



Cadmium (Cd)

A) Généralités

Propriétés physico-chimiques et origine

Le cadmium dans l'environnement n'est quasi jamais trouvé à l'état métallique, mais dans son état d'oxydation unique, c'est-à-dire +II. Le cadmium est un métal malléable trouvé le plus souvent dans l'environnement sous forme d'oxyde et de sels. 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.

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 : pour l'oxyde de cadmium, elle varie de 10-30% pour les poussières à 25-50% pour les fumées. Les formes les plus solubles, chlorures et oxydes, sont absorbés à environ 90-100% et les sulfures sont absorbés à hauteur de 10%. Cette absorption peut se poursuivre pendant plusieurs semaines même après une inhalation unique [INRS, fiches Biotox].

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

Métabolisation

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

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

B) Effets toxiques

Effets cancérogènes

Les composés du cadmium sont reconnus comme cancérogènes pour l'homme par la voie respiratoire, ils induisent des cancers du poumon et des bronches, et non cancérogènes par la voie orale.

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



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.

Différentes études réalisées en milieu professionnel, et correspondant à des expositions par inhalation, ont montré une augmentation significative de la mortalité par cancer pulmonaire en cas d'exposition au cadmium. L'augmentation du risque de cancer de la prostate n'est pas clairement établie.

Effets Mutagènes

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

Certains composés du cadmium seraient susceptibles d'induire des aberrations chromosomiques.

Effets sur la reproduction

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

Les rares études ayant cherché à identifier un effet du cadmium sur la fonction de reproduction chez l'homme n'ont pas montré de diminution de la fertilité ni d'effet sur la fonction endocrine.

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.

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 hors cancer.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, US-EPA, OEHA, RIVM, Santé Canada) et tiennent compte des valeurs réglementaires appliquées en France. 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 le cadmium. Enfin, le rapport de l'ANSES de juillet 2012 sur l'établissement de VTR pour le cadmium et ses composés a également été pris en considération.

Nous nous sommes également appuyées sur les recommandations de l'INERIS figurant dans le rapport d'étude de janvier 2018.

Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer pulmonaire	homme	$ERU_i = 1,8 \cdot 10^{-3} (\mu g/m^3)^{-1}$	US EPA (1992)
		rat	$CT_{0,05} = 5,1 \cdot 10^{-3} (\mu g/m^3)^{-1}$	Santé Canada (1993)
		homme	$ERU_i = 4,2 \cdot 10^{-3} (\mu g/m^3)^{-1}$	OEHHA (2002)

Voie d'exposition	Organe cible	Observation portant sur	Facteur de Sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Rein	homme	30	$REL = 2 \cdot 10^{-2} \mu g/m^3$	OEHHA (2005)
		homme	9	$Draft MRL = 1 \cdot 10^{-5} mg/m^3$	ATSDR (2008)
		homme	-	$VG = 5 \cdot 10^{-3} \mu g/m^3$	OMS (2000)
		homme	-	$VTR = 0,45 \mu g/m^3$ (reins) $VTR = 0,3 \mu g/m^3$ (respiratoire)	ANSES (2012)
	Poumons	rat	25	$VTR = 0,31 \mu g/m^3$	ANSES (2012)
Ingestion	Rein	homme	10	$MRL = 2 \cdot 10^{-4} mg/kg/j$	ATSDR (1999)
		homme	10	$RfD = 1 \cdot 10^{-3} mg/kg/j$	US EPA (1994)
		homme	-	$TDI = 5 \cdot 10^{-4} mg/kg/j$	ATSDR (2012)
		homme	-	$DHTP = 7 \cdot 10^{-3} mg/kg/j$	OMS (2006)
		homme	10	$REL = 5 \cdot 10^{-4} mg/kg/j$	OEHHA (2005)

Pour le Cadmium, l'ANSES propose en 2012 une VTR par inhalation pour les effets cancérogènes à seuil. Pour voie considérées, les retenues correspondent à celles de l'ANSES quand disponible ou à celles préconisées par l'INERIS dans leur rapport de janvier 2018.



Chrome (Cr)

A) Généralités

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 $Cr_2O_7^{2-}$, 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.

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 Kp de $2 \cdot 10^{-3}$ et pour le dichromate de sodium, un Kp 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) Profil toxicologique

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 protides 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 chromates 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.



C) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

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

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.

Chrome VI - effets sans seuil				
Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Espèce	Valeur	Source
Inhalation	Cancer du poumon	homme	CT _{i0,05l} = 6,6.10 ⁻⁴ (mg/m ³) ⁻¹	Santé Canada (1993)
		homme	ERU _i = 1,2.10 ⁻² (µg/m ³) ⁻¹	US-EPA (1998)
		homme	ERU _i = 4.10 ⁻² (µg/m ³) ⁻¹	OMS (2000)
		homme	ERU _i = 1,5.10 ⁻¹ (µg/m ³) ⁻¹	OEHHA (2005)
		homme	CR _{inhal} = 2,5.10 ⁻⁶ (mg/m ³) ⁻¹	RIVM (1999)
Orale	Cancer du poumon	homme	ERU _o = 0,42 (mg/kg/j) ⁻¹	US-EPA (1998)

L'US-EPA (1998), Santé Canada (1993) et l'OEHHA (2002) ont établis des ERU_i différents à partir de la même étude épidémiologique de Mancuso (1975) portant sur 332 salariés. Dans cette étude la mort par cancer pulmonaire est corrélée avec l'exposition aux dérivés solubles du chrome (VI).

