

Glossaire PNN

Ce glossaire reprend des informations complémentaires sur certains PNN. Quand un PNN est repris dans le glossaire, un renvoi est mentionné dans la base de données PNN (BD PNN).

Les PNN sont classés par clé d'identification dans la BD PNN.

Remarque importante

Les informations reprises dans ce glossaire sont issues des avis rendus par l'ISSeP (Institut Scientifique de Service Public) et SPAQuE (Société Publique d'Aide à la Qualité de l'Environnement) dans le cadre de la mise en application du Décret Sols.

Ces avis sont fondés sur des données scientifiques valides, citées dans le glossaire.

Cependant, ces avis doivent être remis dans un délai rapide, incompatible avec une analyse toxicologique exhaustive et approfondie. Les données n'ont par ailleurs pas fait l'objet d'une validation par un comité toxicologique.

Enfin, la philosophie de ces avis vise à éviter au maximum de se retrouver avec des PNN sans valeurs limites.

Il convient donc d'utiliser les données reprises dans le strict cadre de l'élaboration de valeurs limites pour le sol et l'eau souterraine.

Index

107 – p-cymène	4	395 – 3,4-dichlorotoluene	98
140 – Cyanures totaux.....	5	396 – 3,5-dichlorotoluene	98
203 – 2,4-D	120	397 – dichlorotoluene (sum)	98
209 – 2,4-dinitrotoluene	122	399 – Acrylonitrile	196
21 – Tin	101	400 – Butyl acrylate.....	199
210 – 2,6-dinitrotoluene	122	404 – ethyl isothiocyanate	143
320 – 3,4,5-trimethylphenol.....	81	405 – 3-methylpentane	145
321 – 2,3,5-trimethylphenol.....	81	406 – di- "isodecyl" phthalate.....	148
322 – trichlorofluoromethane	7	407 – dimethylnaphthalene	151
323 – dioctyl phthalate	15	408 – 1,3-dimethylnaphthalene	151
324 – Sulfite.....	8	409 – 1,4-dimethylnaphthalene	151
330 – Yttrium	10	410 – 1,5-dimethylnaphthalene	151
331 – Zirconium	11	411 – 2,3-dimethylnaphthalene	151
333 – Cyazofamid.....	13	412 – 2,6-dimethylnaphthalene	151
334 – diisopropyl phthalate.....	15	413 – pentan-2-one.....	154
335 – dipropyl phthalate	15	414 dibenzothiophene.....	155
336 – dipentyl phthalate	15	416 – methylacetate	158
337 – diheptyl phthalate	15	417 – Thiouree	132
339 – Propiconazole.....	21	419 – Acrylic acid	138
340 – Permethrin	27	420 Dimethyl succinate	140
348 – Tetrahydrofuran.....	32	424 – triethylphosphate	141
350 – gamma-butyrolactone	35	425 – benzotriazole	169
351 – butane-1,4-diol.....	38	426 – 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one	172
352 – Maleic acid	40	427 – 5-chloro-2-methyl-2H-isothiazol-3-one	172
354 – 2-ethylhexyl chloroformate	43	428 – 2-methyl-2H-isothiazol-3-one	172
355 – tert-butyl hydroperoxide	47	430 – 2-phenoxyethanol.....	179
356 – pentane-2,4-dione.....	51	431 – 2-methylpentane-2,4-diol.....	181
357 – 4-hydroxy-4-methylpentan-2-one.....	55	432 – β-Alanine, N-(2-carboxyethyl)-, N-coco alkyl derivs., disodium salts	183
359 – 2-aminoethanol	63	434 – Sulfuric acid, mono-C8-10-alkyl esters, sodium salts	186
360 – 2-methoxyethanol	69	436 – Amines, coco alkyl dimethyl, N-oxides.....	202
361 – 1,2-dimethoxyethane.....	69	439 – Phosphoric acid, butyl ester.....	205
362 – 2,2'-oxydiethanol	69	442 2-mercaptoethanol	159
363 – 2-isopropoxyethanol.....	69	443 – cyclohexane	162
364 – ethane-1,2-diol.....	69	445 – Isovaleraldehyde	165
365 – 2-ethoxyethyl acetate	69	447 – Oxydipropanol	193
366 – butane-1,3-diol	69	451 – propane-1,2-diol	191, 208
367 – 2,2',2''-nitrilotriethanol	63	452 – 2-ethoxy-2-methylpropane – ETBE.....	124
368 – O,O-diisopropyl hydrogen dithiophosphate.....	76	459 – bis-2,6(Diméthyléthyl-1,1)méthyl-4-phénol.....	210
369 – 2-isopropylphenol	81	473 – 2,4-Dinitrophénol (DNP).....	213
370 – 4-tert-butylphenol	81	474 – phényl-2-phénol	210
371 – 2-ethylhexyl nitrate	86	475 – 2-, 3- et 4-Nitrophénol.....	212
372 – 2,2'-methyliminodiethanol	90	476 – Chlorofene (Chloro-4-benzyl-2-phenol)	211
373 – (aminomethyl)phosphonic acid	94	478 – 2,4-Dinitro-6-méthylphénol (Dinitrocrésol) ..	214
374 – tebuconazole	97	480 – 2,3,6-triméthylphénol et 2,4,6-triméthylphénol.....	215
379 – Benzalkonium chloride	110	520 – 2-(diethylamino)ethanol.....	216
380 – nonylphenol.....	113	521 – Indane	219
381 – Amines, tallow alkyl, ethoxylated	115	522 – 1-hexene	231
382 – Bis(tributyltin) oxide	101	522 – Pentane	234
383 – Fentin hydroxide	101	524 – Germanium	222
389 – alcohols C12-C16.....	59	525 – 3-iodoprop-2-ynyl N-butylcarbamate (IPBC).....	227
390 – Alcohols, C12-16, ethoxylated.....	59	89 – butanone	154
391 – 2,4-dichlorotoluene.....	98	Additifs oxygénés des carburants	124
392 – 2,3-dichlorotoluene.....	98	détergents / surfactants	117
393 – 2,5-dichlorotoluene.....	98	Sélection des PNN prioritaires.....	3
394 – 2,6-dichlorotoluene.....	98		

Sélection des PNN prioritaires

Le principe de sélection ci-dessous ne se base que sur la santé humaine. Il ne vise pas les risques liés à l'environnement.

Le caractère prioritaire des PNN est évalué sur base d'informations toxicologiques et de caractéristiques physico-chimiques élémentaires.

La toxicité chronique d'un PNN est évaluée par son classement par l'IARC (1, 2A ou 2B) et/ou par son étiquetage H34X, H35X, H36X, H37X selon les phrases de danger du système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (UE, 2008a).

La toxicité aiguë est approchée par la dose létale 50 (DL50) chez le rongeur (voie orale). Une DL50 supérieure à 2 g/kg témoigne d'une toxicité faible. Un composé nocif présente une DL50 comprise entre 2000 mg/kg et 200 mg/kg ; un composé toxique entre 200 et 25 mg/kg et un composé très toxique possède une DL50 inférieure à 25 mg/kg.

Quatre propriétés physico-chimiques permettent d'apprécier les capacités d'une substance à se disperser et à pénétrer les organismes :

- la pression de vapeur et le point d'ébullition renseignent sur le caractère volatil du PNN. Ces paramètres sont importants dans l'évaluation de l'absorption par inhalation (la loi de Henry s'applique à l'absorption des polluants au niveau alvéolaire ; en outre, il faut tenir compte du coefficient de partage sang-air). Il existe de nombreux critères pour définir qu'une substance est volatile : $P_{vap} > 0,1$; 1 ou 5 Pa ; Point d'ébullition à pression atmosphérique compris entre $< 0^{\circ}\text{C}$ et $50-100^{\circ}\text{C}$ pour les composés organiques très volatils ; $50-100^{\circ}\text{C}$ et $240-260^{\circ}\text{C}$ pour les composés organiques volatils, et $240-260^{\circ}\text{C}$ et $380-400^{\circ}\text{C}$ pour les composés organiques semi-volatils,... ;
- le logarithme du coefficient de partage octanol-eau ($\log K_{ow}$) informe sur le caractère lipophile du PNN et donc sur sa capacité à traverser des membranes cellulaires. Les analyses QSAR appliquées aux substances pharmaceutiques ou toxiques ont montré qu'il existe une relation entre $\log K_{ow}$ et la concentration active d'une substance. La relation $\text{Log}\left(\frac{1}{C}\right) = 0.75 \text{ Log } K_{ow} + 2.30$ où C est la concentration qui produit un effet, s'applique dans le domaine $1 < \log K_{ow} < 4$. Un $\log K_{ow}$ supérieur à 4 n'est pas obligatoirement synonyme d'un passage transmembranaire important ;
- la solubilité dans l'eau interviendra également dans l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal. Une solubilité supérieure à 10 g/l peut être considérée comme importante.

Les critères de sélection permettant de classer un PNN comme prioritaire sont :

- DL50 orale rongeur $< 2\text{g/kg}$;
- Classement IARC 1, 2A ou 2B ;
- Classement H34X, H35X, H36X et H37X ;
- Pression de vapeur $> 0,1$ Pa ;
- Coefficient de partage octanol-eau > 10000 ou $\log KOW > 4$;
- Solubilité dans l'eau > 10 g/l.

Il est nécessaire d'apprécier chaque critère individuellement.

Mise à jour : ISSeP – 2018

Le **p-cymène** est un terpène semi-volatile naturellement produits par les végétaux supérieurs et notamment présent dans l'essence de térébenthine. En plus d'être un sous-produit lié à la production industrielle de pâte à papier, au titre de solvant, il est également utilisé dans de nombreuses autres activités industrielles.

Sa tension de vapeur et sa constante de Henry suggèrent qu'il se volatilise facilement depuis les sols secs et humides, mais ce processus est fortement limité par son adsorption importante sur les particules de sol, vu son K_{oc} élevé (5000 L/kg), ce qui limite également son lessivage. La substance est très biodégradable en présence d'oxygène. Son K_{ow} élevé suggère qu'il peut potentiellement bien se bioconcentrer dans les organismes aquatiques.

Peu de données relatives à la contamination des sols/sédiments par le p-cymène existent; seules des teneurs variant de 0.1 ng/g à 1.9 ng/g ont été mesurées sur les berges d'une rivière¹. La substance a été mesurée dans les lixiviats de décharges municipales² et dans 0,3% de 3000 captages surveillés aux USA entre 1985 et 1995, dans lesquels elle présentait des teneurs entre 0.2 et 50 µg/L.

¹ Kawata K et al ; Bull Environ Contam Toxicol 58: 893-900 (1997)

² Eganhouse RP et al; Ground Water 39: 192-202 (2001)

Mise à jour : SPAQuE – 2018

Les cyanures totaux regroupent de nombreuses molécules. Il n'existe pas de numéro CAS spécifique et le protocole d'élaboration des valeurs limites ne peut donc être utilisé. Du point de vue analytique, selon le CWEA, le terme « cyanures totaux » correspond à la somme des cyanures (CN) libres et des cyanures non oxydables au chlore. Les « cyanures libres » regroupent des cyanures libres et des cyanures liés en cyanures métalliques simples $A(CN)_x$ et $M(CN)_x$ (avec A alcalin ou alcalino-terreux et M métal). Les cyanures non oxydables au chlore regroupent, eux, la somme des ferrocyanures alcalins et des ferrocyanures métalliques pouvant être représentés comme $A_y(Fe(CN)_6)_x$ et $M_y(Fe(CN)_6)_x$ avec (A alcalin ou alcalino-terreux et M métal).

Du point de vue chimique et toxicologique, il est dès lors nécessaire de distinguer les catégories suivantes

1. HCN et CN⁻ (HCN : CAS 74-90-8 ; CN⁻ : CAS 57-12-5)

Ces molécules sont des cyanures libres, elles exercent directement leur action toxique au niveau des cibles physiologiques (cytochrome-oxydase). La dissociation en milieu physiologique est fonction du pH du milieu, le pKa de HCN est de 9.2. La VSH décrétable est basée sur un avis des experts toxicologues de SPAQuE. La VTR orale sélectionnée de 1,20 10⁻² mg/kg j provient de la 3^{ème} édition des *Drinking water guidelines* de l'OMS. Cette valeur n'est pas reprise dans la 4^{ème} et dernière édition. Cette valeur est sensiblement différente de celle de l'EPA (6 10⁻⁴ mg/kg j).

2. Les sels de cyanures

La libération de CN⁻ en milieu physiologique est réglée par le produit de solubilité et le pKa. D'un point de vue toxicologique, le KCN est souvent utilisé comme prototype des sels de cyanures.

La base de données IRIS référence en outre quatre sels :

- Zn(CN)₂ CAS 557-21-1 Zinc cyanide ;
- Ba(CN)₂ CAS 542-62-1 Barium cyanide ;
- CuCN CAS 544-92-3 Copper cyanide (Ks 3,47 10⁻²⁰) ;
- AgCN CAS 506 -64-9 Silver cyanide (Ks 5,97 10⁻¹⁷).

Les VTR proposées (exprimée en CN⁻ pour la substance donnée) sont de l'ordre de grandeur de 10⁻² mg/kg j. En l'absence de données de biodisponibilité (non recherchées), les produits de solubilité faible peuvent expliquer cette différence par rapport à la VTR de HCN (US-EPA).

3. Les complexes de ferricyanure (ferricyanide) (Fe(CN)₆³⁻) et de ferrocyanure (Fe(CN)₆⁴⁻) (ferrocyanide).

Les méthodes du CWEA (S.II.5.2V3) visent les complexes cyanurés (ferrocyanure) tels que Zn₂[Fe(CN)₆] 14883-46-6, Cu₂[Fe(CN)₆] 13601-13-3, Ni₂[Fe(CN)₆] 14874-78-3, Fe₄[Fe(CN)₆] 3 14038-43-8 et Mn₂[Fe(CN)₆].

Du point de vue toxicologique, il existe peu d'informations spécifiques. Köster (RIVM)³ souligne que le ferri ferrohexacyanide n'est pas absorbé chez l'homme par le tractus gastro-intestinal et que seul 0.01 % à 0.4% de la dose ingérée se dissocie en cyanures libres.

Les ferrocyanures à usage alimentaire : sel potassique (E536) 237-722-2 ; sel sodique (E535) 237-081-9 et sel calcique (E538) 237-508-9 ont une Dose admissible journalière (JECFA, 1974) de 0.025 mg/kg (en ferrocyanate de sodium)⁴

4. Autres composés

Les composés suivants ne répondent pas aux caractéristiques énoncées dans le CWEA et sont considérés comme non analysés par les méthodes décrites dans le CWEA:

- les nitriles p.ex. l'acétonitrile (CH_3CN) ;
- le cyanogène (CN_2) ;
- les thiocyanates (un rendement <5% est une condition d'application de la méthode en flux continu) ;
- les isothiocyanates ;
- les halogénocyanates (ClCN (506-77-4) et BrCN (506-68-3)).

SPAQuE propose de définir une VLH pragmatique pour les cyanures totaux. Pour les cyanures libres la VTR orale s'établit à 1,2 10⁻² mg/kg j et la VS à 2 mg/kg m.s.

Au vu des informations disponibles, tout laisse supposer que l'action toxique des complexes ferrocyanures est médiée par l'ion CN^- après libération d'un ou de plusieurs ligands. SPAQuE estime qu'il est peu approprié de définir une VTR pour les cyanures non libres. En effet, même en tenant compte de leurs biodisponibilités respectives sous formes CN^- , la concentration en cyanures non libres ne peut être interprétée en termes de risques pour la santé humaine qu'au regard de la concentration en cyanures libres présents de manière concomitante. Sur base du rapport de Köster, SPAQuE suggère l'emploi d'une biodisponibilité estimée de 1% qui semble suffisamment précautionneuse⁵.

Les résultats de mesures permettent d'évaluer les cyanures libres et les cyanures totaux. Les cyanures non libres (appelés cyanures non oxydables au chlore) sont le résultat de la différence entre les deux premiers. Dès lors il importe que la concentration totale dans les sols des cyanures libres et des cyanures non libres pondérés de leurs biodisponibilités soient inférieurs à la VS soit 2 mg/kg m.s. pour tous les usages.

Pour SPAQuE, il n'est donc *stricto sensu* pas possible de considérer les CN totaux indépendamment des CN libres.

Les conditions à respecter s'expriment donc comme suit :

1. CN libres \leq VS de 2 mg/kg m.s
2. CN libres + ((CN totaux – CN libres) / 100) \leq VS de 2 mg/kg m.s.

La première condition n'est pertinente que si seuls les CN libres sont mesurés.

La proposition d'appliquer une limite de 70 $\mu\text{g/L}$ pour les cyanures totaux dans les eaux souterraines (comme pour les cyanures libres) est de ce point de vue suffisamment protectrice étant entendu que dans ces conditions, les cyanures libres ne dépassent pas la VSnappe.

³ Köster HW, Risk assessment of historical soil contamination with cyanides ; origin, potential human exposure and evaluation of Intervention Values. RIVM report 711701019 2001

⁴ WHO technical report series N° 557 – FAO Nutrition Meetings reports series N°54 – Evaluation of certain food additives – 18 report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

⁵ SPAQuE est consciente que l'équilibre de dissociation (complexation) du ferrocyanure dans l'environnement n'est pas pris en compte dans cette approche.

Mise à jour : ISSeP – 2018

Le **trichlorofluorométhane** (famille des fréons) est un composé volatil principalement utilisé comme réfrigérant, dégraissant/solvant ainsi que comme gaz propulseur dans les aérosols ou agent moussant pour les mousses polyuréthanes.

Même s'il est plutôt soluble, le mode de transfert principal de la substance dans l'environnement est sa volatilisation depuis les sols secs et humides, compte tenu de sa tension de vapeur et de sa constante de Henry élevées. Ses coefficients de partage Koc et Kow confèrent d'ailleurs à la substance une mobilité assez modérée dans les sols.

La biodégradation aérobie du trichlorofluorométhane mesurée expérimentalement dans des sols incubés au méthane (simuler des conditions de décharge) ou aux effluents urbains, est nulle.

