR.....	5
1.5	Critères de choix des VTR .....	6
<b>2</b>	<b>SUBSTANCES MISES A JOUR SEMESTRIELLEMENT .....</b>	<b>8</b>
2.1	Les hydrocarbures (approche de TPHCWG et du MADEP).....	8
2.3	HAP – Hydrocarbures aromatiques polycycliques.....	14
2.4	Métaux et métalloïdes .....	26
2.5	Organo-solubles (MTBE, phénols, cétones) .....	Erreur ! Signet non défini.



# 1 APPROCHE METHODOLOGIQUE

## 1.1 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 concentration dans l'organisme et par conséquent, elle est directement liée à la durée et à la voie d'exposition de l'organisme humain.

**L'identification des dangers consiste à déterminer les effets indésirables que les substances chimiques sont intrinsèquement capables de provoquer chez l'homme ou un autre organisme vivant.**

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

## 1.2 Types d'effets toxiques

Pour chaque substance, il existe différents effets toxiques identifiés. On distinguera dans la présente étude les effets cancérigènes (apparition de tumeurs), les effets mutagènes (ou tératogènes consistant à la modification du matériel génétique 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 classé les effets suscités en catégories ou classes. La seule classification ayant une valeur réglementaire est celle de l'Union Européenne. C'est également la seule qui classe les substances chimiques quant-à leur caractère mutagène et reprotoxique.

## 1.3 Relation dose/réponse

La dose est la quantité de la substance dangereuse 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 l'occurrence de son effet est représentée par une grandeur numérique appelée Valeur Toxicologique de Référence (VTR). Ces valeurs sont établies par diverses instances internationales ou nationales<sup>1</sup> sur la base de l'analyse des connaissances toxicologiques animales et épidémiologiques (études sur l'homme). La dénomination VTR est 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 de survenue de l'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. Une même substance peut produire ces deux types d'effets :

- **les effets à seuil** de dose (effets non cancérogènes et effets cancérogènes à seuil<sup>2</sup>) ;
- **les effets sans seuil** de dose (substances cancérogènes génotoxiques).

<sup>1</sup> 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'ANSES pour l'alimentation peuvent également produire des VTR  
<sup>2</sup> Cancérogènes non génotoxiques



Pour les **effets à seuil de dose**, la construction mathématique d'une VTR repose sur la formule suivante :

$$VTR = \frac{Dose\ Critique}{Facteur\ de\ sécurité\ appliqué}$$

Les doses critiques dont on dispose en pratique sont les suivantes :

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

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 « Valeurs Toxicologiques de Référence » (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 d'études animales. Les niveaux d'exposition appliqués à l'animal sont convertis en niveaux d'exposition équivalents pour l'homme.

**Pour les toxiques non cancérigènes**, les VTR sont exprimées en mg/kg/j pour l'ingestion et l'absorption cutanée et en µg/m³ pour l'inhalation, avec des dénominations variables selon les pays et les organismes, les principales dénominations sont listées 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 Reasonable Level - ATSDR)
- REL (Reference Exposure Level – OEHHA)
- TDI (Tolerable Daily Intake – RIVM)
- CAA (Concentration dans l'Air Admissible – OMS)

**Pour les toxiques cancérigènes**, les VTR seront présentées sous formes d'excès de risque unitaire (ERU). Cet ERU représente la probabilité de survenue d'un effet cancérigène 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 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>,
- l'excès de risque unitaire par inhalation : ERUi en (µg/m³)<sup>-1</sup>.





## 1.4 Organismes consultés pour la recherche de VTR

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

- **ANSES** (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail- France), née de la fusion de l'Afssa et de l'Afsset, a une mission d'expertise indépendante et pluraliste. Dans son champ de compétence, l'Agence a pour mission de réaliser l'évaluation des risques, de fournir aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique et technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion des risques.
- **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).
- **OMS** (Organisation Mondiale de la Santé – Bureau régional de l'Europe)/**IPCS INCHEM** (International Programme on Chemical Safety) : Portail d'accès à de nombreux sites dont le **CIRC** (Centre International de Recherche sur le Cancer), le **JEFCA** (Joint Expert Committee on Food Additives) et autres instances internationales.

Le bureau Europe de l'Organisation Mondiale de la Santé a publié en 2000 un document intitulé « Air Quality Guidelines in Europe » [WHO 2000].

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 :

- **Health Canada = 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),
- **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.
- **EFSA** (European Food Safety Authority).

Ces quatre organismes établissent également leurs propres 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 :

- **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.



- **FURETOX** (Faciliter l'Usage des REsources TOXicologiques), moteur de recherche de l'INVS, développé par un groupe de projet constitué de la DDASS du Nord et les Cire Nord et Cire Ile de France, permettant :
  - d'accéder rapidement aux VTR (pour les seules expositions chroniques pour l'instant) et de faciliter l'accès aux documents détaillant leur construction ;
  - d'accéder rapidement à la classification de la cancérogénicité.
- **TERA** (toxicology excellence for risk assessment), base de données **ITER** (International Toxicity Estimates for Risk Database), établit une synthèse des données toxicologiques issues des autres bases de données.

Le recueil de données **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.