L'OMS en 2000 a établi à partir de plusieurs études épidémiologiques (Hayes *et al.*, 1979 ; Langard, 1980 ; Langard *et al.*, 1990), dont certaines assez récentes qui complètent celle retenue par l'US EPA un ERU_i de 0.04 (µg/m³)⁻¹. L'OMS a retenu la moyenne géométrique des ERU_i de ces études qui varient de 0.011 à 0.13 (µg/m³)⁻¹

Chrome III – effets à seuil					
Voie d'exposition	Organe cible	Observation portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	foie	homme	10	TCA = 60 µg/m³ (métal insoluble)	RIVM (2001)
		rat	300	RfC = 0,1 µg/m³ (métal soluble)	ATSDR (2012) et INERIS (2017)
		rat	-	RfC = 2 µg/m³ (métal insoluble)	INERIS (2017)
Ingestion		rat	1000	RfD = 1,5 mg/kg/j	US EPA (1998)
		rat	1000	RfD = 1,5 mg/kg/j (subchronique)	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) à travers INERIS (2017)

L'étude de l'INERIS a identifié les VTR à retenir qui sont celles de l'ATSDR et de l'INERIS pour l'inhalation et celles de la RIVM et l'US EPA pour l'ingestion.

Chrome VI aérosol - effets à seuil					
Voie d'exposition	Organe cible	Observation portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	poumon, nez	homme	100	MRL = 0,005 µg/m³	ATSDR (2000)
		homme	30	RfC = 0,008 µg/m³	US-EPA (1998)

Chrome VI Particulaire - effets à seuil					
Voie d'exposition	Organe cible	Observation portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Bronches poumons	-	30	MRL = 1 µg/m³ (subchronique)	ATSDR (2000)
		rat	300	RfC = 0,1 µg/m³	US-EPA (1998)
		rat	100	REL = 0,2 µg/m³ (soluble sauf CrO₃)	OEHHA (2003)
		homme	300	REL = 2 10 ⁻³ µg/m³ (CrO₃)	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) prov
		rat	100	REL = 2.10 ⁻² mg/kg/j (soluble sauf CrO₃)	OEHHA (2003)

Cobalt (Co)

A) Généralités

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

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

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

Métabolisation

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

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

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

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

B) Profil toxicologique

Effets cancérigènes

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

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

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



Effets mutagènes

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

Effets sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

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

Le système respiratoire est l’une des principales cibles lors d’une exposition par inhalation. Chez l’homme, une exposition de 6 heures à 0,038 mg/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.

C) Relation Dose/effet et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques à seuil du cobalt.

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 mars 2009.

Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Subchronique	Ingestion	Système sanguin	homme	100	MRL = 0,01 mg/kg/j	ATSDR (2004)
		Muscle cardiaque	homme	30	TDI = 0,0014 mg/kg/j	RIVM (2000)
Chronique	Inhalation	Système pulmonaire	homme	10	MRL = 0,1 µg/m³	ATSDR (2004)
		Système pulmonaire	homme	100	TCA = 0,5 µg/m³	RIVM (2000)



Cuivre (Cu)

A) Généralités

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 à 97% (INERIS, 2004). L'absorption pulmonaire de cuivre sous forme de poussières ou de fumées est possible mais le taux d'absorption par cette voie chez l'homme n'est pas déterminé (RIVM, 2001).

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) Effets toxiques

Effets cancérigènes

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**).

Les données épidémiologiques disponibles pour lesquelles les taux de cuivre sériques ont été mesurés lors de cancers déclarés ne peuvent être retenues en raison d'une étiologie plurifactorielle de ces cancers. Au cours d'études prospectives où les taux sériques de cuivre ont été mesurés avant le développement de tumeurs, il est observé des relations entre des taux sériques en cuivre supérieurs à 1,25 mg/l et l'apparition de cancers. Toutefois, quel que soit le type de données analysées, aucune certitude n'a pu être établie concernant le rôle cancérigène du cuivre chez l'homme.



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.

Une étude réalisée au cours des années 1976-1978 aux Etats-Unis, montre qu'il n'existe pas de corrélation entre le risque abortif et une exposition au cuivre présent dans l'eau de boisson à des concentrations supérieures à 1mg/l.

Il n'existe pas d'autres données de toxicité spécifiques de la reproduction chez l'homme pour des expositions au cuivre par inhalation, voie orale ou voie cutanée.

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.

C) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques à seuil du cuivre.

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 mars 2009.

Voie d'exposition	Organe critique	Observation portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Syst. respiratoire et immunitaire	lapin	600	TCA = 1 µg/m ³	RIVM (2001)
Ingestion (subchronique)	Syst.digestif	-	3	MRL= 0,01 mg/kg/j	ATSDR (2004)
Ingestion	Syst.digestif	souris	30	TDI = 0,14 mg/kg/j	RIVM (2001)
		chien	10	TDI prov= 0,5 mg/kg/j	OMS (2006)



Etain (Sn)

A) Généralités

Propriétés physico-chimiques et origine

L'étain (tin en anglais, symbole Sn) peut se présenter sous forme inorganique (Cas n°7440-31-5), sous forme organique (dibutylétain : cas n° 683-18-1 et tributylétain : cas n°56-36-9).