Il y a peu, voir pas de données sur les teneurs en trichlorofluorométhane dans les sols. Les teneurs en trichlorofluorométhane dans 72 captages d'eau souterraine du bassin hydrogéologique du Danube indiquent des teneurs variant de 0 à 15 pmol/L⁶. La substance a été détectée dans environ 5% de 5000 échantillons d'eau de surface à des teneurs de l'ordre de 0.1 ppb et jusqu'à plus de 10 ppb⁷ dans des eaux de surface proches de bassins industriels⁸. Les teneurs en trichlorofluorométhane dans les effluents industriels peuvent être de l'ordre de plusieurs centaines à plusieurs milliers de µg/L, alors que les effluents urbains peuvent en contenir plusieurs dizaines tout au plus⁹. Ces données sont toutefois anciennes, alors même que l'utilisation des fréons est fortement contrôlée depuis au moins une décennie (AGW du 12/07/2007).

⁶ Bohlke JK et al; Environ Sci Technol 31: 3293-9 (1997)

⁷ Singh HB et al; Atmospheric Distributions, Sources and Sinks of Selected Halocarbons, Hydrocarbons, SF₆ and N₂O pp. 134 USEPA-600/3-79-107 (1979)

⁸ Singh HB et al; J Air Pollut Control Assoc 27: 332-6 (1977)

⁹ Cole RH et al; J Water Pollut Control Fed 56: 898-908 (1984)

Mise à jour : SPAQuE + ISSeP – 2018

Deux données nécessaires à l'analyse de risque sont absentes de la littérature consultée : la VTR liée à une exposition par inhalation et le Kd qui conditionne le BCF. La procédure « choix par analyse approfondie » a été menée pour identifier des valeurs toxicologiques de référence pour une exposition par inhalation.

Les données disponibles n'indiquent pas que les sulfites soient cancérigènes. Toutefois, il faut noter que les expériences menées pour exposer des animaux de laboratoires aux sulfites par exposition orale ont recours à des sels de métabisulfites (NaS_2O_5). Les métabisulfites s'hydrolysent en bisulfites selon la réaction

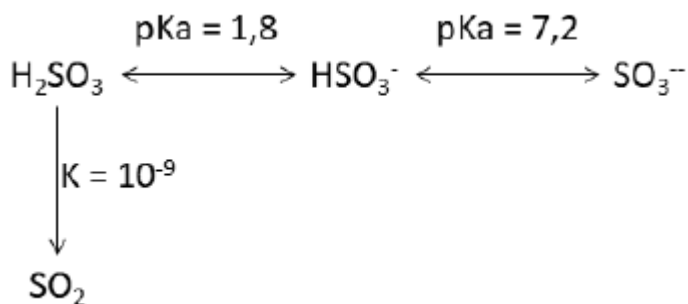


Les données obtenues par exposition orale ne proviennent donc formellement pas d'une exposition aux sulfites (p.ex. sous forme Na_2SO_3). En outre, les données toxicologiques ne peuvent être dérivées pour une exposition par inhalation puisque l'effet critique est une altération de la muqueuse gastrique. L'action toxique s'exerce dans la lumière de l'organe et doit donc être considérée comme une action locale.

Aucune donnée ne décrivant l'action des sulfites sur le tractus respiratoire, une approche pragmatique et précautionneuse consiste à considérer que les sulfites présents (p.ex. au niveau alvéolaire) sont transformés en SO_2 . Le SO_2 est caractérisé par une VLEP de 2 ppm soit 5 mg/m³.

Il est dès lors nécessaire d'envisager les équilibres chimiques autour des sulfites de manière large pour évaluer la pertinence de cette approche.

Deux équilibres doivent être considérés : l'équilibre acide-base et l'équilibre $\text{H}_2\text{SO}_3/\text{SO}_2$



En supposant que le pH alvéolaire soit compris entre pH 4 et pH 7, l'espèce principale présente en solution est HSO_3^- . H_2SO_3 ne représente au plus que 1 / 10.000.000 de la concentration totale en « sulfites » à pH 4. L'équilibre $\text{H}_2\text{SO}_3 \leftrightarrow \text{SO}_2$ est, lui, fortement déplacé vers le SO_2 .

Cette approche est donc possible, l'équilibre global pourrait être déplacé vers le SO_2 gazeux qui quitterait l'environnement alvéolaire ou broncho-alvéolaire et/ou serait absorbé.

Sur base d'une VLEP de 5 mg/m³ pour une substance non cancérigène, la VTR inhalation devient

$$VTR_{inh} = 5 \times \frac{8}{24} \times \frac{5}{7} \times \frac{1}{10} = 0.12 \text{ mg/m}^3$$

La VTR inhalation des sulfites s'établit dès lors selon SPAQuE à 0,07 mg/m³.

Concernant le Kd des sulfites, SPAQuE propose d'estimer son domaine d'existence. Cette estimation impliquera que les valeurs calculées, influencées par le Kd (et donc le BCF) devront être considérées comme indicatrices.

Les sulfites sont des anions bichargés. L'EPA précise que les contaminants présents principalement sous formes anioniques ont tendance à s'absorber de manière limitée dans les sols¹⁰. L'EPA prend pour exemple le CrVI présent sous forme de chromates. L'EPA précise également que le Kd du chrome est proche de 1¹¹. Il semble raisonnable d'estimer le domaine du Kd entre 1 et 0,01.

Les BCF ont été calculés pour des Kd de 1 et 0,01 via l'équation de Baes. Numériquement, seul les scénarii agricole et résidentiel avec jardin potager sont impactés par la paramétrisation du Kd.

SPAQuE propose de considérer comme indicatives l'ensemble des valeurs. Les valeurs paramétriques dépendant du Kd sélectionné pour les usages II et III sont respectivement de 3 et 5 mg/kg. Dans le même esprit, une valeur de 0,09 mg/kg est sélectionnée pour la VLN.

Interprétation des valeurs dans le sol

Les VLH calculées sont très élevées pour les usages de type I, IV et V. Ces valeurs ne peuvent pas correspondre à des sols, mais à du produit pur.

Or, une fuite/un déversement d'un sel de sulfite (en solution liquide ou en phase solide) dans l'environnement va du fait des équilibres chimiques produire du SO₂ gazeux et impliquer des effets néfastes sur la santé bien avant l'atteinte des concentrations proposées. En conséquence, l'ISSEP estime préférable de ne pas proposer de VLH pour le sol et retenir uniquement la VLNappe. Les cas où la mesure de sulfite sera nécessaire dans les sols seront très rares au vu de sa réactivité et de sa solubilité. En cas d'incident (et/ou d'intervention), les analyses se porteront préférentiellement sur l'analyse de l'air ou de l'eau.

¹⁰ US-EPA Understanding Variation in Partition Coefficient, Kd, Values Volume I: The Kd Model, Methods of Measurement, and Application of Chemical Reaction Codes EPA 402-R-99-004A August 1999

¹¹ US-EPA Partition Coefficients for Metals in Surface Water, Soil, and Waste. EPA/600/R-05/074 July 2005

Mise à jour : ISSeP – 2018

L'yttrium est un élément de transition souvent associé aux terres rares dont la présence dans les sols est principalement naturelle. L'Y est associé à plusieurs minéraux cristallins stables (xénotime YPO_4 , monazite $(\text{Y,RRE})(\text{P,Si})\text{O}_4$) ou en substitution dans des silicates divers plus ou moins hydrolysables, fréquents dans les roches ignées et sédimentaires détritiques. La présence d'Y dans les sols résulte de mécanismes liés à la pédogenèse et est généralement considérée comme un traceur conservatif de ceux-ci.

Des teneurs de l'ordre de 21 ± 2 mg/kg (moyenne \pm écart-type), caractéristique de la croûte continentale supérieure (Rudnick & Gao, 2003)¹² sont proches de la valeur représentative des sols mondiaux (20 mg/kg) proposée par Reiman & de Caritat (1998)¹³. Pour les sols wallons, bien que l'yttrium n'ait pas été mesuré dans Pollusol1, sa valeur de référence, représentative du bruit de fond pédogéochimique naturel peut être estimée sur base des VR du Ni et du Cr (deux métaux dont la présence naturelle dans les sols résulte uniquement de la pédogenèse) et des teneurs moyennes en Y, Ni et Cr proposées pour la croûte continentale supérieure (« Upper Crust, UC » Rudnick & Gao, 2003), représentative des roches détritiques et des sols dérivés de celles-ci.

$$VR_Y = 0.5 * VR_{Cr} \frac{Y_{UC}}{Cr_{UC}} + 0.5 * VR_{Ni} \frac{Y_{UC}}{Ni_{UC}} = 0.5 * 34 * \frac{21}{92} + 0.5 * 24 * \frac{21}{47} \cong 10 \text{ mg/kg}$$

Le même calcul effectué pour les 8 métaux du DS permet d'évaluer la VR_Y plutôt à $\cong 25$ mg/kg.

De cette manière on peut prédire que les teneurs naturelles en Zr dans les sols wallons devraient être de l'ordre de 10 à 25 mg/kg, en moyenne. N'étant pas géochimiquement associé aux métaux de base (Pb,Cd,Zn,Cu,...), les teneurs dans les sols de Pollusol2 ne devraient pas être différentes de celle-ci.

¹² R.L. Rudnick, S. Gao (2003) Composition of the Continental Crust, Editor(s): Heinrich D. Holland, Karl K. Turekian, Treatise on Geochemistry, Pergamon, Pages 1-64

¹³ REIMANN, C. & CARITAT, P. de. (1998) Chemical Elements in the Environment. Factsheets for the Geochemist and Environmental Scientist. Springer-Verlag 398 pp.

Géochimie et teneurs dans les sols

Le zirconium est un élément chimique lithophile dont la présence naturelle dans les sols est principalement associée à des minéraux cristallins très stables (zircon ZrSiO_4 et baddeleyite ZrO_2) à la fois durs, denses, réfractaires et insolubles, fréquents dans les roches ignées granitiques, les sédiments grossiers (sables) et les roches sédimentaires (grès, voire roches plus fines...) dérivées.

Des teneurs de l'ordre de 193 ± 28 mg/kg (moyenne \pm écart-type), caractéristiques de la croûte continentale (Rudnick & Gao, 2003)¹⁴ sont proches de celles proposées pour les sols et les sédiments détritiques (230-256 mg/kg) dans Reiman & de Caritat (1998)¹⁵. Pour les sols wallons, bien que le zirconium n'ait pas été mesuré dans Pollusol1, on peut estimer sa valeur de référence (VR, représentative du bruit de fond pédogéochimique naturel) sur base des VR du Ni et du Cr (deux métaux dont la présence dans les sols résulte uniquement de la pédogenèse) et des teneurs en Zr, Ni et Cr proposées pour la croûte continentale supérieure («Upper Crust, UC» Rudnick & Gao, 2003), représentatives des roches détritiques et des sols dérivés de celles-ci.

$$VR_{Zr} = 0.5 * VR_{Cr} \frac{Zr_{UC}}{Cr_{UC}} + 0.5 * VR_{Ni} \frac{Zr_{UC}}{Ni_{UC}} = 0.5 * 34 * \frac{193}{92} + 0.5 * 24 * \frac{193}{47} \cong 100 \text{ mg/kg}$$

Le même calcul réalisé pour les 8 métaux du DS permet d'évaluer la VR_{Zr} plutôt à $\cong 200$ mg/kg

De cette manière on peut prédire que les teneurs naturelles moyennes en Zr des sols wallons devraient être de l'ordre de 100 à 200 mg/kg. Le Zr n'est pas associé aux minerais de métaux de base (Pb,Cd,Zn) et ne devrait pas montrer d'enrichissement particulier dans les zones de retombées atmosphériques ciblées par Pollusol2, ni dans les remblais associés à ce type de métallurgie.

Il faut remarquer que le paquet standard d'analyse proposé par le CWEA, préconisant l'eau régale, n'est pas adaptée à la mesure des teneurs en Zr dans les sols, qu'il sous-estime. Ceci peut expliquer certaines concentrations mesurées très faibles, inférieures aux teneurs typiquement mesurées dans les roches carbonatées à faible contenu en minéraux allogènes.

Toxicité et toxicocinétique

Le zirconium n'est ni essentiel, ni toxique aux teneurs environnementales courantes et les preuves de sa cancérogénicité ne sont pas évidentes (classe A4 Not classifiable as a human carcinogen¹⁶).

La toxicité orale par ingestion a été évaluée par l'US-EPA sur base de la LOAEL 0.8 mg/kg_{pc}/j, issue de l'étude de Schroeder et al. (1970) portant sur des tests in-vitro réalisés sur des rats mâles et

¹⁴ R.L. Rudnick, S. Gao (2003) Composition of the Continental Crust, Editor(s): Heinrich D. Holland, Karl K. Turekian, Treatise on Geochemistry, Pergamon, Pages 1-64

¹⁵ REIMANN, C. & CARITAT, P. de. (1998) Chemical Elements in the Environment. Factsheets for the Geochemist and Environmental Scientist. Springer-Verlag 398 pp.

¹⁶ American Conference of Governmental Industrial Hygienists TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH 2015, p. 61

femelles et mettant en évidence des dysfonctionnements liés à la régulation du glucose et du cholestérol. LA Rfd (sub)chronique déterminée prenant en compte un facteur de sécurité de 10000, vaut 8^{E-5} mg/kg_{pc}/j. Il est important de remarquer que l'étude à la base de la VTR porte sur des sels solubles de Zr, de bioaccessibilité « maximale ».

Relativisation de la toxicité du Zr

La toxicité du Zr soluble investiguée dans Schroeder et al. (1970) n'est pas compatible avec le caractère particulièrement insoluble du zirconium présent naturellement dans les sols. La prise en compte d'un facteur de bioaccessibilité pourrait parfaitement se justifier si cette VTR doit être utilisée. L'application du facteur de sécurité de 10000 contribue à rendre cette VTR particulièrement basse et donc amène à considérer le Zr du sol comme particulièrement toxique. Or, il ne l'est très probablement pas à des teneurs de l'ordre de celles mesurées dans l'étude, qui malgré la sous-estimation des teneurs liées au protocole de minéralisation inadapté dans la procédure du CWEA, sont très probablement de l'ordre des teneurs naturelles. Le Zr est fortement associé aux réseaux cristallins de minéraux « durs » que l'on pourrait s'attendre d'observer vu les faibles teneurs mesurées dans les sols par les experts.

Relativisation de la VLH proposée

Sur base des VTR et des paramètres physicochimiques sélectionnés, la VLH de 224,8 mg/kg proposée pour l'usage V, est suffisamment protectrice. Sauf pollution par une forme de Zr soluble, cette valeur ne devrait jamais être dépassée dans la plupart des sols wallons tant que le protocole du CWEA est utilisé.

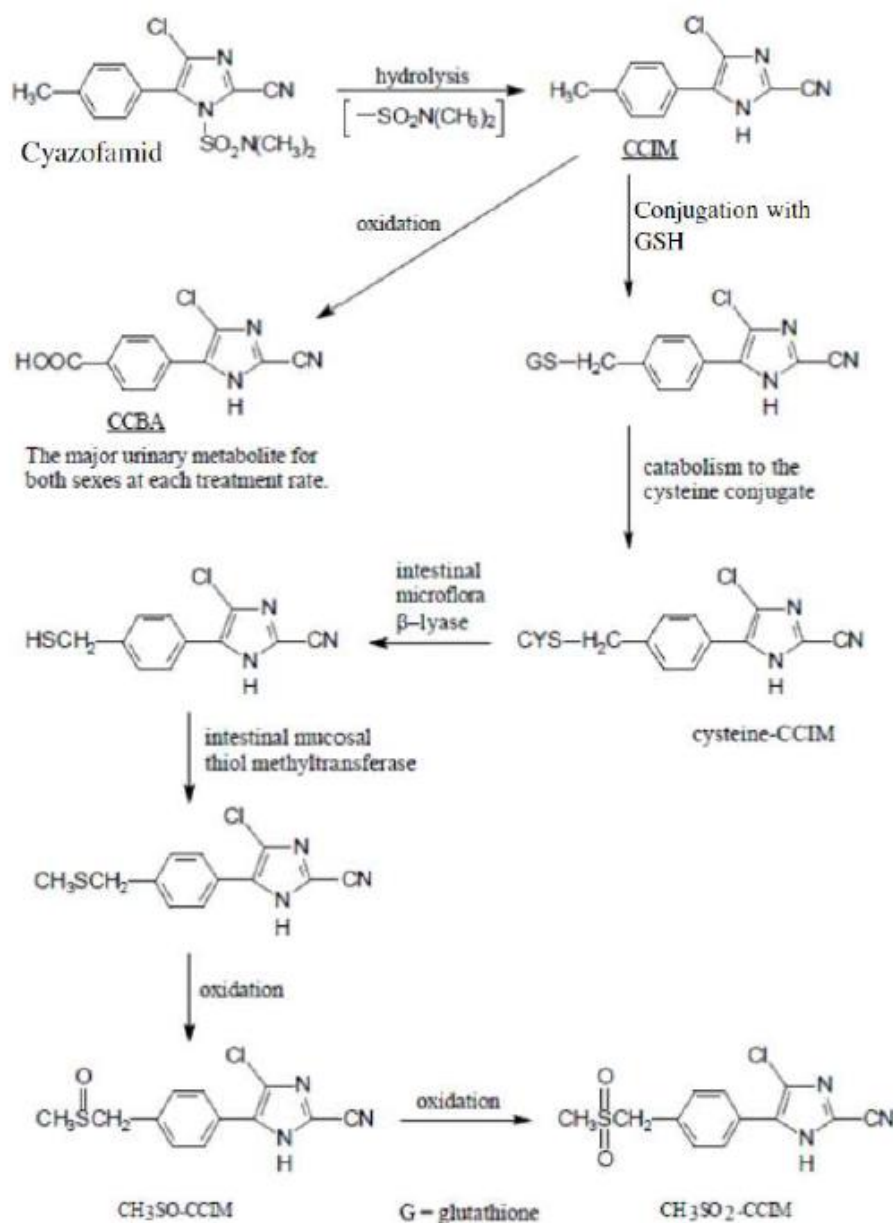
Toutefois, si un protocole de minéralisation adapté au Zr devait être proposé, la VLH calculée, étant du même ordre de grandeur que les teneurs attendues pour le fond pédogéochimique (100-200 mg/kg) pourrait mener à une situation non gérable. En extrapolant à l'usage sensible « RESveg » (usage III du DS), la VLH calculée au moyen de la même paramétrisation vaudrait 5.32 mg/kg, soit 20 à 40 fois plus petite que la teneur moyenne représentative du fond pédogéochimique naturel wallon estimé plus haut et inférieure aux teneurs qui pourraient être mesurées par dissolution incomplète du Zr au moyen de la procédure du CWEA. Utiliser cette VTR pourrait faire émerger une situation absurde d'un point de vue gestion pour les usages plus sensibles.