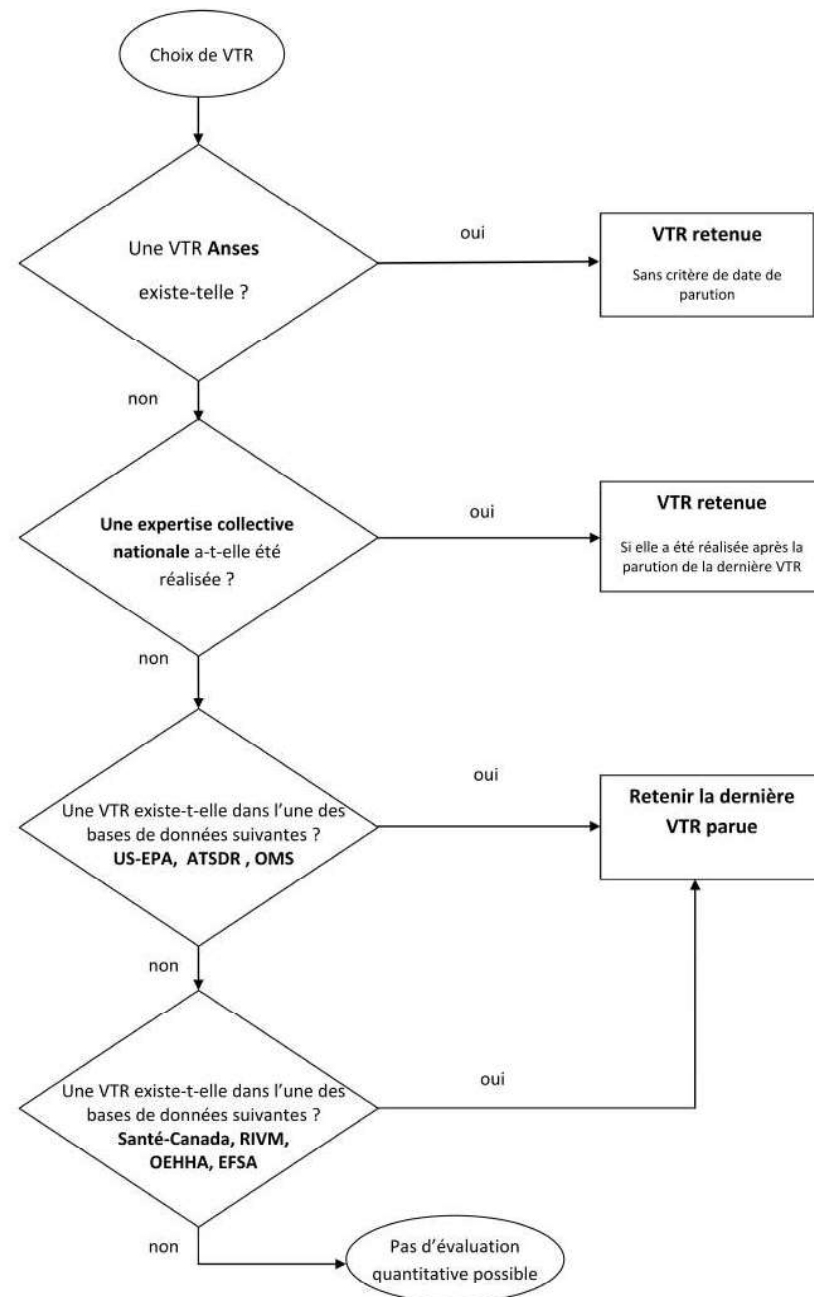
## 1.5 Critères de choix des VTR

Pour la sélection des VTR, nous avons suivi le logigramme de la **note d'information N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014** relative « aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués ».

Ce logigramme est présenté ci-après :



Logigramme : choix des VTR lorsqu'il existe plusieurs VTR pour une voie et une durée d'exposition



## 2 SUBSTANCES MISES A JOUR SEMESTRIELLEMENT

### 2.1 Les hydrocarbures (approche de TPHCWG et du MADEP)

#### A) Généralités

Les hydrocarbures couvrent une gamme très large de substances organiques correspondant à de nombreux mélanges de substances présentant des chaînes carbone-hydrogène. Les mélanges tels que les essences, le fioul, les 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/m<sup>3</sup>.

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

- soit par substance, par le benzène, le toluène, etc., mais les composés présents dans la famille des hydrocarbures ne peuvent pas tous être analysés, les identifications de danger ne sont pas toutes étudiées ;
- soit en appliquant la méthode du TPHCWG<sup>3</sup> 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.

Treize familles de produits sont ainsi définies (6 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 de référence 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 TPHCWG).

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

<sup>3</sup> 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 nC>5-nC6	n-pentane (C= 5; nC=5), n-hexane (C=6 ; nC=6), penten , methyl-butane
Aliphatic nC>6-nC8	N-heptane, n-octane, hexen, heptene, methyl-butane, methyl-pentane, methyl-hexane, methyl-heptane,
Aliphatic nC>8-nC10	N-nonane, n-decane, octene, nonene, decene, methyl-hexane, methyl-heptane,ethyl-heptane, ethyl-heptane, merthyl-octane, methyl-nonane
Aliphatic nC>10-nC12	n-undenane, n-docecane,
Aliphatic nC>12-nC16	n-tridecane, jqa n-hexadecane
Aliphatic nC>16-nC35	Heptan, nona, octa-decane, eicosane, hen et hex- eicosane,
Aliphatic >nC35	Non définis
Aromatic nC>5-nC7 benzène	Benzène (C= 6; nC=6.5)
Aromatic nC>7-nC8 toluène	Toluène (C= 7; nC=7.58)
Aromatic nC>8-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- ,1.2.3, 1.2.4 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 nC>10-nC12	Naphtalène (C= 10; nC=11.7), methyl-lindan (C= 11; nC=11.3), Indan (C=9 ; nC=10.3) 1.2.3Trimethyl-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), tretramethyl-benzène (C= 10; nC=11.1à 11.6), n-pentyl-benzène (C=11 ; nC=11.5)
Aromatic nC>12-nC16	Methyl-naphtalène (C= 11; nC=12.9), Ethyl-naphtalène (C=12 ; nC=14 à 14.4), Dimethylnaphtalène (C=12 ; nC=13 à15) Acenaphylène (C=12 ; nC=15.1), Acénaphène (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 nC>16-nC21	Fluorène(C= 13; nC=16.55), Phenantrène(C=14 ; nC=19.4), Anthracène(C= 14; nC=19.4), methyl-fluorène(C= 14; nC=18), Methyl-anthracène(C= 15; nC=20.5), methyl-phenantrène (C= 15; nC=20.7), Pyrène(C=16 ; nC=20.8),
Aromatic nC>21-nC35	Fluoranthène (C=16 ; nC=21.9), BenzoFluorène (C= 17; nC=24),  Anthracène (C=18 ; nC=26.4), Chrysene (C= 18; nC=27.4), Benzo(b)Fluornathène (C= 20; nC=30.1), Benzo(k)Fluoranthène (C= 20; nC=30.1), Perylène (C= 20; nC=31.3), BaP (C= 20; nC=31.3), Indeno(1,2,3,cd)pyrène (C=21; nC=35), B(ghi)P (C= 21; nC=34),



Dibenz-anthracène (C= 22; nC=34),

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 avec plus de 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) Effets toxiques

Effets Mutagènes ; Effets sur la reproduction ; Effets cancérigènes

Pour les white spirit, 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.