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.

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) Effets toxiques

Effets cancérigènes, Mutagènes et sur la reproduction

Non renseigné

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.

C) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Des Valeurs toxicologiques sont données par l'ATSDR (2005) et présentées dans le tableau suivant.



Différentes formes de l'étain (Sn)						
Exposition	Voie d'exposition	Effet ou Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Etain inorganique (Cas 7440-31-5)						
chronique	Ingestion	Système gastrique	homme	-	DJT = 2 mg/kg/j	JEFCA (2000)
Subchronique	Ingestion	Système hémato.	-	100	MRL = 0.3 mg/kg/j	ATSDR (2005)
Di butyle tain (Cas 683-18-1)						
Subchronique	Ingestion	Système immunologique		1000	MRL = 0.005 mg/kg/j	ATSDR (2005)
Tri butyle tain (Cas 56-36-9)						
Subchronique & chronique	Ingestion	Système immunologique		100	MRL = 0.0003 mg/kg/j	ATSDR (2005)



Manganèse (Mn)

A) Généralités

Propriétés physico-chimiques et origine

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

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

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

Voies d'exposition et absorption et métabolisation

La principale voie d'exposition au manganèse est l'alimentation. En milieu de travail, ce produit est absorbé principalement par les voies respiratoires. L'absorption cutanée est considérée négligeable. Il est faiblement absorbé par les voies digestives.

B) Profil toxicologique

Effets cancérigènes, mutagènes et sur la reproduction

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

Autres effets toxiques

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

Par voie inhalation, depuis le début du XIXème siècle, le manganèse est connu comme toxique pour les travailleurs des industries lourdes.

C) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau page suivante présente les VTR correspondant aux effets toxiques à seuil issus de la recherche auprès des principales bases de données (ATSDR, OMS, US-EPA, RIVM et Health canada). Nous nous sommes également appuyées sur les recommandations de l'INERIS figurant dans le rapport d'étude de mars 2009.



Manganèse						
Exposition	Voie d'exposition	Effet ou Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Formes indistinctes						
Chronique	Ingestion	-	homme	3	DJA =0,06 mg/kg/j	OMS (2006)
		Système nerveux central	homme	1	RfD = 0,14 mg/kg/j	US-EPA (1996)
	Inhalation	Système neurologique	homme	1000	RfC = 5.10 ⁻⁵ mg/m ³	US-EPA (1993)
		Système neurologique	homme	500	MRL = 4.10⁻⁵ mg/m³	ATSDR (2000)
		Système neurologique	homme	100	Draft MRL = 3.10 ⁻⁴ Mn respirable	ATSDR (2008)
		Système neurologique	homme	300	REL = 0,20 µg/m ³	OEHHA (2000)

La RfD = 4,6.10⁻² mg/kg/j de l'US-EPA est retenue pour la boisson et les sols.
La RfD = 1,4.10⁻¹ mg/kg/j de l'US-EPA est retenue pour l'ingestion de végétaux.



Mercure (Hg)

A) Généralités

Propriétés physico-chimiques et origine

Le mercure est le seul métal à se présenter sous forme liquide dans les conditions normales de température et de pression, conditions pour lesquelles il émet spontanément des vapeurs. Le mercure peut se présenter sous différentes formes :

- Le **mercure sous forme métallique (Hg⁰) ou mercure élémentaire** (CAS n°7439-97-6) qui est toxique uniquement par inhalation. Le mercure est le seul métal pour lequel il peut y avoir une exposition environnementale significative à la forme élémentaire. Dans l'air, on va trouver le mercure essentiellement sous forme métallique. Il est à noter que ce métal a un fort potentiel de bioaccumulation, c'est-à-dire qu'il se fixera facilement dans les tissus lipidiques des êtres vivants.
- Le **mercure inorganique Hg** : essentiellement chlorure de mercure (CAS n°7487-94-7), sulfure de mercure (CAS n°1344-48-5), oxyde de mercure (CAS n°21908-53-2). Il se forme dans les sols par réduction du Hg⁰ et est toxique par voie orale et inhalation. Les composés inorganiques du mercure sont très peu volatils.
- Le **mercure organique** : essentiellement MeHg (méthylmercure, CAS n° 22967-92-6) mais aussi EtHg ou (Me)₂Hg. Il peut être formé par processus microbien à partir du mercure métallique. Sous cette forme, le mercure est toxique par voie orale et inhalation. L'acidification du milieu augmente le taux de méthylation, en particulier chez les organismes aquatiques (poissons, mollusques..).

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

Voies d'exposition et absorption

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

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

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

* source INRS, fiche biotox
** source INERIS, fiche de mai 2005



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

Métabolisation

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

B) Effets toxiques

Effets cancérogènes

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

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

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

Effets Mutagènes

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

Il est cependant à noter que les dérivés minéraux solubles du mercure, comme ceux de nombreux métaux, exercent une action mutagène dans plusieurs systèmes expérimentaux. Ces observations sont toutefois insuffisantes à elles seules, pour en déduire un effet mutagène éventuel du mercure chez l'homme.