A contrario, si des teneurs de l'ordre de la VLH proposée devaient être mesurées ailleurs au moyen du protocole du CWEA, elles témoigneraient vraisemblablement d'une pollution par une forme mobile/soluble de Zr.

Le cyazofamide est un fongicide de la famille des cyanoimidazoles.

Biotransformation

Chez les mammifères, le cyazofamide subit une hydrolyse libérant la N,Ndimethylsulfonamide en position 1. Le composé résultant est le CCIM. Ce dernier subit une oxydation en acide carboxylique du groupe méthyl du substituant tolyl (en 5 de l'imidazole) pour donner le CCBA qui est le métabolite urinaire principal du cyazofamide. Une voie minoritaire passe par la conjugaison au glutathion (voir ci-après).



GSH: glutathione

Source: Huhtanen & Savides (1998c)

Cyazofamide et CCIM partageraient des propriétés toxicologiques et doivent être considérés simultanément selon l'OMS/JMPR (vide infra).

En milieu naturel, après hydrolyse et perte du résidu acide N,N-diméthylsulfonamique, on observe une oxydation de la fonction carbonitrile (cyano) en carboxamide puis en acide carboxylique.

Effets cancérigènes

Les études de cancérogenèse et de mutagenèse ne mettent pas en évidence des caractéristiques cancérigènes ou génotoxiques du cyazofamide.

Effets non cancérigènes

L'EFSA renseigne une DJA de 0,17 mg/kg j qui peut être considérée comme une VTR orale à seuil systémique. Cette VTR est basée (selon la documentation de l'OMS/JMPR) sur l'étude de Nakashima et al. (1999) ¹⁷. L'effet critique est une modification du poids des reins et du foie.

L'OMS/JMPR qui propose une DJA de 0,2 mg/kg j (limite supérieure acceptable), précise que la DJA s'applique également au CCIM (somme Cyazofamide et CCIM). Il n'existe pas de VTR pour la voie respiratoire. Seul un document de l'EPA - Human Health Benchmarks for Pesticides propose un NOAEL par inhalation (exposition court-terme / moyen-terme) de 100 mg/kg j ¹⁸. L'EPA propose des facteurs d'incertitude de 10 pour la variation intra-espèces et 10 pour la variation inter-espèces. En outre, l'EPA adopte une approche Level of concern for margin of exposure de 100.

SPAQuE suggère de considérer le NOAEL de l'EPA avec un facteur d'incertitude de 1000 (un facteur additionnel de 10 pour l'utilisation de données issues d'une expérimentation court-terme/moyen-terme est ajouté). La dérivation voie à voie donne une VTR respiratoire à seuil systémique de : $100 \text{ (mg/kg j)} \times 1/1000 \times 70 \text{ (kg)} / 20 \text{ (m}^3\text{/j)} = 0,35 \text{ mg/m}^3$

L'AwAC propose un CQ de 6 µg/m³ (0,006 mg/m³) établi sur base d'un Point of Departure de 0,17 mg/kg j, extrait de la base de données de l'université du Hertfordshire. L'AwAC base son analyse sur des paramètres standards (masse de 70 kg et un débit d'inhalation de 20 m³/j) et sur un facteur de contribution relative des sources par inhalation de 1%. L'AwAC se réfère à la procédure décrite par Calabrese et Kenyon ¹⁹.

$\text{CQ} = 0,01 \times 170 \text{ µg/(kg.j)} \times 70 \text{ kg} / (20 \text{ m}^3\text{/j}) = 6 \text{ µg/m}^3$

$\text{CI} = 5 \times \text{CQ} = 30 \text{ µg/m}^3$

L'analyse de risque avec le logiciel S-RISK a été menée avec la VTR respiratoire à seuil décrite ci-dessus (0,35 mg/m³). La concentration limite environnementale (air intérieur et air extérieur) a été fixée à 6 µg/m³ ²⁰. Le document EPA-HHBP indique en outre que le facteur d'absorption dermique est de 37%. Cette valeur a été retenue comme ABS dermal dans S-RISK.

¹⁷ IKF-916 rapports non publiés IET 95-0077, 78 et 79. The Institute of Environmental Toxicology. Soumis à l'OMS

¹⁸ le NOAEL est bien exprimé dans cette unité

¹⁹ E.J. Calabrese, E.M. Kenyon. Air Toxics and Risk Assessment. LEWIS PUBLISHERS, INC. 1991.

²⁰ S-RISK, onglet « Concentration limits » - cadre « Environmental concentration limits » - variable « outdoor air » et « indoor air ».

Les phtalates

323 – dioctyl phthalate

334 – diisopropyl phthalate

335 – dipropyl phthalate

336 – dipentyl phthalate

337 – diheptyl phthalate

Mise à jour – SPAQuE + ISSeP 2019

Les phtalates sont des perturbateurs endocriniens interdits dans les jouets depuis 2005. Ils interviennent notamment dans la fabrication des plastiques pour leur conférer de la flexibilité/souplesse.

Les phtalates sont connus pour être des disrupteurs endocriniens. Leur implication dans l'étiologie de certaines maladies métaboliques (surpoids, résistance à l'insuline, ...) est suspectée. Plusieurs phtalates provoquent des effets sur les animaux (rats) mâles de laboratoire rassemblés sous le nom de syndrome des phtalates. Ce syndrome est caractérisé par une atteinte des testicules (organe, stéroïdogénèse et production du sperme). Les phtalates sont connus pour agir sur les cellules de Leydig et perturber la stéroïdogénèse par un mécanisme qui reste inconnu (stress oxydant ou liaison aux récepteurs PPAR γ sont suspectés) (Gupta, 2017).

En outre, la toxicité des phtalates (laquelle est parfois médiée par des mono-esters résultants de l'hydrolyse en milieu stomacal avant l'absorption) est régulièrement étudiée sur la fonction hépatique et sur les fonctions reproductrices (chez les femelles) en ce compris la tératogénèse.

Analyse approfondie pour la sélection des VTR : Phtalates à chaînes linéaires et ramifiées à nombre impair de carbones : di-iso-propyl phtalate [605-45-8] ; di-npropyl phtalate [131-16-8] ; di-pentyl phtalate [131-18-0] ; di-heptyl phtalate [3648-21-3].

Aucune VTR n'a été identifiée en application du protocole « analyse par défaut ». Ces molécules sont des esters de l'acide ortho-phtalique. Les conclusions ne peuvent être étendues aux esters des acides iso- et tere-phtaliques.

Outre les numéros CAS repris au tableau 1, des numéros alternatifs existent notamment pour les composés dénommés 1,2-Benzenedicarboxylic acid, 1,2-diheptyl ester, branched and linear [68515-44-6] et 1,2-benzenedicarboxylic acid dipentylester, branched and linear [84777-06-0]

Les quatre composés sont étiquetés GHS 08 (risque graves pour la santé humaine) selon le règlement CLP. Cet étiquetage provient d'une classification avec une mention de danger H35x et/ou H36x par l'ECHA (Tableau 1). Les quatre composés sont inscrits à l'annexe III du règlement REACH. Les caractéristiques de cancérogénicité et/ou de reprotoxicité ont donc été établies sur base d'une analyse de relation structure-activité.

L'ECHA attribue les classifications suivantes (reprises de manière non-exhaustive) sur base des informations délivrées par les entreprises :

Tableau 1 : Dénominations et caractéristiques de danger

Nom	CAS	Abréviation	Mention de danger
di-iso-propyl phtalate	[605-45-8]	DiPP	H351
di-n-propyl phtalate	[131-16-8]	DnPP	H351 et H361
di-n-pentyl phtalate	[131-18-0]	DnPeP	H360FD
di-n-heptyl phtalate	[3648-21-3]	DnHpP	H361

Il n'existe que peu ou pas de données expérimentales spécifiques des quatre composés. Certaines études reposent sur des isomères de position des chaînes latérales principalement ramifiées en position terminale (iso- à la place de n-).

di-n-pentyl phtalate

Le DnPeP est frappé de plusieurs interdictions au niveau européen à la fois pour un usage dans les cosmétiques (Règlement EC 1223/2009) et dans les jouets (Directive 2009/48/EC). Le règlement 1272/2008 impose une concentration limite générique inférieure à 0,3% s'agissant d'un composé étiqueté Reprotoxique A1.

Le DnPeP est un inducteur des peroxisomes (peroxisome proliferator). Ce mécanisme d'action des phtalates sur le foie médié par les récepteurs PPAR γ peut chez les rongeurs conduire au développement de tumeurs hépatiques. Toutefois, ce mécanisme est controversé chez l'homme car le foie humain présente une densité 10 à 100 fois moindre en récepteurs que le foie murin (BAUA 2003 citant Palmer 1998).

La reprotoxicité du DnPeP (parfois en mélange avec son isomère isopentyl) a été étudiée du point de vue du développement et de la réduction de la fertilité. Le DnPeP a la capacité d'induire une atrophie testiculaire chez le rat mâle après 4 jours d'exposition orale à 2200 mg/kg j (Foster et al., 1980 ; 1982). Heindel et al. (1989) ont exposé des souris Swiss CD-1 à des doses estimées de 0,76 ; 2,16 et 4,8 g/kg j durant 7 jours avant croisement. Le DnPeP présente une toxicité avérée (inhibition/réduction de la fertilité) en comparaison avec d'autres phtalates comme le dioctylphtalate. Une augmentation du poids du foie (de l'ordre de 150% par rapport aux contrôles) est observée aux plus hautes doses tant chez les mâles que les femelles. Les mâles présentent également une réduction du poids des reins, des vésicules séminales et de l'épididyme. Globalement le poids des testicules est réduit de 78%.

Hellwig et al. (1997) ont exposé des rats femelles par gavage aux doses de 0, 40, 200 et 1000 mg/kg j du jour 6 au jour 15 de gestation. Ils n'ont pas observé d'effets aux doses de 40 et 200 mg/kg j.

Sélection d'une VTR orale

La construction d'une VTR reprotoxique orale dépasse le cadre de cette analyse. Le NOAEL de 40 mg/kg j indique néanmoins qu'une VTR reprotoxique ne peut s'établir que sous le seuil du mg/kg j (un facteur d'incertitude inférieur à 40 pour une exposition subaiguë chez le rat est excessivement peu probable).

En cohérence avec les avis précédents, SPAQuE propose une VTR orale à seuil systémique pour le DnPeP de 0,002 mg/kg j à l'instar de celle sélectionnée pour les di-iso- et di-n-butyl phtalates.

Cette proposition repose sur deux arguments :

1. Les VTR orales à seuil sélectionnées précédemment par SPAQuE pour des phtalates s'établissent entre 0,002 (di-iso- et di-n-butyl phtalates) et 0,2 mg/kg j.
2. Le DnPeP est parmi les phtalates avec chaîne C3-C7 ou C8, le plus puissant pour provoquer le syndrome des phtalates (HBM4EU, Phthalates scooping document).

Sélection d'une VTR respiratoire

Sur base des ITSL²¹ développés par le Department of Environmental Quality de l'état du Michigan (DEQ) (vide infra), SPAQuE propose une VTR respiratoire systémique chronique de 0,0001 mg/m³.
di-n-heptyl phtalate

Le DnHpP a été administré par voie intragastrique à des rats (5 rats / sexe / groupe) aux doses de 0, 200, 1000 et 5000 mg/kg j pendant 28 jours (Matsushima et al., 1992 rédigé en japonais et cité par HSDB). Des marqueurs de la fonction rénale (Blood urea nitrogen azote uréique sanguin), de la fonction hépatique (transaminases, et phosphatases alcalines), des analyses anatomopathologiques du foie et des testicules (mâles) n'ont révélé d'impacts qu'aux doses de 1000 et 5000 mg/kg.

Saillenfait et al. (2011a), ont exposé des rats au DnHpP aux doses de 0 ; 0,25 ; 0,50 et 1 g/kg j (rats femelles gestantes du jour 6 au jour 20). Saillenfait estime que le NOAEL pour la reprotoxicité (DART) s'établit à 0,25 g/kg j.

Sélection d'une VTR orale

En cohérence avec les avis précédents et la toxicité du DnHpP, SPAQuE propose une VTR orale à seuil systémique pour le DnHpP de 0,002 mg/kg j (comme pour le di-n-pentyl phtalate).

Sélection de VTR respiratoire

Le Department of Environmental Quality de l'état du Michigan (DEQ) propose un ITSL pour branched and linear diheptyl phthalate ester [68515-44-6] de 0,1 µg/m³ (0,0001 mg/m³) sur base annuelle. Cette valeur peut en première approche être retenue comme VTR respiratoire à seuil.

di-n-propyl phtalate et di-iso-propyl phtalate

Ces deux molécules n'apparaissent pas dans HSDB, le DnPP est référencé dans DART. Le NTP a étudié le DnPP (NTP, 1985) sur base du protocole Fertility assessment by continuous breeding. Des

²¹ ITSL, Initial Threshold Screening Level (https://www.michigan.gov/documents/deq/deq-aqd-toxics-ITSLCAS_244172_7.pdf). L'AwAC utilise parfois des ITSL comme CQ.

souris swiss CD-1 ont été exposées à des concentrations estimées de 1,9 ; 4,06 et 8,63 g/kg j. La fenêtre d'exposition n'a pas pu être clairement identifiée dans les documents. Les souris F0 femelles montraient une augmentation du poids du foie et une diminution du poids des reins ; les mâles montraient une diminution du poids de certains organes du système uro-génital.

Saillenfait et al. (2011b), ont exposé des rats au DnPP aux doses de 0 ; 0,5 ; 1 ; et 1,5 g/kg par jour par gavage entre les jours 6 et 20 de gestation. Aucun effet de tératogénicité n'a été noté à la plus haute dose. La distance ano-génitale chez le mâle, l'induction d'enzymes peroxisomales et les poids de naissance des mâles et des femelles apparaissent modifiés par les traitements. Un NOAEL (toxicité du développement) a été déterminé à 0,5 g/kg j.

Aucune information n'est disponible pour le DiPP.

Bien que les deux composés soient classés H351, SPAQuE n'a pu identifier d'étude de cancérogenèse. Il n'est donc pas possible, sur base des données en notre possession, d'extrapoler des ERU pour ces deux composés. Comme la reprotoxicité des deux composés est établie, SPAQUE suggère d'adopter des VTR prudentes, équivalentes aux VTR les plus basses sélectionnées à ce jour pour un phtalate à savoir :

VTR orale à seuil systémique à 0,002 mg/kg j

VTR respiratoire à seuil systémique 0,0001 mg/m³

Di-n-octylphtalate

La procédure « choix par analyse approfondie » a été menée pour identifier des valeurs toxicologiques de référence pour une exposition par inhalation.

Les données disponibles n'indiquent pas que le di-n-octylphtalate soit cancérigène. De manière générale pour la famille chimique des phtalates, seules des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP françaises, MAK allemandes, TLV-TWA américaines, ...) sont disponibles pour l'exposition par inhalation. Ces données sont fort semblables d'un phtalate à l'autre et ne semblent pas dirigées par des paramètres tel que la longueur de chaîne, la ramification des chaînes latérales, la présence de cycles aromatiques... Les données consultées conduisent à penser que les VLEP ont été établies sur base de dérivation voie à voie. A l'exception du di-n-butyl phtalate dont la VLEP (MAK) est égale à 0,58 mg/m³, les autres VLEP sont supérieures ou égales à 3 mg/m³. Il n'existe pas de VLEP pour le di-n-octyl-phtalate émise par l'une des principales agences intervenant dans la prévention de l'exposition des travailleurs.

SPAQuE suggère donc d'établir une VTR inhalation sur base d'une VLEP de 3 mg/m³.

La transformation inclut la correction temporelle (1 / 4,2) et un facteur d'incertitude de 10 (Pirard et al., 2016)²².

$$VTR_{inh} = 3 \times \frac{8}{24} \times \frac{5}{7} \times \frac{1}{10} = 0.07 \frac{mg}{m^3}$$

²² Pirard C, Brouhon JM, Fourmeaux A & Charlier C. A Simple, Tiered Methodology for the Determination of Ambient Air Quality. Guidelines. *Clean : Soil, Air, Water*, 2016 :44, 464-473. 6

La VTR inhalation du di-n-octylphthalate s'établit dès lors selon SPAQuE à 0,07 mg/m³.

Cette valeur est cohérente avec une dérivation voie à voie de la VTR sélectionnée pour la voie orale : 0,01 mg/kg.j (pRfD PPRTV 2012).

$$VTR_{inh} = 0,01 \frac{mg}{(kg.j)} \times \frac{70 kg}{20 m^3/j} = 0.035 mg/m^3$$

Comportement physico-chimique

Sous forme libre, sa tension de vapeur faible n'est pas favorable à une volatilisation à partir d'un sol plus sec et, compte tenu de sa solubilité et de sa constante d'Henry très faibles, sa volatilisation à partir de l'eau du sol, d'un sol humide ou d'une surface d'eau libre n'est pas une voie de transfert significative dans l'environnement. Son adsorption sur les particules de sol ou les matières en suspension est assez efficace (Koc élevé), ce qui le rend aussi relativement immobile dans les sols. Plusieurs mécanismes contribuent à sa dégradation dans l'environnement, que ce soit par photolyse ou biodégradation aérobie, mais semble persister en l'absence d'oxygène. Son Kow élevé suggère que le composé est plutôt hydrophobe/lipophile.