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 pas 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.

C) 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 (TPHCWG, MADEP).

Valeurs toxicologiques du TPHCWG

TPHCWG'risk assessment methodology a établi des valeurs toxicologiques de équivalentes (RfD et RfC) pour les familles de produits précédemment cités. Celles-ci sont présentées dans le tableau page suivante 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 nC>5-nC6	5 mg/kg/j (SF = 1000)	Hexane commercial (dérivé de RfC)	18,4 mg/m³ (SF = 100)	Hexane commercial	neurotoxique
Aliphatic nC>6-nC8					
Aliphatic nC>8-nC10	0,1 mg/kg/j (SF = 1000)	C10-C13	1 mg/m³ (SF = 1000)	White spirit desaromatisé C7-C11, isoparaffines C10-C11 et Fuel JP-8	Hepatoxique et neurotoxique
Aliphatic nC>10-nC12					
Aliphatic nC>12-nC16					
Aliphatic nC>16-nC35	2 mg/kg/j (SF = 100)	huiles	Non volatil	Non volatil	Tumeurs hépatiques
Aliphatic >nC35	20 mg/kg/j (SF = 100)	huiles	Non volatil	Non volatil	Tumeurs hépatiques
Aromatic nC>5-nC7	Classe correspondant au benzène à prendre en compte séparément				
Aromatic nC>7-nC8	0,2 mg/kg/j (SF = 1000)	styrène	0,4 mg/m³ (SF = 300)	Toluène	Hépa et néphrotoxiques
Aromatic nC>8-nC10	0,04 mg/kg/j (SF = 10000)	Isopropylbenzene, naphthalène, fluoranthène, fluorene	0,2 mg/m³ (SF = 1000)	C9-aromatiques	Diminution du poids
Aromatic nC>10-nC12					
Aromatic nC>12-nC16					
Aromatic nC>16-nC21	0,03 mg/kg/j (SF = 3000)	pyrene	Non volatil	Non volatil	néphrotoxiques
Aromatic nC>21-nC35					

SF : facteur de sécurité appliqué aux NOAEL ou autres 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)	n-hexane	0,2 mg/m³ (SF= 300)	n-hexane	neurotoxicité
Aliphatic C6-C8					
Aliphatic C8-C10	0,1 mg/kg/j (SF = 1000)	Isoparaffines, alcanes, naphènes	0,2 mg/m³ (SF = 3000)	White spirit desaromatisé C7-C11, isoparaffines C10-C11	Cellules sanguines, liver, kidney (ing°) neurotoxique (inh°)
Aliphatic C10-C12					
Aliphatic C12-C18					
Aliphatic C19-C36	2 mg/kg/j (SF=100)	huiles	Non défini	-	Tumeurs hépatiques
Aliphatic >C36	20 mg/kg/j présenté mais non considéré (SF=100)	huiles	Non défini	-	Tumeurs hépatiques
Aromatic C5-C8	Faire référence aux BTEX				
Aromatic C9-C10	0,03 mg/kg/j (SF = 3000)	Pyrène (C16) ** en considérant que la valeur retenue est protectrice /rapport aux RfD des autres composés de C9 à C16	0,05 mg/m³ (SF=3000)	Naphta aromatiques	Kidney effects (ing°) CNS effect, diminution du poids, rein, développement (inh°)
Aromatic C11-C12					
Aromatic C12-C16			Non défini	-	-
Aromatic C16-C22					
Aromatic >C22	Non défini				

SF : facteur de sécurité appliqué aux NOAEL ou autres 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 :

D) 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 font référence aux points suivants :

- 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 ;
- 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 ;
4. l'établissement de nouvelles valeurs toxicologiques de référence par l'US-EPA en 2005.

Les VTR retenues par ENVISOL sont les suivantes :

	RfD équivalente (mg/kg/j)	Raison du choix	RfC équivalente (mg/m3)	Raison du choix	Effets
Aliphatic nC>5-nC6	5 mg/kg/j (SF = 1000)	Hexane commercial (dérivé de RfC)	18,4 mg/m³ (SF = 100)	Hexane commercial	neurotoxique
Aliphatic nC>6-nC8					
Aliphatic nC>8-nC10		Approches TPHCWG et MADEP (SF =1000)	1	Approche TPHCWG (1.) (SF = 1000)	Hepatotoxique et neurotoxique
Aliphatic nC>10-nC12					
Aliphatic nC>12-nC16	0,1				
Aliphatic nC>16-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 nC>5-nC7	Classe correspondant au benzène à prendre en compte séparément				
Aromatic nC>7-nC8	Classe correspondant au toluène à prendre en compte séparément				
Aromatic nC>8-nC10	0,03	Approche MADEP (et 2.)	0,2	Approche TPHCWG (C9 aromatiques) (SF = 1000)	Diminution du poids
Aromatic nC>10-nC12					
Aromatic nC>12-nC16					
Aromatic nC>16-nC21	0,03	Approches TPHCWG et MADEP (SF =3000)	Dérivation pour poussières si nécessaire	Approches TPHCWG et MADEP Non volatils	néphrotoxiques
Aromatic nC>21-nC35	-	Approche MADEP (3.)	-	Approches MADEP (3.)	-

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



2.2

## 2.3 HAP – Hydrocarbures aromatiques polycycliques

### A) Propriétés physico-chimiques

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 de 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  $2,6.10^{-4}$  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  $1,3.10^{-8}$  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  $2,69.10^{-5}$  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 : une solubilité de 0,0016 mg/l (25 °C), une pression de vapeur de  $7,32.10^{-7}$  Pa (25°C) et une constante de Henry de  $4,63.10^{-5}$  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 comprises entre 3,3 (naphtalène) et 6,84 (B[k]F).