Effets sur la Reproduction

Chez les hommes, des cas d'oligospermie et de stérilité ont été observés chez des travailleurs exposés à l'oxyde mercurique dans une fabrique de batteries. Chez les femmes, une augmentation de l'incidence des avortements spontanés a été observée chez les sujets exposés aux vapeurs de mercure.

Les risques d'effets indésirables du méthylmercure sont accrus chez les femmes enceintes et allaitantes, mais l'OMS a estimé qu'elle ne disposait pas de données suffisantes pour recommander une dose de méthylmercure pour ce groupe de population.

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

Autres effets toxiques

- **Mercure élémentaire** : L'organe cible majeur est le système nerveux central. Des expositions à long terme et à faibles concentrations (25-80 µg/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 également un organe cible.

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



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

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

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

C) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques à seuil du mercure.

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. Nous nous sommes également appuyés sur les recommandations de l'INERIS figurant dans le rapport d'étude de mars 2009.

Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	valeur	source
Mercure élémentaire						
chronique	Inhalation	Système nerveux	homme	300	REL = 3.10 ⁻⁵ mg/m³	OEHTA (2009)
				30	RfC = 0,3 µg/m³	US EPA (1995)
				30	MRL = 0,2 µg/m³	ATSDR (1999)
				30	TCA = 0,2 µg/m³	RIVM (2001)
Mercure inorganique (* : chlorure mercurique)						
	Inhalation	Système nerveux	homme	100	REL = 0,09 µg/m³	OEHTA (2003)
chronique	Inhalation	Système nerveux	homme	20	Valeur guide = 1 g/m³	OMS (2000)
	Ingestion		rat	1000	RfD = 3.10 ⁻⁴ mg/kg/j	US EPA (1995)
	Ingestion	rein	rat	100	TDI = 2.10 ⁻³ mg/kg/j *	RIVM (2001)
	Ingestion	Système nerveux	homme	100	TDI = 2 µg/kg/j	OMS (2006)
Mercure Organique (méthyl mercure : *, acétate de phényl mercure : **)						
Chronique	Orale	Effet sur le développement	enfant	10	TDI = 1.10 ⁻⁴ mg/kg/j *	RIVM (2000)
		Effet sur le développement	enfant	4,5	MRL = 3 10 ⁻⁴ mg/kg/j *	ATSDR (1999)
		Syst. nerveux	homme	10	RfD = 10 ⁻⁴ mg/kg/j *	US EPA (2001)
		Syst. rénal	rat	100	RfD = 8 10 ⁻⁵ mg/kg/j **	US EPA (1996)
		-	homme	-	DJT= 4,7 10 ⁻⁴ mg/kg/j	AFSSA (2002)



Mercure Total						
Chronique	Orale	-	-	-	DHT= 5.10 ⁻³ g/kg/sem.	OMS (2004)
		-	-	-	DJT = 7,1 10 ⁻⁴ mg/kg	AFSSA (2002)



Molybdène

A) Généralités

Le molybdène est présent dans la nature sous forme de sulfure de molybdène et de molybdate de plomb.

Le métal est blanc, argenté et très dur. C'est un agent d'alliage qui contribue à la trempabilité et à la dureté des aciers éteints et gâchés. Il améliore également la force de l'acier à températures élevées. Du molybdène est employé en alliages, électrodes et catalyseurs. Pendant la deuxième guerre mondiale, l'artillerie allemande appelée "la grande Bertha" contenait du molybdène comme composant essentiel de son acier.

Le molybdène est un oligoélément essentiel dans la nutrition des plantes et des hommes.

Voies d'exposition et absorption

Le molybdène peut être absorbé par les voies respiratoires et les voies digestives.

B) Profil toxicologique

Effets cancérogènes

L'Union Européenne classe le trioxyde de molybdène dans la **catégorie 3** : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante.

Le molybdène, lui, n'est pas classé en tant qu'agent cancérogène par l'Union Européenne.

En l'absence de données, l'OMS ne classe pas le molybdène.

Effets mutagènes

L'UE ne considère pas le molybdène comme présentant des effets mutagènes.

En l'état actuel des données, nous ne considérerons pas les effets mutagènes du molybdène.

Effets sur la reproduction

Aucune étude n'a porté sur les effets tératogènes du molybdène chez l'homme. L'UE ne considère pas le molybdène comme un agent reprotoxique.

En l'état actuel des données, nous ne considérerons pas les effets reprotoxiques du molybdène.

Autres effets toxiques

Basé sur des expériences sur des animaux, le molybdène et ses composés sont fortement toxiques. Des preuves du dysfonctionnement du foie avec l'hyperbilirubinemia ont été rapportées chez les ouvriers chroniquement exposés dans une usine soviétique de molybdène-cuivre. En outre, des signes ont été trouvés chez les ouvriers d'usine et parmi les habitants vivant dans des régions riches en molybdène en Arménie. Les caractéristiques principales étaient des douleurs communes dans les genoux, les mains, les pieds, des déformations articulaires, de l'érythème, et de l'œdème dans des endroits communs.

Une exposition chronique peut également provoquer des effets sur les poumons (pneumoconiose).



C) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR. Pour les effets toxiques à seuil du molybdène Elles 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.

Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation	Système respiratoire	Rat et souris	100	TCA = 12 µg/m³	RIVM (2001)
Ingestion	Rein	rat	100	TDI = 10 µg/kg/j	
	Rein	homme	30	RfD = 5 µg/kg/j	US-EPA (1993)



Nickel (Ni)

A) Généralités

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 nickeliferreuse, 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 fécès. Pour le sulfate de nickel, le taux d'absorption par ingestion varie de 0,7 à 27% ; il est de 3% chez des volontaires ayant ingéré 5,6 mg de nickel sous forme de sulfate. Par ailleurs, le taux d'absorption par ingestion est nettement plus élevé chez des sujets à jeun que lorsque le produit est ingéré au cours d'un repas.

Métabolisation

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

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

B) Effets toxiques

Effets cancérigènes

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

Le CIRC 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 une 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.

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 hors cancer.

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

Voie d'exposition	Type d'effet considéré	Observations portant sur	Valeur	Source
Inhalation	Cancer du Poumon et du larynx	homme	$ERU_i = 3,8 \cdot 10^{-4} (\mu g/m^3)^{-1}$	OMS (2000)
		homme	$ERU_i = 2,6 \cdot 10^{-4} (\mu g/m^3)^{-1}$	OEHHA (2011)



Voie d'exposition	Organe critique	Observation portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Inhalation (subchronique)	Système respiratoire	Homme et animale	30	MRL = 0.2 $\mu g/m^3$	ATSDR (2005)
Inhalation	Système respiratoire	Homme et animale	30	MRL = 9 $10^{-2} \mu g/m^3$	ATSDR (2005)
		rat	100	TCA= 5 $10^{-2} \mu g/m^3$	RIVM (2001)
		lapin	1000	TC = 1,8 $10^{-2} \mu g/m^3$	Health Canada (1993)
Ingestion	Diminution poids organes	rat	300	RfD = 2. $10^{-2} mg/kg/j$	US EPA (1996)
		rat	100	TDI= 5. $10^{-2} mg/kg/j$	RIVM (2001)
		-	-	RfD = 5. $10^{-3} mg/kg/j$	JECFA
	Rein	rat	1000	RfD = 8 $10^{-3} mg/kg/j$	ITER (1999)
	Reprotoxique	-	-	REL = 0,0028 mg/kg/j	EFSA (2015) à travers INERIS (2017)



Plomb (Pb)

A) Généralités

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 diminué.

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.

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) Effets toxiques

Effets cancérogènes

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

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

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

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

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



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

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

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

Effets Mutagènes

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

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

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

Effets sur la reproduction

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

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

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

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

Autres effets toxiques

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

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



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

Des études réalisées en milieu professionnel ont montré que le plomb peut exercer un effet dépresseur 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).

C) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

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

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (ATSDR, OMS, 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 d'effet considéré	Organe critique	Valeur	Source
Inhalation	Tumeurs rénales	rat	ERUi = 1,2 10 ⁻⁵ (µg.m ⁻³) ⁻¹	OEHHA (2011)
Ingestion		rat	ERUo = 8,5 10 ⁻³ (mg/kg/j) ⁻¹	OEHHA (2011)

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

(1)International Atomic Energy Agency



Sélénium (Se)

A) Généralités

Le sélénium (Casn° 7782-49-2) 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. A 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 et 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 nombreuses 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.

Dans l'industrie, les composés du sélénium les plus couramment utilisés sont les suivants : dioxyde de sélénium (ou anhydride sélénieux), oxychlorure et sulfures de sélénium, acide sélénieux, sélénite et séléniat de sodium.

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) Effets toxiques

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.

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 mars 2009.

Exposition	Voie d'exposition	Cible	Espèce	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Chronique	Inhalation	Système cutané	homme	3	REL = 2.10 ⁻² mg/m³	OEHHA (2001)
	Ingestion	Système cutané	-	3	MRL = 0,005 mg/kg/j	ATSDR (2003)
		sélénose ⁹	homme	3	RfD = 0,005 mg/kg/j	US EPA (1991)
		sélénose	homme	-	REL = 0,005 mg/kg/j	OEHHA (2001)

⁹ 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)

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.

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) Effets toxiques

Effets cancérigènes

Le zinc n’est pas classé par le CIRC (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).

Des études par inhalation de chlorure de zinc sur les rats, cobaye et souris (INRS, 2002) ont montré des effets sur le sang, le poids du cerveau et des testicules à des concentrations de l'ordre de 120 mg/m³.

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).

C) Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques à seuil du zinc.

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 mars 2009.

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



2.5 POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS

PCB

A) Propriétés intrinsèques

Propriétés physico-chimiques et origine

Les polychlorobiphényles (appelés PCB) sont des composés aromatiques chlorés ou solides huileux, incolores à jaune clair d'odeur aromatique caractéristique. Ils sont produits par les opérations de synthèse du génie chimique.

Les principales utilisations des PCB sont liées à leurs capacités isolantes : diélectriques dans les transformateurs et les condensateurs, techniques de transfert de chaleur, systèmes hydrauliques, formulation d'huile de lubrification et de coupe, ils ont également été utilisés en agriculture. La directive 96/59/CE précise que tous les appareils contenant des PCB devront être mis hors service d'ici à la fin de l'année 2010 en raison des risques qu'ils présentent pour l'environnement et la santé humaine.