Le DnOP est bioconcentré par les organismes aquatiques, mais semble peu enclin à être bioamplifié dans la chaîne alimentaire²³.

Comme de nombreux phtalates, Le DnOP est un composé ubiquiste assez fréquemment retrouvé dans les décharges/CET. Il est aussi fréquemment rencontré dans des échantillons de poussières domestiques (jusqu'à 0.014 mg/kg dans 82% de 33 habitations aux USA²⁴). Il a également été mesuré dans des sols agricoles²⁵ (jusqu'à 0.08 mg/kg) et dans des sols urbains²⁶ (jusqu'à 0.172 mg/kg). La présence de serres en plastique dans les potagers peut contribuer de manière importante à la contamination des sols en DnOP (jusqu'à 2.64 mg/kg) et à la contamination des légumes (jusqu'à 1.31 mg/kg).

Les teneurs maximales mesurées dans les légumes sont de l'ordre de 0.12-1.31 mg/kg (poids sec) (TOXNET ; Wang et al. 2015²⁷), ce qui correspond à l'ordre de grandeur de celles établies par S-RISK pour le calcul de la VLH (après correction pour le poids frais). Une étude²⁸ basée sur un échantillonnage de 200 sols urbains indique que les teneurs en DnOP semblent également affectées par l'intensité du trafic/réseau routier, avec de teneurs maximales de 0.2 mg/kg (autoroutes urbaines), contre 0.06 mg/kg en zone résidentielle. Les teneurs les plus importantes

²³Transmittal of hazard assessment of di-n-octyl phthalate. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. Memorandum from Lorraine Randecker, Chemical Review and Evaluation Branch, Health and Environmental Review Division, Office of Pollution Prevention and Toxics to Ken Mitchell, Toxics Release Inventory Management Staff, Economics and Technology Division, Office of Pollution Prevention and Toxics. July 15, 1992.

²⁴Guo Y, Kannan K (2011). Environ Sci Technol; 45(8): 3788-94.

²⁵Webber MD, Wang C; Can J Soil Sci 75: 513-24 (1995).

²⁶Li XH et al; Bull Environ Contam Toxicol 77: 252-9 (2006).

²⁷Wang et al. 2015 Occurrence and risk assessment of phthalate esters (PAEs) in vegetables and soils of suburban plastic film greenhouses. Science of the Total Environment 523, 129-137.

²⁸Wang et al (2018) Pollution characteristics and health risk assessment of phthalate esters in urban soil in the typical semi-arid city of Xi'an, Northwest China, Chemosphere 191 467-476.

rapportées s'élèvent à 80 mg/kg, mesurées dans les sols proximaux d'un CET²⁹. Les teneurs élevées, jusqu'à 25 mg/kg³⁰ et 12 mg/kg³¹ ont été mesurées dans des sédiments immédiatement en aval d'usines utilisant ou produisant ce composé (USA).

Références pour les phtalates

- BAUA 2003 (Institut fédéral allemand pour la sécurité et la santé en milieu professionnel). Dipentylphtalat.
- DART, Developmental and Reproductive Toxicology Database. US National Library of Medicine Washington USA.
- Foster et al., 1980. Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 54(3):392-8.
- Foster et al., 1982. Changes in ultrastructure and cytochemical localization of zinc in rat testis following the administration of di-n-pentyl phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 63(1):120-32.
- Foster et al., 1983. Effect of DI-n-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. *Toxicol Lett.* 15(2-3):265-71. PMID: 6829050.
- Gupta, 2017. Reproductive and Developmental Toxicology 2nd Edition Academic Press.
- HBM4EU (Human Biomonitoring for European Union). Prioritised substance group: Phthalates & Hexamoll® DINCH® <https://www.hbm4eu.eu/wpcontent/uploads/2017/04/Scoping-document-on-phthalates.pdf> (accédé le 2 avril 2019).
- Heindel et al., 1989. Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol.* 12(3):508-18.
- Hellwig et al., 1997 Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol.* 35(5):501-12.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank. US National Library of Medicine Washington USA.
- NTP, 1985. Di-N-Propylphthalate: Reproduction and Fertility Assessment in CD-1 Mice When Administered in Feed. Rapport RACB84049 (NTIS#PB85247856/AS).
- Saillenfait et al., 2011a. Prenatal developmental toxicity studies on di-n-heptyl and di-noctyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol.* 32(3):268-76.
- Saillenfait et al., 2011b. Developmental toxic potential of di-n-propyl phthalate administered orally to rats. *J Appl Toxicol.* 31(1):36-44.

²⁹ATSDR. 1988. Health assessment for Dixie Caverns Landfill, Salem, Virginia. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA. PB90-144478.

³⁰ Jungclaus GA, Lopez-Avila V, Hites RA. 1978. Organic compounds in an industrial wastewater: A case study of their environmental impact. *Environ Sci Technol* 12:88-96.

³¹ Peterson JC, Freeman DH. 1984. Variations of phthalate ester concentrations in sediments from the Chester River, Maryland. *Inter J Environ Anal Chem* 18:237-252.

Mise à jour – SPAQuE 2019

Le propiconazole est un fongicide de la famille des triazoles. Il n'est (actuellement) plus autorisé en Europe (Règlement européen 2018/1865). De nombreux autres triazoles restent toutefois d'usage autorisé. Il s'agit par exemple du tebuconazole, bromuconazole, cyproconazole, difenoconazole, epoxiconazole, fenbuconazole ou prothioconazole.

Les triazoles sont également utilisés comme médicament antifongique. Les triazoles de première génération sont l'itraconazole et le fluconazole, ceux de seconde génération sont par exemple le voriconazole et le posaconazole. Ces quatre molécules sont en usage en Belgique.

Les triazoles agissent sur les champignons en inhibant l'activité du CYP51 (14- α déméthylase). Le CYP51 est impliqué dans la synthèse des stérols (notamment l'ergostérol). L'ergostérol est chez le champignon un constituant membranaire (à l'instar du cholestérol dans une membrane de mammifère), l'action du propiconazole en tant que fongicide n'est donc pas celle d'un disrupteur endocrinien mais bien d'un inhibiteur de synthèse de la paroi.

Dégradation dans les sols, métabolisme par les organismes vivants

Selon la base de données SAGE : « Le propiconazole est modérément persistant dans les sols en condition aérobie (demi-vie de 44,5 à 78,3 jours). Il est de modérément persistant à persistant dans l'eau en condition aérobie (demi-vie de 65 à 423 jours) et persistant en condition anaérobie (demi-vie de 6530 jours). [...] Les principaux produits de dégradation du propiconazole sont le 1,2,4-triazole ainsi que des composés hydroxylés du groupe dioxolane. En condition aérobie, le 1,2,4-triazole est modérément persistant (demi-vie de 84,6 jours) ».

La littérature (EFSA, US-EPA HHBP et OMS-JMPR) décrit de nombreux produits issus du métabolisme animal et/ou végétal ainsi que de la dégradation physicochimique du propiconazole. Le tableau 1 reprend outre les quatre isomères du propiconazole (tableau 1 : #2 à #5), seize molécules décrites comme métabolites ou produits de dégradation (tableau 1 : #6 à #19 (dont 2 paires d'isomères)). Ces molécules sont renseignées par leur nom expérimental (Company experimental name) car elles ne disposent pas toutes d'un numéro CAS.

La littérature décrit également la biotransformation en laboratoire du propiconazole par différentes souches de micro-organismes. L'analyse de l'impact de ces produits de biotransformation, différents de ceux présentés au tableau 1 dépasse le cadre de cette recherche bibliographique.

Le propiconazole possède deux carbones asymétriques, il existe donc 2 paires d'énantiomères. Les produits commerciaux sont des mélanges racémiques. Cette multiplicité est conservée parmi certains métabolites ou produits de dégradation.

Toxicité et sélection des VTR.

L'analyse toxicologique devrait tenir compte outre des quatre isomères de la substance active, des métabolites humains et végétaux, de leurs produits de conjugaison, des produits de dégradation

voire des impuretés de synthèse. En outre, il y a lieu de distinguer les molécules spécifiques au propiconazole (tableau 1 : #6 à #14) de celles communes aux triazoles (tableau 1 : #15 à #19).

Voie orale – métabolites et/ou produits de dégradation spécifiques

L'analyse par défaut permet de sélectionner pour la voie orale une VTR systémique à seuil de 0,04 mg/kg.j (EFSA, 2017) et une VTR locale à seuil de 0,013 mg/kg.j (US-EPA, 1985). Pour la toxicité systémique, l'effet critique retenu par l'EFSA est l'augmentation du poids des glandes surrénales. L'US-EPA ayant retenu une irritation de la muqueuse gastrique comme effet critique, la VTR calculée est considérée comme ayant une action locale. Il est important de noter que la documentation liée à l'établissement de la VTR locale est notée archived par l'US-EPA sans que la VTR n'ait été retirée. Il s'agit probablement d'une conséquence du transfert de l'analyse de l'impact sur la santé humaine de l'US-EPA IRIS à l'US-EPA Human Health Benchmark Pesticides (US-EPA HHBP).

Le propiconazole est par ailleurs suspecté d'être un disrupteur endocrinien. Vinggard et al. (2000) ont démontré la capacité de différents fongicides à inhiber le CYP19 (aromatase). L'aromatase est impliquée dans la biosynthèse des oestrogènes. Les différents inhibiteurs (prochloraz, imazalil, fenarimol, triadimenol, triadimefon) partagent avec le propiconazole la présence d'un hétérocycle (di- ou triazoté) aromatique [pyrimidine, imidazole ou triazole] et d'un p-chlorophenyl.

Cette description s'applique dès lors au propiconazole (tous les isomères, tableau 1 : #2 à #5), mais également aux dérivés hydroxylés de la chaîne propyl substituant le dioxolane (tableau 1 : #6 à #8), aux dérivés carboxylés (-COOH et -CH₂-COOH) en position du 4 du dioxolane (tableau 1 : #9 (isomères #10 et #11) et #12) et aux résidus de l'ouverture du dioxolane comme le 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-ethanol (tableau 1 : #13 et #14).

Bien que l'effet critique pris en considération par l'EFSA pour établir une ADI de 0,04 mg/kg.j (EFSA, 2017) ne relève pas de la perturbation endocrinienne ou de la reprotoxicité, SPAQuE considère comme opportun de considérer que ces effets peuvent se produire avec chacun des isomères et métabolites spécifiques et que la VTR orale sélectionnée par l'EFSA protège de ces effets.

SPAQuE recommande d'utiliser l'ADI de l'EFSA (0,04 mg/kg.j) comme VTR orale à seuil systémique. SPAQuE considère également que la somme des métabolites spécifiques (tableau 1 : #2 à #14) ne devrait pas dépasser la valeur de $1,17 \cdot 10^{-7}$ mol/kg.j mais est consciente de l'impossibilité matérielle de mettre en œuvre cette recommandation.

L'EFSA (2017) prédit par ailleurs que les molécules SYN547889 (tableau 1 : #11), NOA436613 (tableau 1 : #10) et CGA91305 (tableau 1 : #14) seront présentes dans les eaux souterraines à des concentrations supérieures à 0,1 µg/L. En outre, l'EFSA n'exclut pas que ces substances partagent des propriétés toxiques du propiconazole.

Au vu de la remarque de l'EFSA (2017) concernant la contamination des masses d'eau souterraines, il convient d'apporter une attention particulière à ces substances lors du calcul de la VLnappe.

Voie orale – métabolites et/ou produits de dégradation non spécifiques

Quatre produits de dégradation communs aux triazoles (tableau 1 : #16 à #19) ont fait l'objet d'une analyse récente par l'EFSA (2018). Les ADI sélectionnés par l'EFSA sont :

1,2,4-triazole : 0,023 mg/kg j³²

Triazole alanine : 0,3 mg/kg j

Triazole acetic acid : 1 mg/kg j

Triazole lactic acid : 0,3 mg/kg j

Bien que l'US-EPA HHBP (2013) propose une cRfD plus faible (0,005 mg/kg j) pour le 1,2,4-triazole, SPAQuE sélectionne, par souci de cohérence sur la méthodologie d'évaluation, comme VTR orale systémique à seuil la valeur de l'EFSA (2018) à savoir 0,023 mg/kg j.

Concernant l'acide 2,4-dichlorobenzoïque il devrait faire l'objet d'une analyse spécifique qui dépasse le contexte de cette recherche.

Voie respiratoire

Il n'existe aucune donnée toxicologique rapportant une exposition par inhalation. Le propiconazole est un composé très peu ou pas volatil (pression de vapeur : 5,6 10⁻⁵ Pa).

Toutefois, l'ISSeP rapporte dans le compte-rendu de l'étude EXPOPESTEN (ISSeP, 2018) avoir mesuré une concentration moyenne en propiconazole de 0,13 ± 0,33 ng/m³ en Wallonie (limite de quantification : 0,04 ng/m³ ; fréquence de détection: 38,9 %; fréquence de quantification 12,8 %; range 0,04 – 1,8 ng/m³). SYNGENTA, un des producteurs du propiconazole propose une TLV-TWA à 8 mg/m³.

Une dérivation voie à voie mènerait à une VTR systémique à seuil de :

$$0,04 \text{ (mg/kg j)} \times 70 \text{ (kg)} / 20 \text{ (m}^3\text{/j)} = 0,14 \text{ (mg/m}^3\text{)}$$

SPAQuE retient comme VTR systémique à seuil par voie respiratoire la valeur de 0,14 mg/m³ (SPAQuE dérivation voie à voie).

Le 1,2,4-triazole est un composé volatil (pression de vapeur : ~ 80 Pa) ; Il est donc pertinent de sélectionner une VTR respiratoire. Toutefois sans information complémentaire sur sa toxicité par voie orale, SPAQuE ne peut que calculer, à l'instar du propiconazole, une VTR respiratoire par dérivation. A titre de sécurité, SPAQuE ajoute un facteur 10 supplémentaire au vu de l'absence de données.

$$0,023 \text{ (mg/kg j)} \times 70 \text{ (kg)} / 20 \text{ (m}^3\text{/j)} = 0,081 \text{ (mg/m}^3\text{)}$$

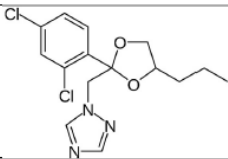
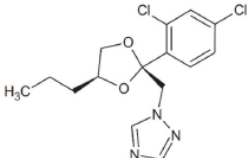
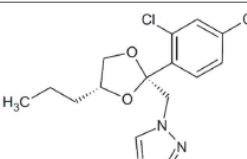
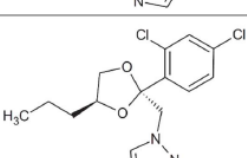
$$0,081 \text{ (mg/m}^3\text{)} / 10 = 0,008 \text{ (mg/m}^3\text{)}$$

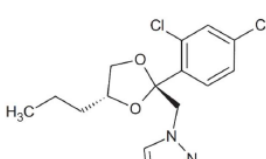
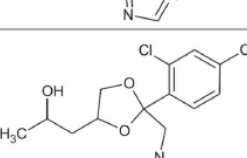
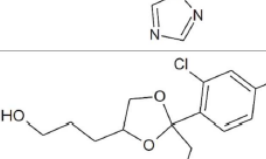
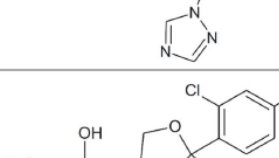
SPAQuE retient comme VTR systémique à seuil pour le 1,2,4-triazole par voie respiratoire, la valeur de 0,008 mg/m³ (SPAQuE dérivation voie à voie).

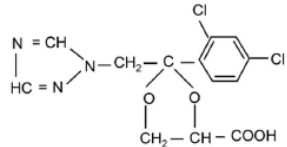
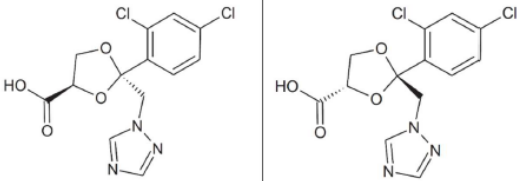
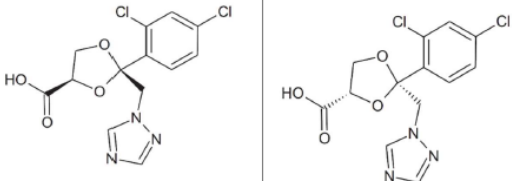
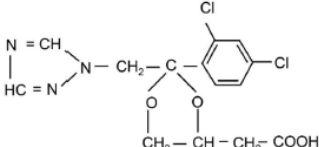
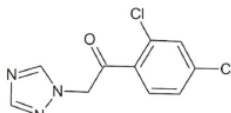
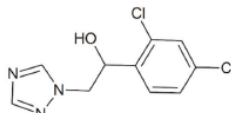
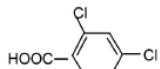

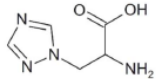
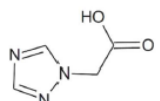
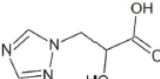
³² En date du 3 mai 2019, la base de données de l'EFSA sur les dangers chimiques (OPENFOODTOX) n'est pas à jour. Les données du rapport EFSA 2018 n'y sont pas transcrites.

SPAQuE n'accorde pas une grande confiance aux VTR respiratoires ainsi calculées.

Tableau 1 : Propiconazole et produits de dégradation.