### Voies d'exposition et absorption

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



### Taux d'absorption cutané

Wester et al. (1990) ont réalisés des mesures de taux d'absorption sur le B(a)P à partir d'échantillons de peau humaine. Il en ressort que 24,6 % de la dose B(a)P (en solution dans de l'acétone) ont été absorbé au niveau de la peau mais que seulement 0,09 % a traversé la barrière cutanée au bout de 24 heures. Dans les mêmes conditions et pour la même quantité de B(a)P, pour une matrice sol, le taux d'absorption est de 13,2 % sur la peau du singe et 1,41 % sur la peau de l'homme avec 0,01 % ayant traversé la barrière cutanée. Ainsi, la présence de la matrice sableuse (ou sol) réduit la biodisponibilité du polluant. Wester et al. déduit donc une réduction de 75 % de l'absorption cutanée à partir du matrice sol par rapport à une matrice aqueuse.

Par voie cutanée, le taux d'absorption cutané du B(a)P est estimé à 3 % (fiche INERIS) après 24 heures sur un modèle *in vitro* de peau d'origine humaine (Kao *et al.*, 1985). La littérature montre que le taux est très variable en fonction de la durée et des cibles étudiées (entre 0,3 et 3 %).

Les études recensées et synthétisées par l'INERIS et l'INVS<sup>4</sup> les ont incités à prendre des taux d'absorption pour l'ensemble des HAP de 5 % pour 8 heures et 4 % pour 6 heures d'exposition. Ramené à la journée (24 h), le taux d'absorption serait de 16 %.

L'US-EPA<sup>5</sup> recommande de prendre en compte un taux de 13 % sur 24 heures. Enfin, la base de données du logiciel RISC (dont les équations sont utilisées pour le calcul de la dose par contact cutané) propose un taux d'absorption cutané pour l'ensemble des HAP de 10%.

Compte tenu de la variabilité des données et dans la mesure où l'évaluation détaillée des risques doit être à la fois conservatrice et proportionnée, nous retiendrons un taux d'absorption cutané de 10 % pour les HAP excepté le phénanthrène pour lequel des études particulières<sup>6</sup> ont montré un taux plus important de 80 %.

### 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 exceptés 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) Effets toxiques

### Effets cancérigènes

Le pouvoir cancérigène 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.

<sup>4</sup> Rapport d'évaluation du risque sanitaire résiduel pour les populations fréquentant les plages après dépollution du fioul de l'ERIKA. Juillet 2000

<sup>5</sup> dans l'ouvrage Risk assessment guidance for superfund, 2001

<sup>6</sup> voir fiche toxicologique de ce produit par l'INERIS



Le benzo(a)pyrène est classé comme cancérigène chez l'homme par le CIRC (**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'US-EPA est de considérer que le B(a)P a valeur d'indicateur pour les HAP potentiellement cancérigènes, 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)peryène, 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'acénaphène n'est pas classé.

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

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

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

### Effets sur la reproduction

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

Parmi les HAP, seul le benzo[a]pyrène est classé par l'union Européenne par rapport à ses effets potentiels sur la reproduction (**catégorie 2** associé aux phrases de risque 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 **catérogie 2** (associé à la phrase R46 : peut causer des altérations génétiques héréditaires).

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

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

### Autres effets toxiques

Les études actuelles sur les effets toxiques non cancérigènes du benzo(a)pyrène sur l'homme montrent que les principaux effets 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)peryène. 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).



C) Relation 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 à seuil.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHH, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. La plupart d'entre elles figurent dans le rapport d'étude de l'INERIS de mars 2009.

1) Effets cancérogènes

Benzo-a-pyrène

On notera que les valeurs toxicologiques du B(a)P servent également à établir des VTR pour les effets cancérogènes des autres HAP en utilisant les Facteurs d'Equivalent Toxique (TEF, voir chapitre suivant).

Benzo(a)Pyrène				
Voie d'exposition	Organe cible / type d'effet	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Tractus respiratoire	hamster	ERUi = 1,1 .10 <sup>-3</sup> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>	OEHH (2002)
		homme	ERUi (mélange HAP) = 8,7 .10 <sup>-2</sup> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>	OMS (2000)
		hamster	ERUi = 6 .10 <sup>-4</sup> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>	US EPA (2017)
Orale	Cancer multi-site	Souris	ERUo = 1 (mg/kg/j) <sup>-1</sup>	US EPA (2017)
		Rats/souris	ERUo = 0,2 (mg/kg/j) <sup>-1</sup>	RIVM (2001)
		hamster	ERUo = 12 (mg/kg/j) <sup>-1</sup>	OEHH (2002)

L'ERUi de 6 10<sup>-4</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> est issu de l'étude expérimentale de Thyssen *et al.*, 1981, menée sur des hamsters mâles. Ceux-ci ont été exposés à 2,2, 9,5 et à 46,5 mg/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> de benzo[a]pyrène. En revanche, 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/m<sup>3</sup> et de 13/25 pour une concentration de 46,5 mg/m<sup>3</sup>. Un modèle linéaire multi-étapes sans seuil a été appliqué aux résultats obtenus. Une extrapolation linéaire de 0,1/BMLC<sub>10</sub> a été appliqué au BMLC<sub>10</sub> de 0,16 mg/m<sup>3</sup> et un ERUi de 6 10<sup>-4</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> a été proposé par l'US EPA pour le benzo[a]pyrène.

La valeur de 1,1 10<sup>-3</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> de l'OEHH est issue de la même étude avec un facteur de correction interspèce de (70/0,1)<sup>1/3</sup> ayant été appliqué pour avoir l'ERUi de 1,1 10<sup>-3</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>.

La valeur de 8,7 10<sup>-2</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> 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 types de cancer (poumon, vessie, estomac) représentatifs du caractère multi-sites de la cancérogénicité du BaP.

L'ERUo de 1 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>, proposé par l'US EPA est établi à partir de 2 études : Kroese et al., 2001 et Beland et Culp, 1998. Une extrapolation linéaire de 0,1/BMLC<sub>10</sub> a été appliqué au BMLC<sub>10</sub> pour avoir l'ERUo.

On notera que la VTR de 0,2 (mg/kg/j)<sup>-1</sup> du RIVM est établie utilisant les mêmes études que l'US EPA.