En France, depuis l'arrêté du 8 juillet 1975, l'usage des PCB est soit interdit, soit toléré dans certains systèmes clos permettant leur récupération. On les rencontre essentiellement comme isolants diélectriques, en mélange avec des trichlorobenzènes, dans les transformateurs et les condensateurs électriques industriels. Ils sont également utilisés dans les fluides hydrauliques. Le décret du 2 février 1987 modifié interdit la mise sur le marché et l'emploi des appareils contenant des PCB ou des produits en renfermant plus de 0,005 % en poids. Toutefois, l'emploi des appareils en service avant la date de publication de ce décret reste autorisé jusqu'à leur élimination ou la fin de leur durée de vie.

Les PCB représentent une famille de composés ayant tous la même structure comprenant 1 à 10 atomes de chlores en substitution des hydrogènes de chaque phényle. Il existe un grand nombre de combinaisons différentes liées au nombre de chlore et aux positions qu'ils occupent conduisant à 209 isomères ou congénères ayant des propriétés physico-chimiques et toxicologiques propres.

Sur les 209 congénères, seuls environ 150 sont synthétisés dans les mélanges industriels. Ils sont présents dans l'environnement en tant que mélanges, certains mélanges commerciaux sont dénommés Aroclor (1016, 1242, 1248, 1254, 1260) ou pyralène.

Les laboratoires d'analyses proposent de doser dans les différents milieux les Aroclor 1016, 1260 et 1254 ou les 7 congénères (PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180). Ces 7 PCB dits « PCB indicateurs » ont été sélectionnés non pas sur la base de considérations toxicologiques mais sur leur persistance dans les chaînes alimentaires et le fait qu'ils représentent environ 50% de l'ensemble des congénères présents dans les aliments d'origine animale et dans les tissus humains.

PCB (n° IUPAC)		PCB indicateur	PCB dioxinlike
28	2,4,4'-trichlorobiphényl	X	
52	2,2',5,5'-tetrachlorobiphényl	X	
77	3,3',4,4'-tetrachlorobiphényl		X
81	3,4,4',5-tetrachlorobiphényl		X
101	2,2',4,5,5'-pentachlorobiphényl	X	
105	2,3,3',4,4'-pentachlorobiphényl		X
114	2,3,4,4',5-pentachlorobiphényl		X
118	2,3',4,4',5-pentachlorobiphényl	X	X
123	2',3,4,4',5-pentachlorobiphényl		X
126	3,3',4,4',5-pentachlorobiphényl		X
138	2,2',3,4,4',5'-hexachlorobiphényl	X	
153	2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphényl	X	
156	2,3,3',4,4',5-hexachlorobiphényl		X
157	2,3,3',4,4',5'-hexachlorobiphényl		X
167	2,3',4,4',5,5'-hexachlorobiphényl		X
169	3,3',4,4',5,5'-hexachlorobiphényl		X



180	2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphényl	X	
189	2,3,3',4,4',5,5'-heptachlorobiphényl		X

Les PCB sont globalement classés parmi les POP (polluants organiques persistants) bien que les propriétés physico chimiques des PCB dépendent du degré de substitution par le chlore. En général, les PCB sont relativement insolubles dans l'eau avec une solubilité qui diminue avec l'augmentation du nombre de chlore (de 1 à 0,0001 mg/l : PCB 77 = 0,175 mg/l ; PCB 180 = 0,00031 mg/l selon ATSDR).

Les PCB présentent des pressions de vapeur saturantes de $3,8 \cdot 10^{-7}$ à $6,7 \cdot 10^{-3}$ mm Hg (25°C), inversement proportionnelles à leur masse moléculaire qui varie de 188 g/mol (un chlore) à 494 g/mol (10 chlores). Les constantes de Henry varient de $9,4 \cdot 10^{-3}$ à $1,5 \cdot 10^{-5}$ atm.m³/mol (25°C).

Enfin, le coefficient de partage octanol-carbone K_{oc} varie avec l'augmentation du nombre de chlore de 3,27 à 8,35 (en log), le log K_{ow} évolue de 4,3 à 8,26.

Voies d'exposition et absorption et Métabolisation

La principale voie d'exposition aux PCB est la voie orale et plus particulièrement l'alimentation. En effet, compte tenu de leurs caractéristiques physico-chimiques, les PCB vont s'accumuler dans les graisses animales et humaines.

B) valeurs guides

En France, il existait une valeur guide dans le décret 89-3 abrogé en 2003. Elle valait 0,5 µg/l pour la somme des 7 congénères réglementaires (28, 52, 101, 118, 138, 153, 180). Actuellement, il n'existe pas de valeur réglementaire française ou européenne de concentration en PCB dans les eaux.

Dans l'air et dans les sols, aucune valeur réglementaire n'existe en France.

Dans les poissons, la seule valeur limite réglementaire en vigueur pour les PCB en France est donnée par l'arrêté ministériel du 16 février 1988: « les poissons d'eau douce dont la chair et les autres parties comestibles contiennent des PCB à une concentration supérieure à 2 mg/kg de poids frais sont considérés comme impropres à la consommation ». D'autres valeurs existent pour les poissons au niveau français (recommandations de l'AFSSA) et européen (voir rapport BURGEAP : R&DAr046).