#	Nom	Nom expérimental	CAS	Formule
#1	propiconazole	CGA-64250	60207-90-1	
#2	2R, 4S-propiconazole	CGA-148750	-	
#3	2S, 4R-propiconazole	CGA-148751	-	
#4	2S, 4S-propiconazole	CGA-148752	-	

#5	2R, 4R-propiconazole	CGA-148753	-	
#6	propyl-β-hydroxy-propiconazole	CGA-118244	104390-57-0	
#7	propyl-γ-hydroxy-propiconazole	CGA-118245	104390-58-1	
#8	propyl-α-hydroxy-propiconazole	CGA-136735	119725-85-8	

#9	dioxalane 4-carboxy acid derivative of propiconazole	CGA-217495	119725-91-6	
#10	CGA217495 isomers	NOA436613	-	
#11	CGA217495 isomers	SYN-547889	-	
#12	dioxalane 4-methylcarboxy acid derivative of propiconazole	CGA-217496	-	
#13	keto-de-dioxolanated propiconazole	CGA-91304	-	
#14	1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethanol hydroxy-de-dioxolanated propiconazole	CGA-91305	58905-18-3	
#15	2,4-dichlorobenzoic acid	CGA-177291	50-84-0	
#16	1,2,4-triazole (1,2,4-T)	CGA-71019	288-88-0	
#17	triazole alanine (TA)	CGA-131013	114419-45-3	
#18	triazole acetic acid (TAA)	CGA-142856	28711-29-7	
#19	triazole lactic acid (TLA)	CGA-205369	1450828-63-3	

Références pour le propiconazole

EFSA (European Food Safety Authority) 2017. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance propiconazole. EFSA Journal 2017;15(7):4887. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4887>

EFSA (European Food Safety Authority) 2018. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for the triazole derivative metabolites in light of confirmatory data. EFSA Journal 2018;16(7):5376. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5376>

ISSeP, 2018. EXPOPESTEN : Volet 1 : Campagne de mesures des concentrations dans l'air ambiant en Wallonie de mai 2015 à mai 2016.

OMS-JMPR, 2004. Propiconazole.

SAGE - <https://www.sagepesticides.qc.ca/> - consulté en mai 2019.

US-EPA HHBP (Office of Chemical Safety and Pollution Prevention) 2013. Propiconazole Human Health Risk Assessment.

US-EPA IRIS (Integrated Risk Information System) 1988. Chemical Assessment Summary: Propiconazole.

Vinggaard et al. 2000. Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. Toxicol In Vitro.14(3):227-34.

Mise à jour – SPAQuE 2019

La perméthrine est un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes.

La perméthrine possède un groupe diméthyl cyclopropane substitué par un 2,2-dichlorovinyl terminal. Par la présence de la double liaison, la perméthrine existe sous les configurations cis et trans. Des mélanges racémiques de ratio cis:trans de 20:80 à 80:20 sont décrits dans la littérature. Le ratio cis:trans impacte la toxicité, à tout le moins après exposition aigüe (NRC, 1994).

Un Excès de Risque Unitaire (ERU), c'est-à-dire l'expression mathématique du caractère cancérogène de la perméthrine ne doit, selon SPAQuE, pas être considéré dans cette analyse. La perméthrine a été investiguée par l'IARC et a été classée en catégorie 3 (L'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme). La perméthrine n'est pas classée par l'EU-ECHA ou le NTP. L'US-EPA-HHPB calcule bien un ERU mais celui-ci est basé sur un ensemble de tumeurs bénignes³³ (adénomes) et malignes (carcinomes).

Dégradation de la perméthrine

Selon la base de données SAGE, la perméthrine est « faiblement persistante à persistante dans les sols en condition aérobie (demi-vie de 1,88 à 126 jours) et modérément persistante à persistante en condition anaérobie (demi-vie de 50 à 226 jours) ».

Un degradation pathway of permethrin in plants and soils, and by UV light est proposé par l'IPCS-EHC (1990). Ce schéma de dégradation, reproduit en figure 1, reprend 22 produits de dégradation. Les numéros des molécules se rapportent à la figure 1 et au tableau connexe.

La principale réaction de dégradation de la perméthrine est l'hydrolyse de la fonction ester rendant le 3-phenoxy-benzyl alcool (#6 (PBalc) / (3-phenoxyphenyl)methanol [13826-35-2]) et le 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid (# 17 (Cl2CA) / [55701-05-8]).

En première approche, les produits pertinents de dégradation du PBalc (#6) sont le 3-phenoxybenzoic acid (#12) et le 3-hydroxybenzoic acid (#16). L'aldéhyde (#11) apparaît avant tout comme un intermédiaire dans l'oxydation de la fonction alcool. La présence des composés #9 et #15 résultant d'une hydrodéoxygénation (hydrogénolyse) n'est que peu envisageable en conditions environnementales tant cette transformation nécessite l'usage de catalyseurs et de hautes températures. Les hydroxylations en ortho et en para des o-phenoxy (#7, 8, 13 et 14) dépendent du métabolisme des plantes.

Concernant la dégradation du 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid (#17), on observe de manière générale une grande stabilité du cyclopropane substitué par le dichlorovinyl et les deux méthyls. Outre la déchlorination réductive (#18), l'oxydation d'un méthyl

³³ Une tumeur bénigne est un amas de cellules non cancéreuses, une tumeur bénigne n'est pas un cancer.

conduisant à la formation d'une lactone est retrouvée dans le métabolisme de la perméthrine chez les mammifères.

Parmi les réactions non consécutives à l'hydrolyse de l'ester, les photoisomérisations ne sont pas pertinentes. Parmi les hydroxylations sur le substituant o-phenoxy, il semble que la position para soit privilégiée. Le composé #26 peut donc être d'intérêt.

Le cyclopropane substitué par un vinyl et un dimethyl géminaux vicinaux est caractéristique de certains pyréthroïdes (acide chrysanthémique et pyréthrine), le diphenyléther est commun à d'autres. Sur base du métabolisme humain on peut néanmoins considérer que le Cl2CA (#17) est non spécifique car commun à la perméthrine, la cyperméthrine et la cyfluthrine et que le PBacid (#12) est commun à la perméthrine, le fenvalérate, l'esfenvalérate, la deltaméthrine, le fluvalinate, la phénothrine et la cyperméthrine.

Seuls cinq composés apparaissent comme pertinents :

#6 : (3-phenoxyphenyl)methanol (PBalc) [13826-35-2]

#12 : 3-phenoxybenzoic acid (PBacid) [3739-38-6]

#16 : 3-hydroxybenzoic acid [99-06-9]

#17 : 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid (Cl2CA) [55701-05-8]

#26 : 3-(4-hydroxyphenoxy)benzyl- 3-(2, 2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylate [67328-58-9]

Aucun de ces composés n'est repris à la BD PNN V3.

Toutefois les composés #6, #12 et #16 s'ils sont éventuellement pertinents comme traceurs ne le sont pas en termes de toxicité. Le #16 n'est pas prioritaire au vu de ses caractéristiques physico-chimiques et de ses propriétés toxicologiques. Les composés #6 et #12 ne seront pas analysés car bien que leur DL50 orale aigue chez le rongeur soit inférieure à 2000 mg/kg (respectivement 1496 (#6) et 1511 mg/kg (#12)), leurs propriétés physico-chimiques ne suggèrent pas qu'ils soient nécessaires de les analyser.

Seuls les composés #17 et #26 pourraient faire l'objet d'une analyse toxicologique approfondie. Toutefois, celle-ci dépasse le cadre de la présente recherche. Une analyse préliminaire montre qu'il n'existe pas ou peu de données spécifiques concernant ces composés.

L'analyse approfondie porte sur la seule perméthrine.

Toxicité orale de la perméthrine

L'analyse par défaut conduit à la sélection d'une VTR orale systémique de 0,2 mg/kg j sur base de l'interprétation effectuée par l'ATSDR (2003) des données de neurotoxicité recueillies par McDaniel et Moser (1993).

Toxicité respiratoire de la perméthrine

Il n'existe pas de VTR relative à l'inhalation. Toutefois, l'IPCS-EHC (1990) rapporte des travaux de l'US ARMY de 1978 attribués à Metker. Les recherches de Metker s'inscrivent dans l'usage de la perméthrine pour imprégner les vêtements de combat.

Metker expose des rats, des cochons d'Inde et des chiens à des aérosols de perméthrine technical grade (le ratio cis:trans et la nature des impuretés ne sont pas communiqués) aux concentrations de 125 ; 250 ou 500 mg/m³ pendant 13 semaines, 5j/semaine, 6h/jour. Il semble que Metker n'observe des effets neurologiques qu'à 500 mg/m³.

Aucune VTR respiratoire chronique n'est dérivée.

SPAQuE propose de considérer le niveau d'exposition de 250 mg/m³ chez le rat comme NOAEL. Le choix de l'animal le plus petit maximise le facteur de correction allométrique ; la VTR calculée pour le rat est plus faible que celles calculées pour le cochon d'Inde et le chien.

Le calcul de la VTR proposé est le suivant :

1^{ère} étape : correction temporelle.

La dose d'exposition 6 heures par jour, 5 jours par semaine est convertie en une dose d'exposition chronique :

$$250 \left[\frac{mg}{m^3} \right] \times \frac{6 [h]}{24 [h]} \times \frac{5 [j]}{7 [j]} = 44,64 \left[\frac{mg}{m^3} \right]$$

2^{ème} étape : correction allométrique (Nair and Jacob, 2016). Le poids du rat est posé à 400 mg.

$$\frac{44,64 \left[\frac{mg}{m^3} \right]}{\sqrt[3]{\frac{70 [kg]}{0,4 [kg]}}} = 7,9812 \left[\frac{mg}{m^3} \right]$$

3^{ème} étape : application des facteurs d'incertitude.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

10 pour la variation inter-espèces ;

10 pour la variation intra-espèce (susceptibilité humaine) ;

10 pour l'usage d'une étude subchronique.

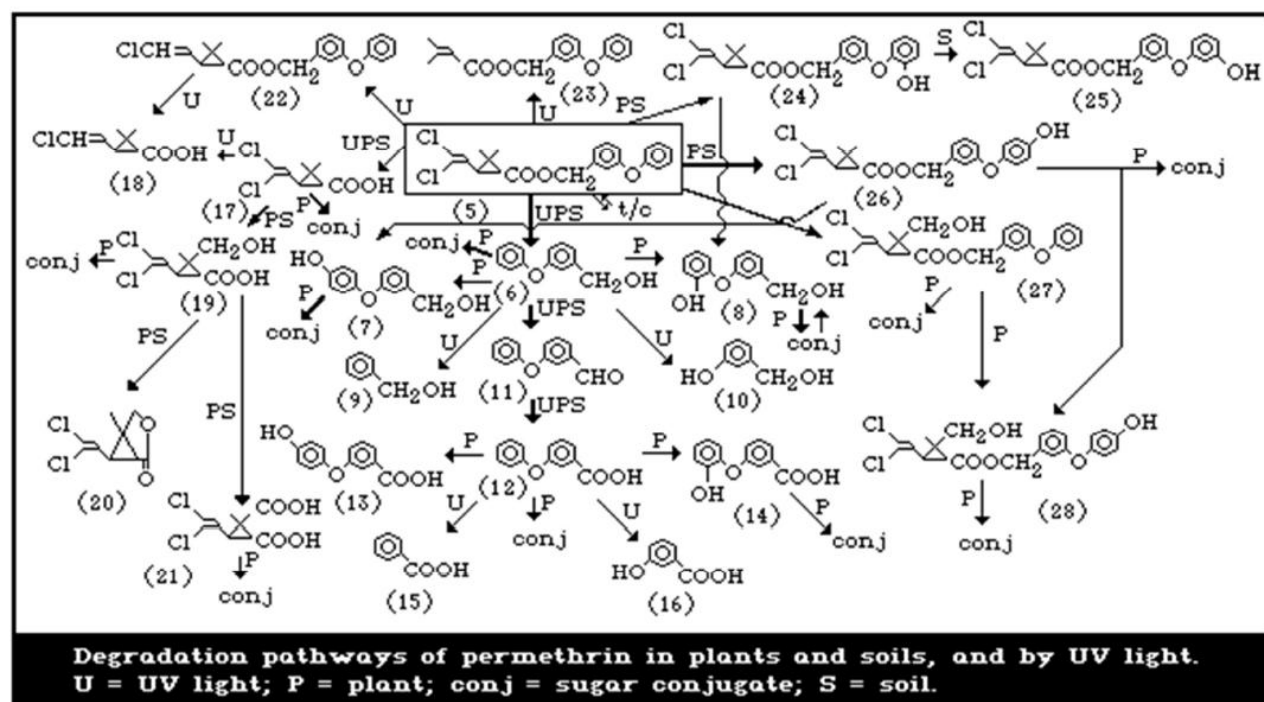
$$\frac{7,9812 \left[\frac{mg}{m^3} \right]}{1000} = 7,9812 \cdot 10^{-3} \left[\frac{mg}{m^3} \right] \cong 8 \cdot 10^{-3} \left[\frac{mg}{m^3} \right] = 8 \left[\frac{\mu g}{m^3} \right]$$

Par comparaison, la dérivation voie à voie de la VTR respiratoire à partir de la VTR orale aurait donné :

$$0,2 \text{ mg/kg j} \times 70 \text{ kg} / 20 \text{ m}^3/\text{j} \text{ soit } 0,7 \text{ mg/m}^3$$

La VTR calculée apparaît donc suffisamment précautionneuse.

Figure 1 : Dégradation de la perméthrine sous l'action combinée des plantes, des microorganismes présents dans le sol et des rayonnements ultra-violets (IPCS-HEC)



Liste des produits de dégradation cités à la figure 1.

#	Nom	CAS
5	permethrin	52645-53-1
6	(3-phenoxyphenyl)methanol (Pbalc)	13826-35-2
7	2-[3-(hydroxymethyl)phenoxy]phenol	
8	4-[3-(hydroxymethyl)phenoxy]phenol	63987-19-9
9	phenylmethanol = alcool benzylique	100-51-6
10	3-hydroxybenzyl alcohol	620-24-6
11	3-phenoxy-benzaldehyde (PBald)	39515-51-0
12	3-phenoxybenzoic acid (PBacid)	3739-38-6
13	3-(4-hydroxyphenoxy)benzoic acid	35065-12-4
14	3-(2-hydroxyphenoxy)benzoic acid	35101-26-9
15	benzoic acid	65-85-0
16	3-hydroxybenzoic acid	99-06-9
17	3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid (Cl2CA)	55701-05-8
18	3-(2-chloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid	60310-82-9
19	(2,2-dichlorovinyl)-2-methyl-2-hydroxymethyl-cyclopropanecarboxylic acid	
20	6-(2,2-Dichloroethenyl)-5-methyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	
21	3-(2,2-dichlorovinyl)-2-methylcyclopropane-1,2-dicarboxylic acid	
22	(3-phenoxyphenyl)methyl 3-(2-chloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate = monochloro-permethrin	
23	3-phenoxybenzyl-3,3-dimethylacrylate	
24	3-(2-hydroxyphenoxy)benzyl- 3-(2, 2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylate	
25	3-(3-hydroxyphenoxy)benzyl- 3-(2, 2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylate	
26	3-(4-hydroxyphenoxy)benzyl- 3-(2, 2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylate	67328-58-9

Références pour la perméthrine

ATSDR (2003). Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids

IPCS-EHC (1990) International Programme on Chemical Safety - Environmental Health Criteria. Permethrin – EHC 94 World Health Organization Geneva, 1990

McDaniel and Moser (1993). Utility of a neurobehavioral screening battery for differentiating the effects of two pyrethroids, permethrin and cypermethrin. *Neurotoxicol Teratol.* 1993;15(2):71-83. (MRID 45657401).

Metker (1978). Subchronic inhalation toxicity of 3-(phenoxy-phenyl)methyl(+)-cis,trans-3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate (permethrin), Aberdeen Proving Ground, Maryland, US Army Environmental Hygiene Agency (Report No. 75-51-0026-80).

Nair and Jacob (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharma*; 7:27-31

NRC National Research Council (1994). Subcommittee to Review Permethrin Toxicity from Military Uniforms. Washington (DC): National Academies Press (US).

SAGE - <https://www.sagepesticides.qc.ca/> - consulté en mai 2019.

Mise à jour – SPAQuE 2020

Le tétrahydrofurane (**THF**) [109-99-9] est un solvant organique dont la dégradation (métabolisme chez les mammifères, voir figure 1) conduit à l'acide succinique (un des éléments du cycle de Krebs). L'analyse du métabolisme bactérien et de la dégradation environnementale du THF dépasse l'objectif de cette analyse. La métabolisation du THF produit comme intermédiaires deux neurotoxiques : la γ -butyrolactone [96-48-0] (GBL) et l'acide γ -hydroxybutyrique [591-81-1]. Ce dernier est un anesthésique mieux connu sous l'acronyme GHB et sous le nom de « drogue du violeur ».

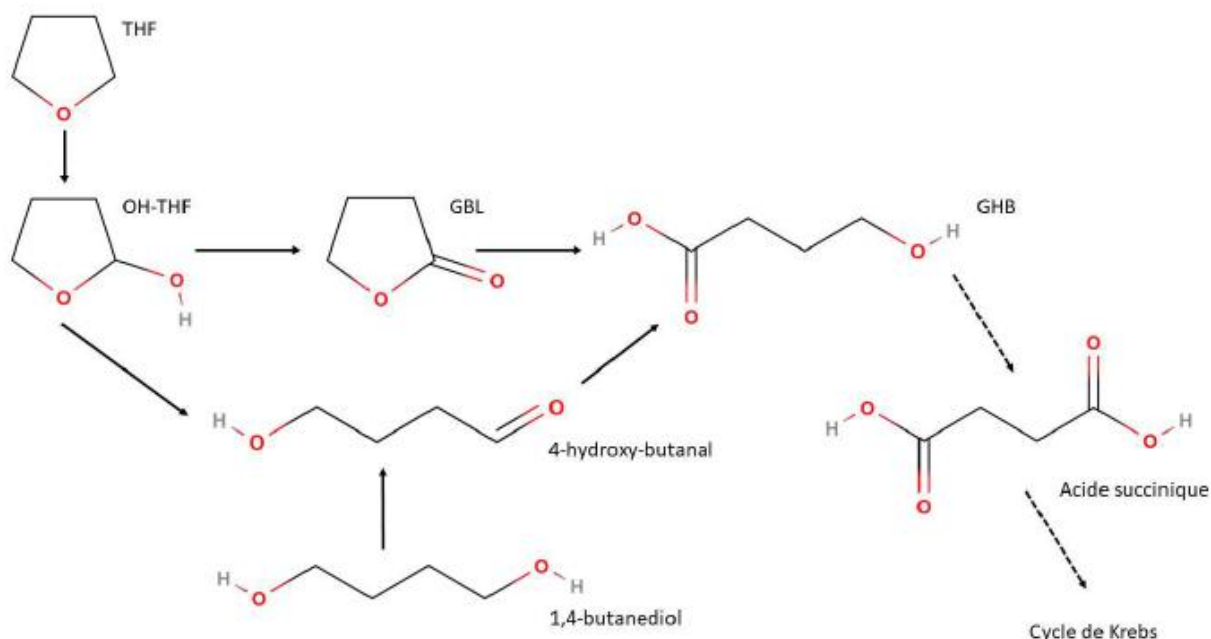


Figure 1. Métabolisme du THF chez les mammifères.