Facteur d'équivalent toxique des HAP (TEF)

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

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

ERU (composé i) = TEF (composé i) x ERU (du B(a)P).

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

Composés	US-EPA (1993)	Baars (2000)	Hempling et al. (1997)	WHO (1998)	Nisbet et Lagoy (1992)
Acénaphène	-	0.01	0	-	0.001
Acénaphylène	-	0.001	0.01	-	0.001
Anthracène	-	-	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	-	-	0.01	-	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	-	0.01	0.01	0.001-0.01	0.001
Fluorène	-	-	0	-	0.001
Indéno(1,2,3-c,d)pyrène	0.1	0.1	0.01	0.067-0.232	0.1
Naphtalène*	-	-	0	-	-
Phénanthrène	-	0.001	0	-	0.001
Pyrène	-	0.001	-	-	0.001

\* la VTR retenue pour la voie d'exposition par inhalation pour le naphtalène n'est pas issue du TEF mais est celle de l'ANSES (2013)



2) Effets toxiques non cancérogènes

Acénaphène						
Exposition	Voie d'exposition	Organe cible	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 ainsi été déterminés pour des atteintes hépatiques. Le NOAEL a servi à calculer un RfD de 6.10<sup>-2</sup> mg/kg/jour pour des expositions chroniques à l'acénaphène (US-EPA., 1989). Un facteur de sécurité de 3 000 a été appliqué (variabilité inter-espèce : 10, variabilité au sein de la population humaine : 10, extrapolation de données subchroniques à des données chroniques : 10, manque de résultats chez d'autres animaux et pour le manque de données sur le développement et la reproduction : 3).

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

Anthracène						
Exposition	Voie d'exposition	Organe cible	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 1 000 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 1 000 mg/kg/j est défini. Un facteur de 3 000 est appliqué (variabilité inter-espèce : 10, variabilité au sein de la population humaine : 10, extrapolation de données subchroniques à des données chroniques : 10, manque de résultats chez d'autres animaux et pour le manque de données sur le développement et la reproduction : 3).

La différence entre cette VTR (chronique) et celle de l'ATSDR (subchronique) sont les facteurs de sécurité supplémentaires appliqués pour le passage d'une exposition subchronique à une exposition chronique et pour le 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, elle est 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.





Benzo(a)pyrene						
Exposition	Voie d'exposition	Organe cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Orale	Neurotoxique	Rats	300	RfD = 3 .10 <sup>-4</sup> mg/kg/j	US EPA (2017)
Subchronique	Inhalation	Syst. Nerveux, poids, reproductif	Rats	3000	RfC = 2 .10 <sup>-6</sup> mg/m <sup>3</sup>	US EPA (2017)

Pour la voie orale, l'US EPA s'est basé sur l'étude de Chen et al. (2012) menée pour une exposition chronique par voie orale au BaP. Les effets sur le développement de deux cohortes de rats ayant été exposés ont été suivis pour tirer une BMDLs de 0,092 mg/kg/j. Un facteur de sécurité de 300 (10 pour interspèce, 10 pour intra espèce et 3 pour différences dans les bases de données) pour avoir la RfD de 3 10<sup>-3</sup> mg/kg/j. D'autres effets du BaP par exposition orale sur le système reproductif (Xu *et al.*, 2010) et immunologique (Kroese *et al.*, 2001) ont aussi été identifiés.

Pour la voie par inhalation, l'US EPA s'est basé sur l'étude faite par Archibong et al. (2002) sur l'exposition subchronique de rats au BaP. Les effets sur le développement observés chez les rats ont été suivis pour obtenir un LOAEL de 25 µg/m<sup>3</sup>. Un facteur de sécurité de 3000 (3 pour interspèce, 10 pour intra espèce, 10 pour la NOAEL et 10 pour les différences dans les bases de données) pour avoir la RfC de 2 10<sup>-6</sup> mg/m<sup>3</sup>. Par voie d'inhalation, le BaP présente aussi des effets sur le système reproducteur (Archibong *et al.*, 2012).

Benzo(g,h,i)pérylène						
Exposition	Voie d'exposition	Organe cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Orale	Syst. hépatique	souris	-	TDI = 30 µg/kg/j	RIVM (2001)

Le RIVM a 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 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)pérylène appartient à cette catégorie, le RIVM lui applique le TDI correspondant. Bien qu'entachées de nombreuses incertitudes liées à l'extrapolation du RIVM (en particulier le TDI retenu pour la classe nC16-nC35 correspond en fait à la RfD du pyrène – voir TPHCWG, vol.3, p.11), en l'absence d'autres valeurs disponibles, nous avons choisi de retenir cette valeur.

Fluoranthène et Fluorène						
Exposition	Voie d'exposition	Organe cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Subchronique	Orale	Syst. hépatique	souris	300	MRL = 0.4 mg/kg/j	ATSDR (1995)
Chronique	Orale	Nephrotoxicité	souris	3000	RfD = 0.04 mg/kg/j	US EPA (1993)

L'US-EPA s'est appuyé sur sa propre étude exposée précédemment. Un NOAEL de 125 mg/kg/j, établi 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 3 000 (variabilité inter-espèce : 10, variabilité au sein de la population humaine: 10, 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). Cette valeur toxicologique est également proposée par le RIVM.



De plus, dans son rapport d'étude de mars 2009, l'INERIS recommande de prendre en compte la VTR en adéquation avec la durée d'exposition (subchronique/chronique) de l'étude. Les études risques étant majoritairement traitées pour des expositions chroniques et afin de conserver une cohérence par rapport au choix des VTR des autres composés, nous retiendrons la valeur établie par l'US-EPA pour une exposition chronique.