C) Profil toxicologique

Classement

Le symbole classant les PCB (polychlorobiphényles) dans les fiches sécurité est X_n (nocif). Les phrases de risques qui le représentent sont :

- R33 (danger d'effets cumulatifs) et
- R50/53 (Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique).

Effets cancérigènes, Mutagènes et sur la reproduction

Les PCB sont classés probablement cancérigène chez l'homme : 2A par l'IARC (preuve limitées chez l'homme et suffisantes chez l'animal) et B2 par USEPA (preuves non adéquats chez l'homme et suffisantes chez l'animal).

Les effets cancérigènes des PCB chez l'homme ont été évalués par des études rétrospectives sur des travailleurs exposés et par des études cas-témoins au cours d'expositions environnementales, ceci en examinant les associations entre les teneurs en PCB dans le sérum ou le tissu adipeux et l'occurrence de cancers. Plusieurs études de mortalité suggèrent que des expositions professionnelles aux PCB sont associées avec les cancers de certains tissus, en particulier le foie, le tractus biliaire, l'intestin et la peau (mélanomes). Une étude sur les cancers du foie chez les victimes du Yusho semble confirmer l'effet hépatocancérogène des PCB en cas d'exposition professionnelle.

Il n'y a pas d'association claire entre exposition professionnelle aux PCB et les cancers affectant d'autres tissus comme le cerveau, les organes hématopoïétiques et le système lymphatique.

Effets Mutagènes et sur la reproduction



Sur les animaux, de nombreuses études montrent des effets de la présence de mélanges de PCB dans l'alimentation sur les organes reproductifs, le taux de fécondité des femelles, de fausses couches, d'avortements et la survie des fœtus.

Les études épidémiologiques effectuées sur les populations vivant près des grands lacs américains montrent une relation entre la présence de PCB dans leur alimentation et la réduction des cycles menstruels. Par ailleurs, une étude a montré une relation entre le taux de fausses couches répétées et la concentration sanguine en PCB [Cravedi, Narbonne, déc. 2002].

Les données disponibles sur l'homme et les animaux suggèrent que les PCB représentent donc un danger potentiel pour la reproduction.

Autres effets toxiques

Des effets sur le système hépatique ont été relevés sur l'homme et les animaux exposés à des mélanges de PCB. Les preuves d'un effet des PCB sur le système endocrinien sont limitées sur l'homme mais plus convaincantes sur les animaux. A partir d'une dose de 0,005 mg/kg/j, des effets cutanés et oculaires sont observés sur les singes.

Enfin, des effets sur le système immunitaire et neurologique ont été observés sur l'homme et les animaux.

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. Les tableaux ci-après présentent les 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 Europe.

PCB – effets sans seuil				
Voie d'exposition	Effet critique	Observations portant sur	Valeur	Source
Chaîne alimentaire Ingestion de sols Inhalation de poussières ou de gaz Contact cutané (avec application d'un facteur d'absorption) Présence de « dioxin-like », activateur de tumeurs, congénères persistants Enfants en bas âge (toutes voies d'exposition et mélanges)	Tumeur hépatocellulaire	rat	ERUo = 1 et 2 (mg/kg/j) ⁻¹	US EPA (1997)
Ingestion de congénères solubles dans l'eau Inhalation de congénères sous forme gazeuse Contact cutané (sans application de facteur d'absorption)	Tumeur hépatocellulaire	rat	ERUo = 0,3 et 0,4 (mg/kg/j) ⁻¹	US EPA (1997)
Congénères avec plus de 4 chlores présents à moins de 0,5% du total des PCB	Tumeur hépatocellulaire	rat	ERUo = 0,04 et 0,07 (mg/kg/j) ⁻¹	US EPA (1997)

D'après des études sur l'Aroclor 1254, l'US EPA considère différentes gammes de valeurs selon le mode d'exposition et selon la gamme de risque associée, les ERUo sont à utiliser suivant différents objectifs :

- Valeur la plus faible correspond à une estimation moyenne « central-estimate », elle est associée à un risque individuel typique. Cette valeur est utilisée pour étudier les agrégats de cancer et permettre une comparaison des dangers des sites les uns par rapport aux autres ;



- Valeur la plus élevée correspond à borne supérieure « upper bound », l'usage de cet ERUo permet d'avoir l'assurance que le risque n'est pas sous-estimé.

L'US-EPA et l'OEHHA utilisent ces données pour obtenir des VTR pour la voie inhalation par dérivation, celles-ci sont :

- pour les expositions aux vapeurs de PCB : $ERUi = 0.0001 [\mu\text{g}/\text{m}^3]^{-1}$, correspondant à une concentration de 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour un ERI de 10-5, cette valeur est dérivée de l'ERUo associé à des risques moyens (avec poids de 70 kg et volume respiratoire de 20 m³/jour) ;
- pour les expositions aux aérosols et poussières de PCB : $ERUi = 0.00057 [\mu\text{g}/\text{m}^3]^{-1}$, correspondant à une concentration de 0,017 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour un ERI de 10-5, cette valeur est dérivée de l'ERUo associé à des risques élevés (avec poids de 70 kg et volume respiratoire de 20 m³/jour) ;
- l'OEHHA complète ces dérivations aux expositions à des PCB dont les substances les plus chlorés sont présentes en moindre quantité (les congénères avec moins de 50 % de PCB à plus de 4 chlores), l'ERUi est alors de 0.00002 $[\mu\text{g}/\text{m}^3]^{-1}$, correspondant à une concentration de 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour un ERI de 10-5, cette valeur est dérivée de l'ERUo associé à des risques faibles (avec poids de 70 kg et volume respiratoire de 20 m³/jour).