L'analyse par défaut renvoie des résultats apparemment contrastés. Le THF est suspecté d'être cancérigène. Il est classé :

- « peut-être cancérigène pour l'Homme » (2B) par l'IARC (2019) ;
- « suggestive evidence of carcinogenic potential » par l'US-EPA (2012a) sur base des lignes directrices pour l'évaluation du risque des substances carcinogènes USEPA (2005) et ;
- cancérigène de classe 2 (effets suspectés) par l'ECHA.

Le THF n'apparaît pas dans le 14th Report on Carcinogens (NTP, 2016) et n'est dès lors pas classé alors que le NTP (1998) a conduit des études de cancérogenèse (par inhalation) sur lesquelles se basent tant l'IARC (2019) que l'US-EPA (2012a, 2012b).

Aucune institution ne valide de valeurs toxicologiques de référence (VTR) sur des effets cancérigènes (à seuil ou sans seuil).

La majorité des peer-reviewers du chemical assessment summary de l'US-EPA (2012a) considère que sur base des informations disponibles, le THF serait un cancérigène faible non génotoxique. Le mécanisme d'action du THF reste inconnu mais, selon les mêmes reviewers, il est raisonnable de le

considérer comme un mécanisme à seuil (US-EPA 2012a). Cette prise de position repose sur l'analyse des données des études menées par le NTP (1998). L'US-EPA considère que l'IUR, établi via une approche de régression linéaire aux faibles doses, surévalue le risque. A titre d'information, l'IUR s'établirait au environ de $3 \cdot 10^{-6}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)-1 ou $3 \cdot 10^{-3}$ (mg/m^3)-1 (US-EPA, 2012b) soit une concentration de $3 \cdot 10^{-3}$ mg/m^3 pour un ERI de 10-5.

Toutefois, BAUA (2017) et IARC (2019) rapportent, sur base des travaux de Hermida et al. (2006), que le 2-hydroxy-tetrahydrofurane (OH-THF) [5371-52-8] et le 4-hydroxybutanal [25714-71-0], deux métabolites du THF, forment des adduits à l'ADN in vitro. Le BAUA (2017) n'en tire pas de conclusions quant à l'action du THF in vivo.

Pour les effets à seuil, l'approche de l'US-EPA (2012a) bien que moins précautionneuse que celle du RIVM (2001, 1991) est préférée. L'approche du RIVM est peu explicitée et probablement dépassée. Elle repose sur des données de reprotoxicité de la Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) de 1988 (publication non référencée dans RIVM, 1991).

Les données de l'US-EPA reposent pour l'inhalation sur les données du NTP (1988) ; Les effets critiques sont d'une part l'augmentation du poids du foie accompagnée d'une cytomégalie centrolobulaire et d'autre part un effet de narcose (action sur le système nerveux central).

Concernant la voie orale, l'analyse de l'US-EPA repose sur des études de reprotoxicité (principalement Hellwig et al. (2002)). L'effet critique retenu est la diminution du poids corporel des F1 et F2. L'exposition via l'eau de boisson court sur une période couvrant gestation et lactation.

Conclusions

Selon le protocole par défaut, il est nécessaire de rechercher une « VTR cancérigène » pour tous les composés identifiés comme cancérigènes. Dans cette analyse approfondie, SPAQuE déroge à cette règle, estimant sur base des arguments développés précédemment que le mécanisme d'action cancérigène est à seuil et que les VTR établies sur des effets non cancérigènes sont suffisamment protectrices.

La VTR orale systémique à seuil s'établit à 0,9 $\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{j}$ (US-EPA, 2012)

La VTR respiratoire systémique à seuil s'établit à 2 mg/m^3 (US-EPA, 2012)

Références

- BAUA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin), 2017. Substance Evaluation Conclusion Document and Evaluation Report for Tetrahydrofuran.
- ECHA (European Chemical Agency). Base de données de l'inventaire Classification & Labelling. <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. accédé juin 2019.
- Hellwig et al. (2002). Tetrahydrofuran: two-generation reproduction toxicity in Wistar rats by continuous administration in the drinking water. Food Chem Toxicol 40(10):1515–1523.
- Hermida et al., 2006. 2'-deoxyguanosine, 2'-deoxycytidine, and 2'-deoxyadenosine adducts resulting from the reaction of tetrahydrofuran with DNA bases. Chem Res Toxicol. 19(7):927-36.

- IARC, 2019. Some Chemicals That Cause Tumours of the Urinary Tract in Rodents: tetrahydrofuran. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 119, Lyon France.
- NTP (National Toxicology Program), 1998. NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of tetrahydrofuran (CAS no. 109-99-9) in F344/N rats and B6C3f mice (inhalation studies) NTP TR 475.
- NTP (National Toxicology Program), 2016. Report on Carcinogens. 14th Ed. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14>.
- RIVM (Baars), 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Report 711701 025.
- RIVM (Vermeire), 1991. Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden. Rapport Nr 725201005.
- US-EPA (IRIS), 2012a. Chemical Assessment Summary; tetrahydrofuran.
- US-EPA (IRIS), 2012b. Toxicological review of tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9). EPA/635/R-11/006F
- US-EPA, 2005. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F.

350 – gamma-butyrolactone

Mise à jour – SPAQuE 2020

La butyrolactone (GBL) est un neurotoxique dont l'action est médiée par le GHB ; la GBL est rapidement convertie en GHB dans le corps humain (Roth et Giarman, 1966 ; WHO, 2014).

La GBL n'est pas cancérogène.

L'EFSA (2012) rapporte les résultats des études menées par le NTP (1992). Dans une étude de cancérogenèse (2 ans, exposition 5 jours par semaine), le NTP a exposé par gavage des rats et des souris (mâles et femelles) à 0, 112, 225 mg/kg j (rats mâles) ; 0, 225, 450 mg/kg j (rats femelles) et 0, 262, 525 mg/kg j (souris). Les résultats sont contrastés. Certains effets apparaissent à de faibles doses mais pas à de hautes doses (p.ex. pheochromocytome - Le phéochromocytome est un néoplasme surrénalien (neuro-endocrinien) qui sécrète des catécholamines.

L'EFSA (2012) endosse le NOAEL proposé par le NTP (1992) à savoir 112 mg/kg j. L'EFSA n'établit pas d'ADI. SPAQuE propose la dérivation suivante :

1^{ère} étape : correction temporelle.

L'exposition à raison de 5 jours/semaine pendant 103 semaines ne nécessite pas de correction temporelle.

2^{ème} étape : correction allométrique.

La conversion allométrique vise à remplacer la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèce. La littérature propose plusieurs approches pour la voie orale basées sur la correction du rapport des poids corporels pondérés d'un exposant n :

$$\frac{\text{NOAEL}_{\text{animal}}}{\left(\frac{\text{poids de l'homme [kg]}}{\text{poids animal [kg]}}\right)^n} = \text{NOAEL}_{\text{homme}}$$

- $n = 1/4$ (ANSES, 2017)
- $n = 1/3$ (Nair et Jacob, 2016; Dourson et Stara, 1983)
- $n = 4/3$ (US-EPA, 2011)

SPAQuE choisit de considérer l'approche allométrique de Nair et Jacob (2016) [$n=1/3$ ou racine cubique] et de réduire le facteur d'incertitude inter-espèce à sa composante toxicodynamique (2,5) tel que présenté par Renwick (1993). Le poids du rat est estimé à 0,4 kg.

$$\frac{112 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]}{\sqrt[3]{\frac{70[\text{kg}]}{0,4[\text{kg}]}}} = 20,0 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]$$

3^{ème} étape : application des facteurs d'incertitude.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 2,5 ;
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10 ;
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : 1 (inapproprié) ;
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : 1 (inapproprié) ;
- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 1 (Etude GLP en application de la législation américaine 21 CFR part 58) ;
- Sévérité de l'effet : 1 (inapproprié).

$$\frac{20,0 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]}{2,5 \times 10} = 0,8 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]$$

La VTR orale systémique à seuil s'établit à 0,8 mg/kg j.

Le Department of Environmental Quality de l'état du Michigan (MDEQ) propose un Initial Threshold Screening Level (ITSL) de 1er niveau de 280 µg/m³ (0,28 mg/m³) pour une période d'intégration de 24h (US-MI-DEQ, 2019). Un ITSL peut être utilisé en première approximation comme une RfC (US-MI-DEQ).

Conclusions

La VTR orale systémique à seuil s'établit à 0,8 mg/kg j (SPAQuE)

La VTR respiratoire systémique à seuil s'établit à 0,28 mg/m³ (US-EPA, 2012)

Références

- ANSES, 2017. Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses.
- Dourson et Stara, 1983. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. Regul Toxicol Pharmacol. 3:224-228.
- EFSA, 2012 (FEEDAP) Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed. Scientific Opinion on the safety and efficacy of primary aliphatic saturated or unsaturated alcohols/aldehydes/acids/acetals/esters with a second primary, secondary or tertiary oxygenated functional group including aliphatic lactones (chemical group 9) when used as flavourings for all animal species. EFSA Journal. 10(10):2928.
- Nair and Jacob, 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma. 7:27-31.
- NTP, 1992. Toxicology and carcinogenesis studies of γ-butyrolactone in F344/N rats and B6C3FL mice. National toxicology program - Technical Report Series No. 406.
- Renwick, 1993. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. Food Addit Contam. 10(3):275-305.
- Roth et Giarman, 1966. Gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyric acid distribution and metabolism. Biochem Pharmacol. 15: 1333-1348.
- US-EPA, 2011. Recommended Use of Body Weight 3/4 as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose. EPA/100/R11/0001.
- US-MI-DEQ, 2019. Michigan Department of Environment, Great Lakes, and Energy- Air Quality Division List of Screening Levels (ITSL, IRS� & SRSL) (Revised Monday, June 3, 2019) https://www.michigan.gov/documents/deq/deq-aqd-toxics-ITSLCAS_244172_7.pdf

- US-MI-DEQ. Michigan's Air Toxic Rules R 336.1232 Methodology for determining initial threshold screening level.
- WHO, 2014. Gamma-butyrolactone (GBL) - Critical Review Report - Expert Committee on Drug Dependence (Thirty-sixth Meeting), Geneva, 16-20 June 2014.

Mise à jour – SPAQuE 2020

Au même titre que la γ -butyrolactone, les effets neurologiques du 1,4-butanediol sont considérés comme dus à l'action du GHB (OECD, 1999). Le NTP (1996) a revu diverses études de métabolisme et conclut sur base d'expérience avec du 1-(^{14}C)-1,4-butanediol que le composé est rapidement et complètement transformé en $^{14}\text{CO}_2$.

Sur base des études menées par le NTP (1996), l'EFSA établit un ADI à $\geq 0,1 \text{ mg/kg j}$.

Le Ministry of Health and Welfare (MHW) japonais (sur base des Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals (documents en japonais) (OECD, 1999) rapporte les résultats d'une étude subchronique de reprotoxicité. Des rats mâles ont été exposés par gavage à des concentrations de 200, 400 et 800 mg/kg j durant 45 jours, les femelles ont été exposées 14 jours avant accouplement jusqu'à 3 jours après le début de lactation. Les effets critiques observés sont des effets neurologiques et des altérations pathologiques des tissus de la vessie (épithélium, lamina propria). Aucun NOAEL n'a été publié.

Dans le cadre d'une étude sponsorisée par le NTP (Price et al., 1993), WHO (2014) rapporte que des souris (femelles) SWISS albinos ont été exposées par gavage (composé solubilisé dans l'eau) à 1, 100, 300, or 600 mg/kg du jour 6 au jour 15 de gestation. Le MHW (OECD 1999) considère sur base de ces résultats un NOAEL de 100 mg/kg j comme fiable.

Parmi les études après exposition par inhalation, celles menées dans les années 60 ne sont pas prises en considération car probablement dépassées. L'OECD (1999) rapporte l'étude de Kinney (1991). Kinney et al. (1991) ont exposé des rats par inhalation (nose only) aux doses de 0 ; 0,20 ; 1,7 et 5,2 g/m³, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 2 semaines. Sur base d'examen de biologie clinique (perturbation de paramètres hématologiques, diminution de la concentration sérique en cholestérol,...) et d'observations anatomopathologiques (atrophie des cellules lymphoïdes du thymus (partie médullaire)), Kinney et al. considèrent que le NOAEL peut être fixé à 1,1 g/m³ (134 mg/kg j). SPAQuE constate que le NOAEL sélectionné ne correspond pas à une concentration d'exposition. SPAQuE ne dispose pas de la publication de Kinney et al., 1991 et base donc son calcul sur les données du résumé publié par l'éditeur (Taylor and Francis).

Sur cette base une VTR respiratoire peut être proposée:

1^{ière} étape : correction temporelle.

La dose d'exposition 6 heures par jour, 5 jours par semaine est convertie en une dose d'exposition chronique :

$$1,1 \left[\frac{\text{g}}{\text{m}^3} \right] \times \frac{6 [\text{h}]}{24 [\text{h}]} \times \frac{5 [\text{j}]}{7 [\text{j}]} = 0,196 \left[\frac{\text{g}}{\text{m}^3} \right]$$

2^{ième} étape : correction allométrique.

En l'absence de connaissances des coefficients de partage sang/air de la substance pour l'homme et le rat : Concentration équivalente humaine = concentration animale

3ième étape : application des facteurs d'incertitude.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 10;
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10 ;
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : 1 (inapproprié) ;
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : 10 ;
- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 1 ;
- Sévérité de l'effet : 1 (inapproprié)

$$\frac{0,196 \left[\frac{g}{m^3} \right]}{1000} = 0,196 \cdot 10^{-3} \left[\frac{g}{m^3} \right] \cong 0,2 \left[\frac{mg}{m^3} \right]$$

Conclusions

La VTR orale systémique à seuil s'établit à 0,1 mg/kg j (EFSA 2011, confortée par OECD 1999)

La VTR respiratoire systémique à seuil s'établit à 0,2 mg/m³ (SPAQUE à partir de Kinney et al., 1991)

Références

- EFSA (CONTAM-Panel on Contaminants in the Food Chain), 2011. Scientific Opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the Annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils – Part I of III. EFSA Journal; 9(12):2482.
- Kinney et al., 1991. Inhalation toxicology of 1,4-butanediol. Inhalation Toxicol. 3(4):379-388.
- NTP, 1996. NTP Summary Report on the Metabolism, Disposition, and Toxicity of 1,4-Butanediol. Toxicity Report Series Number 54.
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) - Screening Information Dataset (SIDS), 1999. 1,4-Butanediol - Initial Assessment Report for 10th SIAM (Tokyo, March 15-17, 2000).
- Price et al., 1993. Developmental toxicity evaluation of 1,4-butanediol (BUTE) in Swiss mice. Teratology 47, 433.
- WHO, 2014. 1,4-Butanediol (1,4 BD) Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-sixth Meeting Geneva, 16-20 June 2014.

Mise à jour – SPAQuE 2020

L'acide maléique est un isomère (cis) de l'acide fumarique (trans). L'acide fumarique est un élément du cycle de Krebs. L'acide maléique ne doit pas être confondu avec l'acide malique qui est le 2-hydroxy acide succinique.

Il n'existe quasi pas de données de toxicologie relative à l'acide maléique. L'acide maléique est utilisé en injection (bolus i.v. de 50 à 400 mg/kg en fonction de l'animal) pour provoquer expérimentalement un syndrome de Fanconi (altération de la fonction rénale) chez l'animal de laboratoire (Verani et al., 1982). Très récemment, Wu et al. ont publié les résultats d'une étude single dose (2017a) et d'une étude d'exposition subchronique (2017b). Sans calculer de VTR, ils mettent en évidence, (y compris dans l'étude subchronique) des dommages à l'ADN (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)) et des phénomènes de peroxydation lipidique ((8-iso-prostaglandin F2a (8-IsoPGF2a)). L'étude subchronique utilisait des doses d'exposition de 0, 6, 20 et 60 mg/kg administrées par gavage.

Une dérivation d'une VTR orale sur base des LD50 orale rat (708 mg/kg) et souris (2400 mg/kg) (HSDB) conduit à une VTR de 0,0003 mg/kg.j (estimation SPAQuE). Cette VTR semble excessivement précautionneuse au regard des données disponibles.