Naphtalène						
Exposition	Voie d'exposition	Organe cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Aiguë	Orale	Syst. nerveux	souris	90	MRL = 0,6 mg/kg/j	ATSDR (2005)
Subchronique	Orale	Syst. nerveux	souris	90	MRL = 0,6 mg/kg/j	ATSDR (2005)
Chronique	Inhalation	Syst. respiratoire	rat	250	VTR = 3,7.10 <sup>-3</sup> mg/m <sup>3</sup>	ANSES (2013)
			souris	300	MRL = 3,5.10 <sup>-3</sup> mg/m <sup>3</sup>	ATSDR (2005)
			souris	3000	RfC = 3.10 <sup>-3</sup> mg/m <sup>3</sup>	US EPA (1998)
			rats	250	RfC = 3,7.10 <sup>-2</sup> mg/m <sup>3</sup> ERU <sub>i</sub> = 5,6.10 <sup>-6</sup> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>	ANSES (2013)
			souris	1000	REL = 9 µg/m <sup>3</sup>	OEHHA (2003)
	Orale	Diminution poids corporel	rat	3000	RfD = 0,02 mg/kg/j	US EPA (1998)
		Système resp	Rat	250	ERU <sub>o</sub> = 1,2.10 <sup>-1</sup> (mg/kg/j) <sup>-1</sup>	OEHHA (2011)

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 3 000 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 cancérigènes du naphtalène par inhalation de l'US-EPA reprend un LOAEL ajusté par le NTP, 1992 de 9,3 mg/m<sup>3</sup> 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 3 000 (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 celles proposées par l'ATSDR en 2005.

En 2013, l'ANSES construit des VTR par voie d'inhalation ces valeurs sont retenues pour les VTR par voie d'inhalation. En manque de valeur de l'ANSES pour voie d'ingestion, l'INERIS préconise l'usage de la VTR faite par l'OEHHA pour les effets cancérigènes sans seuil par voie d'ingestion.



Phénanthrène						
Exposition	Voie d'exposition	Organe cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Orale	Cf les travaux du TPHCWG <sup>7</sup>			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 cancérigènes (Baars *et al.*, 2001). La méthodologie ayant conduit à cette valeur de risque est issue des travaux réalisés en 1997 par le TPHCWG (Total Petroleum Hydrocarbons Criteria Working Group).

Pyrène						
Exposition	Voie d'exposition	Organe cible	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 3 000 (variabilité inter-espèce : 10, variabilité au sein de la population humaine: 10, 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) a été appliqué a permis d'établir la VTR retenue.

D) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

1) Effets cancérigènes

Le choix des valeurs toxicologiques de référence a été réalisé conformément à la position de l'INERIS<sup>8</sup> 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 sur l'avis de l'AFSSA (2003) et propose de retenir l'ERUo établi par le RIVM de 0,2 (mg/kg/j) <sup>-1</sup>. 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 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>) 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 10<sup>-3</sup> (µg/m<sup>3</sup>) <sup>-1</sup> 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). Cependant, la valeur de l'OMS a été établie pour un mélange de cokerie.

<sup>7</sup> Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working group.

<sup>8</sup> INERIS, « Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) Evaluation de la relation dose réponse pour des effets cancérigènes : Approche substance par substance : FET) et approche par mélange. » Rapport final, 18 décembre 2003.



L'INERIS a conforté sa position dans sont rapport d'étude de mars 2009.

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.

C'est cette dernière valeur qui a été retenue qaund elle était disponible.

Les valeurs toxicologiques ainsi retenues sont présentées dans le tableau suivant.

Composés	TEF retenus	ERUo obtenus (mg/kg/j) <sup>-1</sup>	ERUi obtenus (mg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>
Naphtalène*	0.001	0.001	5,6 .10 <sup>-3*</sup>
Acénaphtylène	0.001	0.001	0,0006
Acénaphtène	0.001	0.001	0,0006
Fluorène	0.001	0.001	0,0006
Phénanthrène	0.001	0.001	0,0006
Anthracène	0.01	0.01	0,006
Fluoranthène	0.001	0.001	0,0006
Pyrène	0.001	0.001	0,0006
Benzo(a)anthracène	0.1	0.1	0,06
Chrysène	0.01	0.01	0,006
Benzo(b)fluoranthène	0.1	0.1	0,06
Benzo(k)fluoranthène	0.1	0.1	0,06
Benzo(a)pyrène	1	1	0,6
Dibenzo(a,h)anthracène	1	1	0,6
Benzo(g,h,i) pérylène	0.01	0.01	0,006
Indéno(1,2,3-c,d)pyrène	0.1	0.1	0,06

\*Valeur non issue de la méthode des TEF pour l'inhalation mais établie par l'ANSES en 2013

Pour un certain nombre de HAP (acénaphtène, acénaphtylène, fluorène, fluoranthene, phénanthrène, anthracène, pyrène et benzo(g,h,i)pérylène), malgré l'absence de preuve sur leurs effets éventuellement cancérigènes (et les classements sur leur cancérogénicité associés), ENVISOL a suivi la position de l'INERIS.

2) Effets toxiques non cancérigènes

Acénaphtène

La VTR retenue pour les effets toxiques non cancégirènes 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'acénaphtène n'est pas disponible dans la littérature. Conformément aux recommandations de la circualire DGS du 06 mai 2006, aucune dérivation de la voie orale ne sera réalisée pour calculer une RfC.

Anthracène

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.



### Fluoranthène et Fluorène

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques non cancérogènes du fluoranthène et du fluorène par ingestion est celle proposée par l'US-EPA : RfD de 0,04 mg/kg/j, seule valeur disponible pour des durées d'exposition chroniques.

Notons que l'INERIS recommande de prendre en compte la VTR en adéquation avec la durée d'exposition de l'étude (subchronique/chronique).

### Naphtalène

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

La VTR chronique retenue pour les effets toxiques non cancérogènes du naphtalène par inhalation est celle établie par l'ANSES en 2013 de  $3,7 \cdot 10^{-2}$  mg/m<sup>3</sup>. Cette valeur est du même ordre de grandeur que celle proposée par l'ATSDR en 2005 et l'US-EPA.

### Phénanthrène

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.

### Pyrène

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.



## 2.4 Métaux et métalloïdes

### Antimoine (Sb) (Cas n°7440-36-0)

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

#### A) Généralités

##### Propriétés physico-chimiques et origine

L'antimoine est peu abondant dans l'écorce terrestre, le minéral le plus important est la stibine (SbS<sub>2</sub>) qui est associé à d'autres minéraux sulfurés dont la galène et la pyrite. Dans l'industrie, l'antimoine peut être utilisé avec d'autres métaux pour accroître leurs duretés (alliages de plomb, d'étain, de zinc...), pour la fabrication de semi-conducteurs et peut être présent dans les platiques et les produits chimiques.