PCB – effets à seuil						
Exposition	Voie d'exposition	Effet ou Organe critique	Observations portant sur	Facteur de sécurité	Valeur	Source
Aroclor 1254						
chronique	inhalation	marginiaux	nd	300	TCA = 1 µg/m³	RIVM (2000)
Chronique	oral	immunologie	singe	300	TDI = 2 10 ⁻⁵ mg/kg/j	RIVM (2000)
		immunologie	Singe	300	MRL = 2 10 ⁻⁵ mg/kg/j	ATSDR (2000)
		Effets oculaires et cutanés	singe	300	RfD = 2 10 ⁻⁵ mg/kg/j	US EPA (1996)
Aroclor 1016						
Chronique	oral	Réduction du poids de naissance Effets sur la reproduction et sur le système immunitaire	singe	100	RfD = 7 10 ⁻⁵ mg/kg/j	US EPA (1996)

Aroclor 1254

L'US EPA a établi une RfD de 2 10^{-5} mg/kg/j à partir d'études subchroniques sur les singes (exposés sur 22 à 55 mois). Un facteur de sécurité de 10 est appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèces, un facteur de 3 pour l'extrapolation du singe vers l'homme et un autre facteur de 3 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une RfD chronique. Un facteur de sécurité a été appliqué pour l'utilisation de la plus faible dose à laquelle cet effet est observé (LOAEL).

L'ATSDR propose un MRL de 0,02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ pour une exposition chronique par voie orale sur des singes de 23 à 55 semaines. Un facteur de sécurité de 10 est appliqué pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEL, un facteur de 3 pour l'extrapolation du singe vers l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité humaine.

Au cours du dernier congrès international sur les PCB en mai 2002 à Brno, l'OMS a proposé de fixer une DJT pour l'ensemble des PCB à 0,02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./j en équivalent Aroclor 1254, fondée sur des études chez le singe sur la base d'effets neurocomportementaux et immunologiques. En considérant que dans les aliments les 7 PCB indicateurs représentent au moins la moitié des PCB totaux, un facteur multiplicatif de 2 pourra



être adopté pour comparer les expositions basées sur les 7 congénères indicateurs à la DJT exprimée en Aroclor.

Pour la voie inhalation, le RIVM considère un LOAEL de 1,5 mg/m^3 (études sur les animaux pour des effets dits « marginaux ») qui après correction des temps d'exposition et prise en compte d'un facteur de sécurité de 1000 donne une CTA de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour l'aroclor 1254.

Aroclor 1016

L'US EPA a établi une RfD de 7 10^{-5} mg/kg/j à partir d'études subchroniques sur les singes (exposés sur 22 mois dans la période périnatale). Un facteur de sécurité de 3 est appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèces, un autre facteur de 3 pour l'extrapolation du singe vers l'homme, un autre facteur de 3 pour les limites de la base de données (absence de suivi sur 2 générations), et un autre facteur de 3 pour l'extrapolation d'une exposition subchronique à une RfD chronique.

E) Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Concernant les effets sans seuil de dose, l'excès de risque unitaire par voie orale (ERUo) est variable en fonction des voies d'expositions considérées. L'USEPA a étudié le risque cancérigène des PCB en général et a proposé des gammes de VTR pour différentes catégories de voies d'expositions. Pour la prise en compte de toutes les voies d'exposition et l'estimation d'un risque de manière conservatoire l'ERUo est de 2 (mg/kg/j)⁻¹.

Pour la voie inhalation, l'ERUi est issu d'une dérivation de la VTR par voie orale à la voie inhalation, en fonction du type d'exposition (vapeurs ou poussières), l'ERUi ne sera pas le même. Pour la prise en compte de toutes les voies d'exposition et l'estimation d'un risque de manière conservatoire l'ERUi est de 0.00057 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]⁻¹.

Concernant les effets à seuil de dose, nous retiendrons la RfD établie par l'US-EPA, le RIVM et l'ATSDR de 2.10⁻⁵ mg/kg/j portant sur l'immunologie, le système oculaire et cutané. Pour la voie inhalation, la seule valeur disponible : TCA de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ du RIVM sera retenue, malgré les effets marginaux cités par le RIVM

Ces VTR sont associées à la concentration totale en PCB de type aroclor 1254, les concentrations en PCB congénères indicateurs (7) devront donc être retraduites en une concentration en aroclor 1254 pour l'utilisation de ces VTR.

Enfin, concernant la présence d'autres congénères, dans les aliments les PCB "dioxin-like" pourront être recherchés (avis AFSSA, 2003). La toxicité de ces PCB sera alors à considérer de manière séparée (il s'agit de facteur d'équivalent toxiques : FET).

ANNEXES

Annexe 3 : Certificat de dégazage, France Assainissement Pétrolier