Dans le cadre de la demande d'avis, au vu des différents composés utilisés dans les process industriels, SPAQuE estime que l'acide maléique présent sur le site est potentiellement un produit d'hydrolyse de l'anhydride maléique [108-31-6]. Ce dernier est un précurseur des différents composés décrits précédemment (Figure 2a) et via la γ -butyrolactone de la N-méthylpyrrolidone [872-50-4] (Figure 2b)

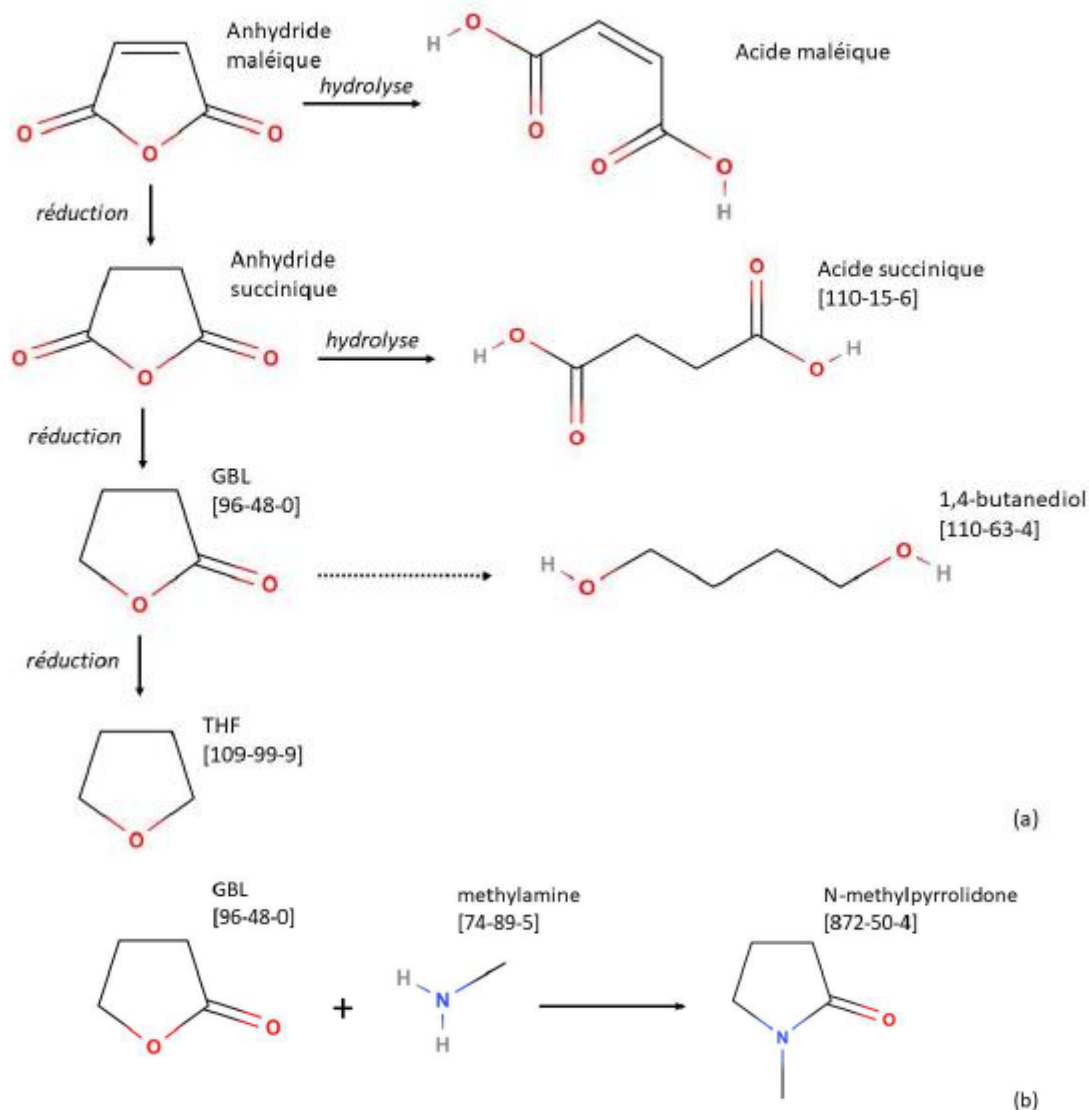


Figure 2. (a) réduction de l'anhydride maléique en tétrahydrofurane ; (b) synthèse de la N-méthylpyrrolidone à partir de la γ-butyrolactone.

SPAQuE propose d'évaluer la toxicité de l'acide maléique à l'aide des études portant sur l'anhydride maléique. L'anhydride maléique s'hydrolyse rapidement dans l'eau via une réaction exothermique (Trivedi et Culbertson, 1982). Bien que SPAQuE ne puisse présager du résultat de l'hydrolyse en milieu stomacale (pH acide), alvéolaire (= espace extravasculaire du poumon ; pH ~ 6-7) ou artériel (pH 7,35-7,45), l'hypothèse est posée que l'anhydride maléique rend rapidement l'acide maléique. Les VTR développées pour l'anhydride maléique s'appliqueraient donc, selon cette hypothèse, à l'acide maléique.

L'anhydride maléique [108-31-6] a fait l'objet d'études et différentes VTR ont été proposées. L'US-EPA propose une RfD de 0,1 mg/kg.j basée sur des lésions rénales observées lors d'une expérimentation chronique (US-EPA, 1988) alors que l'EU-SCF (1978, 1986) propose une TDI de 0,5 mg/kg reprise par l'EFSA (2013). SPAQuE a constaté que le EU-SCF avait émis une TDI pour l'acide maléique, que cette TDI n'était pas transcrite dans la base de données FOODTOX (EFSA) et que la TDI émise par le EU-SCF était erronément transcrite dans FOODTOX. SPAQuE ignore les effets critiques considérés pour établir cette TDI. SPAQuE sélectionne la VTR de l'US-EPA (1988) comme VTR orale systémique pour l'acide maléique.

L'OEHHA (2001) propose une REL de 0,7 µg/m³ basée sur l'infiltration des neutrophiles dans l'épithélium nasal et une irritation du tractus respiratoire chez le rat, le hamster et le singe. L'expérimentation utilise de l'anhydride maléique chauffé à > 53°C (point de fusion) entraîné dans un flux d'azote. Outre qu'elle repose sur un effet critique local, cette expérimentation est peu représentative de l'exposition environnementale à l'acide maléique et n'est dès lors prise en considération.

La VTR respiratoire systémique à seuil est déduite par dérivation voie à voie. Elle s'établit comme suit :

$$0,1 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right] \times \frac{70 \left[\text{kg} \right]}{20 \left[\frac{\text{m}^3}{\text{j}} \right]} = 0,35 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

Conclusions

La VTR orale systémique à seuil s'établit à 0,1 mg/kg.j (extension de la VTR USEPA de l'anhydride maléique à l'acide maléique)

La VTR respiratoire systémique à seuil s'établit à 0,35 mg/m³ (SPAQuE dérivation voie à voie)

Références

- EFSA - Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, 2013. Scientific Opinion on the safety of - Methyl Vinyl Ether - Maleic Anhydride Copolymer (chewing gum base ingredient) as a Novel Food ingredient. EFSA Journal 11(10):3423
- EU-SCF (Scientific committee for food), 1978. Second Report of the Scientific Committee for food on thiabendazole (Opinion expressed on 23rd June 1978) and Positive list of substances to be authorized in the manufacture of regenerated cellulose films intended to come into contact with foodstuffs (Opinion expressed on 28th September 1978). Sixth Series Cat. N° CB-NW-78-006
- EU-SCF (Scientific Committee for Food), 1986. Certain monomers and other starting substances to be used in the manufacture of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs (Opinion expressed on 14 December 1984). Seventeenth Series Cat. N° EUR 10778.
- HSDB (Hazardous Substances Data Bank). National Institutes of Health (NIH), US National Library of Medicine (NLM), Toxicology data network (TOXNET).
- Trivedi BC et Culbertson BM, 1982. Maleic anhydride. Springer Science New-York
- US-EPA (IRIS), 1988. Chemical Assessment Summary; maleic anhydride.
- Verani et al., 1982. Proximal tubular necrosis associated with maleic acid administration to the rat. Lab Invest. 46(1):79-88.
- Wu et al., 2017a. Elevation in and persistence of multiple urinary biomarkers indicative of oxidative DNA stress and inflammation: Toxicological implications of maleic acid consumption using a rat model. PLoS One. 12(10):e0183675
- Wu et al., 2017b. Nuclear magnetic resonance- and mass spectrometry-based metabolomics to study maleic acid toxicity from repeated dose exposure in rats. Journal of Applied Toxicology 37 (12): 1493-1506.

354 – 2-ethylhexyl chloroformate

Mise à jour – SPAQuE 2020

L'analyse par défaut ne renvoie aucune information. Le screening de priorisation indique que le composé est volatil [$P_{\text{vap}} > 0,1 \text{ Pa}$] (SRC-PHYSPROP).

De manière générale, les informations concernant les chloroformates (éthyl- [541-41-3], méthyl- [79-22-1] et benzylchloroformate [501-53-1]) sont lacunaires. Ces composés ne sont pas classés par l'IARC, ils n'apparaissent pas dans la base de données IRIS de l'USEPA.

Le 2-éthylhexyl chloroformate n'est pas stable dans l'eau (NAS, 2016) ou en milieu biologique (alvéoles) dans lequel il s'hydrolyse lentement (BASF, 2017). Le 2-éthylhexyl chloroformate s'hydrolyse en 2-éthyl-1-hexanol [104-76-7] et en acide chloroformique [463-73-0]. Ce dernier est instable et converti en acide chlorhydrique [7647-01-0] et en dioxyde de carbone [124-38-9] (Figure 1) (NAS, 2016).

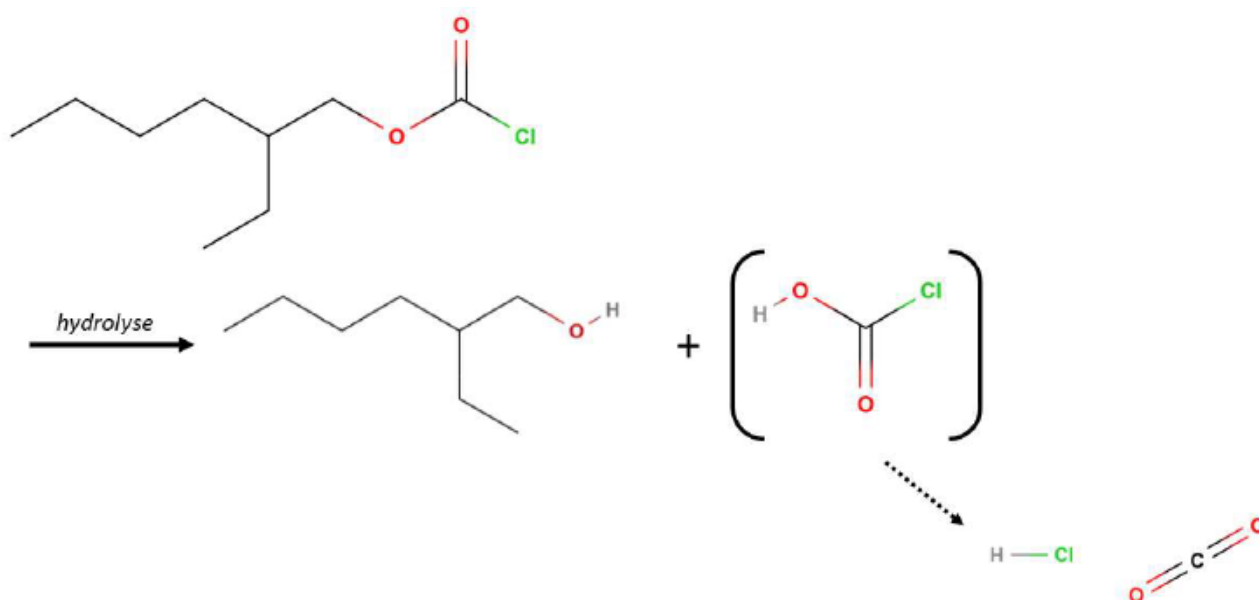


Figure 1. Hydrolyse du 2-éthylhexyl chloroformate.

Les effets liés à une exposition aiguë au 2-éthylhexyl chloroformate sont essentiellement irritatifs et corrosifs et touchent selon la voie d'exposition : la peau, les yeux, le tractus gastro-intestinal ou respiratoire. En milieu professionnel, l'exposition aiguë par inhalation peut conduire au décès du sujet suite à un oedème pulmonaire (NAS, 2016).

L'exposition chronique est peu décrite. La NAS (2016) rapporte les résultats de quelques études subaiguës par inhalation (durée maximale d'exposition : 4 semaines à raison de 6h/j 5 j/semaine) pour le méthyl-, éthyl-, isopropyl- et n-butyl-chloroformate. Globalement le LOAEL est de l'ordre du ppm pour le méthyl-chloroformate ($3,9 \text{ mg/m}^3$). Il est difficile d'extrapoler cette valeur au 2-éthylhexyl chloroformate qui est près de 200 fois moins volatil.

Il semble logique de considérer que les effets liés à une exposition chronique soient ceux dus aux principaux composés résultant de l'hydrolyse : 2-éthyl-1-hexanol et acide chlorhydrique.

Le 2-éthyl-1-hexanol est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase en 2-éthyl-1-hexanal [123-05-7] lequel est métabolisé en acide 2-éthyl-1-hexanoïque [149-57-5] par l'aldéhyde déshydrogénase (Figure 2a). Comme pour de nombreux alcools primaires, on observe en complément de l'oxydation de la fonction alcool, une hydroxylation de la chaîne aliphatique en diverses positions. La Figure 2b décrit la métabolisation du 2-éthyl-1-hexanol chez le rat, telle que décrite par Albro (1975) et reprise par Belsito (2010).

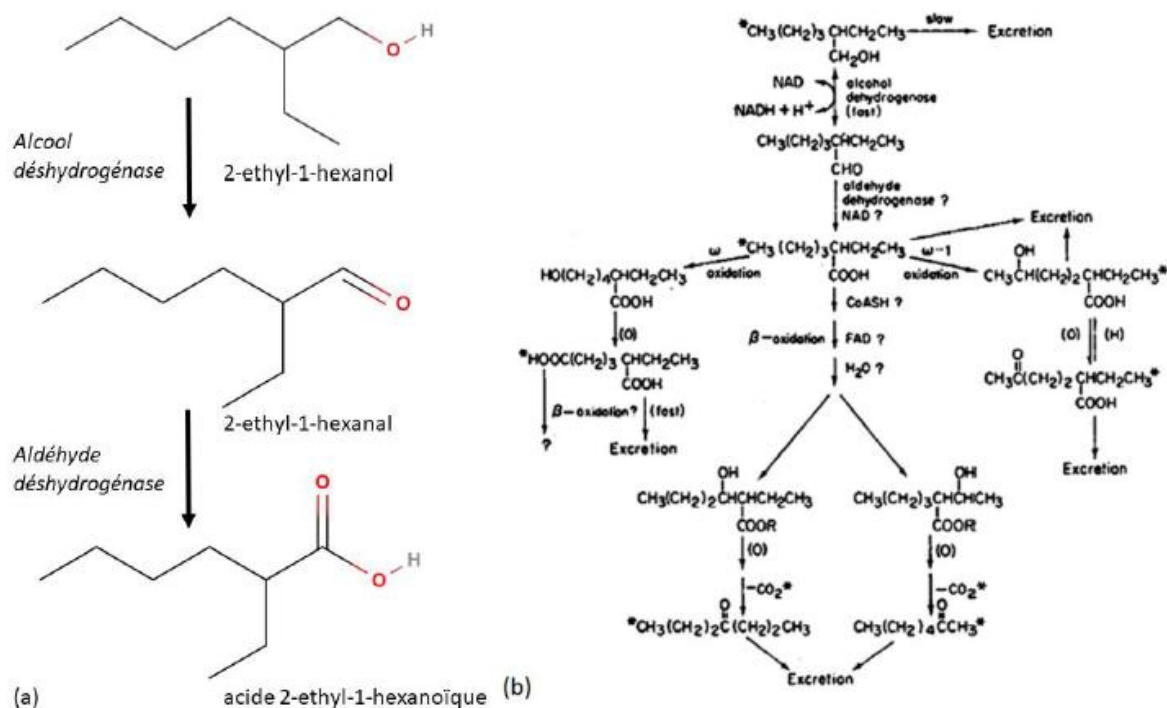


Figure 2. (a) métabolisme simplifié du 2-éthyl-1-hexanol ; (b) métabolisme chez le rat (Albro, 1975 reproduit par Belsito, 2010).

Les réactions d'oxydation de phase I favorisent l'excrétion urinaire du composé.

La toxicité du 2-éthyl-1-hexanol s'exerce par voie orale essentiellement sur la fonction hépatique. Le composé est un activateur PPARα. Il affecte le métabolisme des lipides, l'inflammation, l'homéostasie glucidique, la prolifération cellulaire et l'apoptose. Cette action pourrait être due au métabolite 2-éthyl-1-hexanal selon Wakayama (2019), mais cette hypothèse n'est pas reprise par BG RCI (2005).

Le 2-éthyl-1-hexanol [104-76-7] est référencé dans la BD PNN (V 3.0) (SPW-ARNE, 2018). Une VTR orale de 0,5 mg/kg j (3,84 · 10⁻⁶ mol/kg j) a été sélectionnée et une VTR respiratoire de 1,75 mg/m³ (1,34 · 10⁻⁵ mol/m³) a été calculée par dérivation voie à voie. Une VTR orale et une VTR respiratoire, toutes deux systémiques, ont été sélectionnées pour l'acide 2-éthyl-1-hexanoïque par SPAQuE en novembre 2018. Elles s'établissaient respectivement à 0,009 mg/kg j (EFSA ; 6,24 · 10⁻⁸ mol/kg j) et 0,015 mg/m³ (Dérivation voie à voie, 1,04 · 10⁻⁷ mol/m³).

Toxicité par voie orale du 2-éthyl-1-hexanol et de l'acide chlorhydrique.

La toxicité orale de l'acide chlorhydrique est due à ses propriétés corrosives. Si l'hydrolyse a lieu en milieu gastrique, une faible quantité ne devrait pas porter à conséquence au vu de la sécrétion naturelle d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac.

Le JECFA (1993), repris par l'EFSA (2009a et b), a établi un ADI pour le 2-éthyl-1-hexanol à 0,5 mg/kg j pour des effets systémiques (anatomopathologie (foie) et modification du poids des animaux). La VTR orale de l'acide 2-éthyl-1-hexanoïque ayant été établie sur base d'un read-across et l'implication du 2-éthyl-1-hexanol (précurseur de l'acide 2-éthyl-1-hexanoïque) étant discutée, il apparaît opportun d'attribuer au 2-éthylhexyl chloroformate une VTR équimolaire à celle de l'alcool correspondant.