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

##### Voies d'exposition et absorption

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

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

##### Métabolisation

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

#### B) Effets toxiques

##### Effets cancérogènes

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

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

Des expositions professionnelles au trioxyde d'antimoine ont été associés à une augmentation de l'incidence de cancers du poumon, mais les études disponibles sont peu nombreuses et les données fragmentaires. Chez les animaux cependant, les études réalisées ont mis en évidence une augmentation des cancers du poumon.

##### Effets Mutagènes et sur la reproduction

Non renseigné





Autres effets toxiques

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

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

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

C) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques à seuil issus de la synthèse réalisée par l'AFFSA pour la voie orale (Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine, sept.2004), pour la voie inhalation, la seule VTR présentée est issue de l'US-EPA. Nous avons également pris en compte le rapport d'étude de l'INERIS de mars 2009, puisque dans celui-ci, l'INERIS expose son choix concernant les VTR retenus pour l'antimoine

Différentes formes de l'antimoine (Sb)						
Exposition	Voie d'exposition	Effet ou Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Formes indistinctes						
Chronique	Ingestion	Baisse de longévité	rat	500	DJT= 8,6.10 <sup>-4</sup> mg/kg/j	OMS (1994)
Chronique	Ingestion	Perte de poids	rat	1000	TDI = 6 µg/kg/j	OMS (2006)
Chronique	Ingestion	Baisse de longévité	rat	1000	RfD = 4. 10 <sup>-4</sup> mg/kg/j	US-EPA (1991)
Chronique	Ingestion	Changements histologiques	rat	300	DJT = 2. 10 <sup>-4</sup> mg/kg/j	Santé Canada (1997)
Trioxyde d'antimoine						
chronique	Inhalation	poumon	rat	300	RfC = 2. 10 <sup>-4</sup> mg/m <sup>3</sup>	US-EPA (1995)



Arsenic (As)

A) Généralités

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

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

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

Voies d'exposition et absorption

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

Métabolisation

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

B) Effets toxiques

Effets cancérigènes

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

Il a été prouvé que la consommation d'eau contenant de fortes concentrations d'arsenic induit des cancers de la peau et peut être d'autres formes de cancers.

A partir de l'observation de populations de travailleurs (fonderies, fabrication de certains pesticides, travailleurs de vergers, négociants en vin) un risque de cancer des voies respiratoires lié à l'inhalation a été mis en évidence. Plusieurs études épidémiologiques ont révélé une élévation du nombre de cancer du poumon et de la peau chez les personnes exposées à l'arsenic. Le rôle des facteurs adjuvants tels que le tabac et le dioxyde de soufre serait important dans la fréquence d'apparition de ces cancers. D'autres localisations tumorales sont suspectées (foie, sang ...) mais non prouvées.

Effets Mutagènes

Le pentoxyde d'arsenic, l'arsenate de plomb, l'arsenic, l'arsine ne sont pas classé mutagène.

Effets sur la reproduction

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

Des études épidémiologiques ont montré que les enfants des femmes exposés professionnellement par inhalation à l'arsenic présentaient un taux de malformation supérieur à





celui attendu et un poids de naissance légèrement diminué, sans que cela soit corrélé avec l'exposition à l'arsenic.

Autres effets toxiques

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

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

C) 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 à seuil de l'arsenic inorganique.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. Nous nous sommes également appuyées sur les recommandations de l'INERIS figurant dans le rapport d'étude de janvier 2018.

Voie d'exposition	Type deffet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer pulmonaire	homme	ERUi = 4,3.10 <sup>-3</sup> (µg/m³) <sup>-1</sup>	US EPA (1998)
		homme	ERUi = 3,3.10 <sup>-3</sup> (µg/m³) <sup>-1</sup>	OEHHA (2005)
		homme	ERUi = 1,5.10 <sup>-3</sup> (µg/m³) <sup>-1</sup>	OMS (2000)
Ingestion	Cancer peau	homme	ERUo = 1,5 (mg/kg/j) <sup>-1</sup>	US EPA (1998)
		homme	ERUo = 1,5 (mg/kg/j) <sup>-1</sup>	OEHHA (1998) et US EPA (2008)

Voie d'exposition	Organe cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Syst. nerveux, cardiovasculaire et effets sur le développement	souris	30	REL = 1,5.10 <sup>-5</sup> mg/m³	OEHHA (2008)
	Système pulmonaire	homme	10	TCA = 1 µg/m³	RIVM (2001)
Ingestion	Syst. cutané	homme	3	MRL = 3.10 <sup>-4</sup> mg/kg/j	ATSDR (2007)
		homme	3	RfD = 3.10 <sup>-4</sup> mg/kg/j	US EPA (1993)
		homme	2	TDI = 1.10 <sup>-3</sup> mg/kg/j	RIVM (2001)
		homme	-	PTWI = 0,015 mg/kg	OMS (2007)



		homme	3	REL = 3.10 <sup>-4</sup> mg/kg/j	OEHHA (2005)
		-	5	TDI = 0,45 µg/kg/j	FoBiG (2009) à travers INERIS (2010)

Baryum (Ba)

A) Généralités

Le baryum (n°CAS 7440-39-3) est un métal blanc argenté, tendre, très malléable. Brillant lorsqu'il vient d'être coupé, il se ternit rapidement au contact de l'air puis devient brun-jaunâtre et finalement gris. Il se décompose au contact de l'eau (avec dégagement d'hydrogène).

L'acétate de baryum (n°CAS 543-80-6), le carbonate de baryum (n°CAS 513-77-9), le chlorure de baryum (n°CAS 10361-37-2), l'oxyde de baryum (n°CAS 1304-28-5), le nitrate de baryum (n°CAS 10022-31-8) et le sulfate de baryum (n°CAS 7727-43-7) se présentent sous la forme de cristaux ou de poudre inodore(s), blanchâtre(s) ou incolore(s). Ces composés ont maints usages. Ainsi, on trouve du sulfate de baryum dans les peintures ; le carbonate de baryum entre dans les raticides, alors que le nitrate et le chlorate de baryum sont utilisés en pyrotechnie pour obtenir des teintes vertes.

Dans la nature, le baryum se trouve presque uniquement à l'état combiné, principalement sous forme de sulfate ou de carbonate de baryum.

Voies d'exposition et absorption

Les composés solubles des sels de baryum sont rapidement absorbés dans le tractus gastro-intestinal et les poumons. Chez l'animal, l'absorption gastro-intestinale varie de 0,7 % à 85 % selon l'espèce (chlorure de baryum, environ 50 % chez le chien et 30% chez le rat et la souris), l'âge (absorption plus importante chez les animaux jeunes) et la nourriture (absorption diminuée en présence de nourriture dans le tractus gastro-intestinal).

Deux études sur l'absorption du baryum par voie orale chez l'homme ont donné l'une un taux d'absorption de 91% (étude sur un homme ayant ingérer des noix du brésil riches en baryum), et l'autre un taux d'absorption de 9% (étude sur 5 femmes). Les études sur les animaux donnent des taux d'absorption du baryum compris entre moins de 1% et plus de 80%. Le taux d'absorption du baryum dépend de la forme sous laquelle le baryum est ingéré, ainsi que de nombreux autres facteurs (dose ingérée, race et âge des animaux...)

Dans le tractus respiratoire, les composés du baryum sont bien absorbés, y compris ceux qui sont peu solubles dans l'eau. L'absorption nasale et alvéolaire de chlorure de baryum est estimée, chez le rat, à 60-80 % de la dose, 4 h après l'exposition.

Métabolisation

Le baryum absorbé se dépose dans les muscles, les poumons et surtout dans les os.

La demi-vie du sulfate de baryum dans le tractus respiratoire inférieur est de 8j chez le chien. Chez le rat, le baryum absorbé dans le sang disparaît en 24h ; dans les muscles, la concentration de baryum diminue lentement à partir de 30h après l'exposition ; dans les os, la demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 50j. De fortes concentrations sont parfois mesurées dans les yeux. De faibles quantités sont décelées dans l'aorte, les reins, le foie, la rate, le cerveau, le cœur et le pancréas et disparaissent en quelques jours. Le baryum peut traverser la barrière placentaire et atteindre le fœtus.



Chez l'homme et le rat, le baryum est excrété essentiellement dans les fèces (95-98 %) et faiblement dans l'urine (2-5%). Chez l'homme, environ 75 % de la dose est éliminé en 3 jours et 10 à 20 % pendant les 42 jours suivants.

B) Effets toxiques

Effets cancérogènes

Le baryum n'est pas classé par le CIRC ni par l'Union Européenne. Il est classé dans le **groupe D** « Preuves insuffisantes chez l'homme et l'animal » par l'US-EPA (1986). Il est considéré comme non cancérogène par voie orale, et son potentiel cancérogène par voie inhalation n'a pas été déterminé.

Effets Mutagènes

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

Aucune étude n'est disponible chez l'homme.

L'INRS dans la fiche n°125 de 2001 précise qu'in vitro, le nitrate de baryum et le chlorure de baryum dihydraté ne seraient pas mutagènes. Le chlorure de baryum est mutagène pour les cellules de lymphome de souris en culture mais uniquement en présence d'activateur métabolique.

Effets sur la reproduction

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

Aucune étude n'est disponible chez l'homme.

L'INRS dans la fiche n°125 de 2001 précise qu'à forte dose (supérieure à 1000 ppm dans l'eau ingérée), le chlorure de baryum peut provoquer chez le rat et la souris une légère réduction de la taille des portées à la naissance ainsi qu'une diminution significative mais réversible du poids des petits. Une exposition par inhalation des rats mâles au carbonate de baryum peut affecter leur fertilité (les études montrant ces effets portent sur des concentrations de 5 à 13 mg/m³).

Autres effets toxiques

Le système cardiovasculaire et le système nerveux sont les organes cibles des composés du baryum, les composés solubles du baryum étant plus toxiques que les composés insolubles.

Les effets cardiaques et musculaires (faiblesse, tremblements et paralysie) sont liés à une perte importante de potassium, du milieu extracellulaire vers la cellule, et sont réversibles après administration de potassium. L'action hypertensive du baryum n'est pas réversible après injection de potassium ; elle serait due à une stimulation directe des muscles lisses artériels.

Les intoxications aiguës résultent principalement d'ingestions volontaires ou de contaminations alimentaires.

Les études sur des populations professionnellement exposées de manière chronique sont relativement rares ou anciennes. Parmi les populations exposées aux composés insolubles par inhalation, principalement les mineurs, de nombreux cas de barytoses ont été décrits (affection touchant les poumons sans destruction de l'alvéole pulmonaire et avec un caractère réversible des lésions). Cliniquement, on n'observe aucun symptôme, la fonction pulmonaire n'est pas modifiée. Seule la radiographie pulmonaire montre des micronodules, très nombreux et diffus sur l'ensemble du poumon.

Quelques études rapportent la présence d'hypertension, de bronchite chronique, de troubles cardiaques mal définis parmi les populations exposées professionnellement ou par contamination



environnementale (eau chargée en baryum principalement). Elles sont cependant toutes partielles ou critiquables sur le plan méthodologique. Ces effets ne sont donc pas démontrés.

Sur la peau et les muqueuses, l'oxyde et l'hydroxyde de baryum peuvent exercer une action caustique.

C) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-dessous présente les VTR correspondant aux effets toxiques à seuil.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. Nous nous sommes également appuyées sur les recommandations de l'INERIS figurant dans le rapport d'étude de janvier 2018.

Voie d'exposition	Organe cible	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	cardiovasculaire	rat	1000	TCA = 1.10 <sup>-3</sup> mg/m³	RIVM (2001)
Ingestion	rein	souris	300	MRL = 2.10 <sup>-1</sup> mg/kg/j	ATSDR (2007)
		souris	300	RfD = 2.10 <sup>-1</sup> mg/kg/j	US EPA (2005)
	cardiovasculaire (hypertension), rein	homme	10	TDI = 2.10 <sup>-2</sup> mg/kg/j	RIVM (2000)