La conversion molaire est réalisée comme suit :

$$\frac{0,5 [mg (alcool) kg^{-1}j^{-1}]}{130,23 [g (alcool) mol^{-1}]} \times 192,96 [g (formate) mol^{-1}] = 0,74 [mg (formate)kg^{-1}j^{-1}]$$

La VTR orale systémique du 2-éthylhexyl chloroformate s'établit selon cette proposition à 0,74 mg/kg j.

Toxicité par voie respiratoire du 2-éthyl-1-hexanol et de l'acide chlorhydrique.

L'acide chlorhydrique est un gaz. L'US-EPA (1995) a établi une RfC à $2 \cdot 10^{-2}$ mg/m³, soit $5,5 \cdot 10^{-7}$ mol/m³.

Le 2-éthyl-1-hexanol est présent dans l'air intérieur des bâtiments. Cette présence trouve son origine, d'une part, dans l'hydrolyse de composés (toxiques) tel que le di-éthyl-hexylphtalate (DEHP). D'autre part, le 2-éthyl-1-hexanol, à l'instar d'autres alcools à chaîne(s) ramifiée(s) saturée(s), est un ingrédient des parfums utilisés dans les savons et shampoings, les produits d'entretien et les parfums d'ambiance (Belsito et al., 2010 ; Wakayama et al., 2019). Le seuil olfactif du 2-éthyl-1-hexanol est de l'ordre de 0,75 mg/m³ (Verchueren, 1996).

La VTR respiratoire systémique de l'acide 2-éthyl-1-hexanoïque ayant été fixée à $\sim 10^{-7}$ mol /m³ et au vu de la RfC déterminée par l'US-EPA (1995) pour l'acide chlorhydrique, SPAQuE propose de fixer à la VTR respiratoire du 2-éthylhexyl chloroformate à 10^{-7} mol/m³ soit 0,019 mg/m³ arrondi à 0,02 mg/m³.

La VTR respiratoire systémique du 2-éthylhexyl chloroformate s'établit selon cette proposition à 0,02 mg/m³.

Conclusions

Selon cette proposition, les VTR pour le 2-éthylhexyl chloroformate s'établissent comme suit :

- VTR orale systémique avec seuil : 0,74 mg/kg j (SPAQuE sur base du 2-éthyl-1-hexanol JECFA (1993)) ;
- VTR respiratoire systémique avec seuil: 0,02 mg/m³ (SPAQuE sur base des VTR des métabolites).

Références

- Albro PW, 1975. The metabolism of 2-ethylhexanol in rats. *Xenobiotica* 5(10):625-36.
- BASF (Badische Anilin- & Soda-Fabrik), 2017. Chemical Emergency Medical Guidelines: Chloroformates (R-OCOCl) Information and recommendations for first responders.
- Belsito D et al., 2010. A safety assessment of branched chain saturated alcohols when used as fragrance ingredients. *Food Chem Toxicol* 48 Suppl 4:S1-46.
- BG RCI (Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie), 2005. Toxicological Evaluation: 2-Ethylhexanal. No. 113 Heidelberg, Allemagne.
- EFSA, 2009a. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the European Commission on Flavouring Group Evaluation 4: 2-Ethylhexyl derivatives from chemical group 2. *The EFSA Journal* 929, 1-49.
- EFSA, 2009b. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from Commission on Flavouring Group Evaluation 10 Revision1 (FGE.10 Rev1). Aliphatic primary and secondary saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acetals, carboxylic acids and esters containing an additional oxygenated functional group and lactones from chemical groups 9, 13 and 30. *The EFSA Journal* 934, 2-114.
- JECFA, 1993. 41st Report: Toxicological evaluation of certain food additives. Forty-first Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Toxicological monographs WHO Food Additives, No 32.
- NAS (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine), 2016. Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 20. Washington, DC: The National Academies Press
- SPW-ARNE, 2018. Base de données PNN - v3 - juin 2018, <http://dps.environnement.wallonie.be/home/liens--documents/le-coin-des-specialistesexperts-laboratoires/polluants-non-normes-pnn.html>.
- SRC-PHYSPROP database (anc. Syracuse Research Corporation). 2-Ethylhexyl Chloroformate. Accédé en juillet 2019.
- US-EPA (IRIS), 1995. Chemical Assessment Summary; hydrogen chloride.
- Verschueren, K. 1996. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, Third Edition, Wiley Interscience, John Wiley & Sons, New York, NY.
- Wakayama T. et al., 2019. Comprehensive review of 2-ethyl-1-hexanol as an indoor air pollutant. *J Occup Health* 61(1):19-35.

Mise à jour – SPAQuE 2020

L'analyse par défaut ne renvoie aucune information relative au tert-butylhydroperoxyde (abrévié tBHP). Il existe peu de sources de données. Le site web de l'ECHA est alimenté par le rapport du TNO & du RIVM (2008). Le programme des Nations-Unies pour l'environnement (UNEP) associé à l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) ne fournissent que quelques informations complémentaires.

Le tBHP est conservé en solution aqueuse titrée à 70%. Il est suffisamment stable en milieu environnemental (particulièrement abiotique) pour que la population générale (= non professionnelle) y soit exposée. Après absorption orale, le tBHP est rapidement et complètement métabolisé par le foie. La molécule subit un effet de premier passage hépatique. Le principal métabolite est le tertbutanol [75-65-0] (Figure 1).

Toutefois, la molécule pourrait produire des radicaux libres de type : peroxy, butoxyl et carboné (Figure 1). Cette hypothèse est soutenue par la diminution des taux de glutathion hépatique observée après administration du tBHP.

Le tBHP répond positivement aux tests de mutagénicité in vitro mais n'est pas enregistré comme cancérigène.

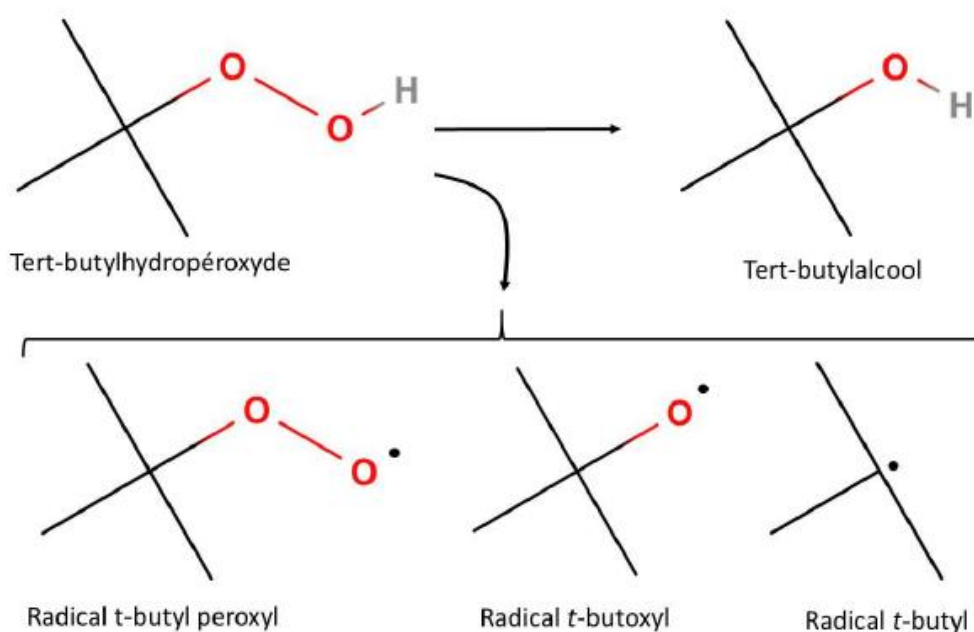


Figure 1. Biotransformation du *tert*-butylhydroperoxyde et formation des radicaux libres.

Exposition par voie orale

L'ECHA et TNO & RIVM (2008) rapportent les résultats d'une étude subchronique (45 jours) menée sur des rats Wistar mâles et femelles. L'étude respecte les bonnes pratiques de laboratoire. Les auteurs (inconnus puisque non référencés) identifient un NOAEL à 30 mg/kg j pour une exposition

à une solution titrée à 70% de tBHP. Ce NOAEL s'applique aux effets systémiques (hépatiques et/ou rénaux) et locaux (atteinte gastrique). Un NOAEL pour le tBHP (100%) est calculé à 21 mg/kg.j.

Sur cette base, SPAQuE applique une approche de construction de VTR à usage humain. SPAQuE ne considère pas de correction temporelle.

1^{ère} étape : correction allométrique.

La conversion allométrique vise à remplacer la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèce. La littérature propose plusieurs approches pour la voie orale basées sur la correction du rapport des poids corporels pondérés d'un exposant n :

$$\frac{\text{NOAEL}_{\text{animal}}}{\left(\frac{\text{poids de l'homme [kg]}}{\text{poids animal [kg]}}\right)^n} = \text{NOAEL}_{\text{homme}}$$

- $n = 1/4$ (ANSES, 2017)
- $n = 1/3$ (Nair et Jacob, 2016; Dourson et Stara, 1983)
- $n = 4/3$ (US-EPA, 2011)

SPAQuE choisit de considérer l'approche allométrique de Nair et Jacob (2016) [$n=1/3$ ou racine cubique] et de réduire le facteur d'incertitude inter-espèce à sa composante toxicodynamique (2,5) tel que présenté par Renwick (1993). Le poids du rat est estimé à :

$$\frac{21 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]}{\sqrt[3]{\frac{70[\text{kg}]}{0,4[\text{kg}]}}} = 3,754 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]$$

2^{ème} étape : application des facteurs d'incertitude.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 2,5
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : 1 (inapproprié)
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : 10
- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 1
- Sévérité de l'effet : 1

$$\frac{3,754 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]}{2,5 \times 10 \times 10} = 0,015 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right] = 1,5 \cdot 10^{-2} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]$$

SPAQuE propose d'établir la VTR orale systémique ET locale du tBPH à 0,015 mg/kg.j.

Exposition par voie respiratoire

L'ECHA rapporte une étude de WIL (2013) (référence inconnue, il s'agit peut-être de WIL Research Laboratories une CRO appartenant aujourd'hui à Charles River Laboratories) qui décrit l'exposition nose-only de rats Wistar à 0, 2, 6 ou 18 ppm (vapeur) (0 ; 7,4 ; 22,2 ou 66,7 mg/m³) pendant 6 h/j, 5 j/semaine pendant 13 semaines. Les auteurs mettent en évidence une hyperplasie/métaplasie de l'épithélium de transition nasal (effet local). Un NOAEC de 22,2 mg/m³ est observé. En l'absence d'effet systémique dans cette étude et alors que tous les animaux ont été autopsiés, SPAQuE propose de conserver la VTR construite à partir du NOAEC local pour les effets systémiques et locaux. Sur cette base, SPAQuE applique une approche de construction de VTR à usage humain.

1^{ère} étape : correction temporelle.

La dose d'exposition 6 heures par jour, 5 jours par semaine est convertie en une dose d'exposition chronique :

$$22,2 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right] \times \frac{6 [\text{h}]}{24 [\text{h}]} \times \frac{5 [\text{j}]}{7 [\text{j}]} = 3,96 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

2^{ème} étape : correction allométrique.

En l'absence de connaissances des coefficients de partage sang/air de la substance pour l'homme et le rat : Concentration équivalente humaine = concentration animale

3^{ème} étape : application des facteurs d'incertitude.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 10
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : 1 (inapproprié)
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : 10
- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 1 (inapproprié)
- Sévérité de l'effet : 1 (inapproprié)

$$\frac{3,96 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]}{1000} = 3,96 \cdot 10^{-3} \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right] \sim 4 \cdot 10^{-3} \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

SPAQuE propose d'établir la VTR respiratoire systémique ET locale du tBPH à 4 10⁻³ mg/m³.

Conclusions

Selon cette proposition, les VTR pour le tert-butylhydroperoxyde s'établissent comme suit :

- VTR orale systémique ET locale avec seuil : 0,015 mg/kg.j (SPAQuE dérivation à partir de TNO, 2008) ;
- VTR respiratoire systémique ET locale avec seuil : 4 10⁻³ mg/m³ (SPAQuE dérivation à partir de ECHA).

Références

- ANSES, 2017. Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses.
- Dourson et Stara, 1983. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. Regul Toxicol Pharmacol. 3:224-228.
- EU-ECHA. REACH Registered substances factsheets: tert-butyl hydroperoxide; EC number: 200-915-7. Accédé le 17/7/2019.
- Nair and Jacob, 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma. 7:27-31.
- OECD (Screening Information Data Sets, SIDS) & UNEP (International Register of Potentially Toxic Chemicals, IRPTC), ? . T-Butyl Hydroperoxide CAS N°: 75-91-2.
- Renwick, 1993. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. Food Addit Contam. 10(3):275-305.
- TNO & RIVM (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu), 2008. Tertiary butyl hydroperoxide (tBHP) Summary risk assessment report. Final Report May 2008. The Netherlands.
- US-EPA, 2011. Recommended Use of Body Weight 3/4 as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose. EPA/100/R11/0001.

Mise à jour – SPAQuE 2020

La 2,4-pentanedione ou acétylacétone [123-54-6] est un solvant organique utilisé dans l'industrie notamment pour la production des peintures (Health Canada, 2019a & b). Au laboratoire, la propriété de l'acétylacétone de chélater des métaux, grâce à sa capacité de former un environnement propice par tautomérie céto-énolique (figure 1a) est mise à profit pour l'analyse d'éléments traces tel que le béryllium (Devoy et Heilier, 2013) (Figure 1b).

L'analyse par défaut ne fournit aucune information. L'EFSA (2004) a révisé la substance sans établir de VTR.

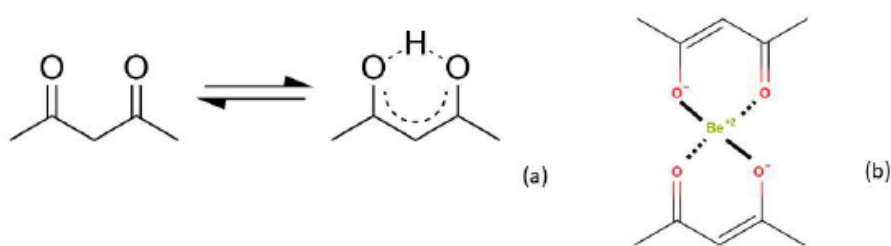


Figure 1. (a) équilibre céto-énolique ; (b) complexation du béryllium par l'acétylacétate (tautomère).

Métabolisme

L'acétylacétone est une β -dicétone fonctionnalisée en 2- et en ω -1. Les cétones peuvent être réduites successivement en alcool pour former un β -diol [2,4-pentandiol ; 625-69-4] qui peut être glucuronoconjugué. La position 2- (et ω -1) autorise une α oxydation du groupe méthyl terminal menant à une décarboxylation oxydative après passage par un intermédiaire carboxylique. Cette réaction conduirait à l'acide acétoacétique [541-50-4] voire à l'acide malonique [141-82-2]. La molécule est donc potentiellement complètement métabolisée (EFSA, 2004).

Génotoxicité, cancérogénicité

Pour l'EFSA (2004), l'acétylacétone est génotoxique in vitro et in vivo. L'EFSA juge son usage dans l'alimentation inacceptable et n'a pas proposé d'ADI. La molécule n'est pas classée par l'IARC, l'US-EPA, l'ECHA ou l'US-NTP (Il faut comprendre ici que la molécule n'a a priori pas été étudiée).

Toxicité par voie respiratoire

Health Canada (2019a) a récemment revu les données disponibles dans EFSA (2004), OECD (2001) et dans la littérature. Health Canada estime que seule l'étude de Dodd et al. (1986) citée par OECD (2001) reflète une exposition à long terme. Dodd a exposé des rats Fischer-344 pendant 14 semaines à des concentrations de 0, 417, 1217 et 2711 mg/m³ (6 heures par jour, 5 jours par semaines). Sur base de l'analyse de nombreux effets systémiques (hématologie, chimie urinaire, effets cliniques, ...), les auteurs établissent un NOAEC à 417 mg/m³.

SPAQuE propose de dériver le NOAEC en VTR selon la procédure suivante :

1^{ère} étape : correction temporelle.

La dose d'exposition 6 heures par jour, 5 jours par semaine est convertie en une dose d'exposition chronique :

$$417 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right] \times \frac{6 [\text{h}]}{24 [\text{h}]} \times \frac{5 [\text{j}]}{7 [\text{j}]} = 74,46 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

2^{ème} étape : correction allométrique.

L'acétylacétone présente une haute hydrosolubilité (166000 mg/l) (SRC-PHYSPROP).

Cette solubilité laisse supposer que la molécule peut aisément réagir avec des structures ou des molécules présentes au niveau alvéolaire. Bien que cette caractéristique prédispose la molécule à une action locale (ANSES, 2017), SPAQuE ne considèrera qu'un impact systémique au vu des observations de Dodd et al. (1986).

En l'absence de connaissances des coefficients de partage sang/air de la substance pour l'homme et le rat, SPAQuE pose que la concentration équivalente humaine est égale à la concentration animale.

3^{ème} étape : application des facteurs d'incertitude et des facteurs modificateurs.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 10
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : 1 (inapproprié)
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : 10 (étude de 14 semaines)
- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 5 (SPAQuE ne dispose que d'informations parcellaires)
- Sévérité de l'effet : 1 (inapproprié)

Aucun facteur modificateur n'est appliqué.

$$\frac{74,46 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]}{5000} = 0,01489 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right] = 1,5 \cdot 10^{-2} \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

La VTR respiratoire systémique avec seuil du 2,4-pentanedione s'établit selon cette proposition à 0,015 mg/m³.

Toxicité par voie orale

Health-Canada (2019a) rapporte les résultats d'une étude subaigüe (2 semaines) d'exposition par voie orale. Health-Canada estime que cette étude n'est pas appropriée et ne prend pas en considération le NOAEL observé. Health-Canada dérive voie à voie le NOAEL de l'étude de Dodd

(1986). En application des recommandations de Health-Canada (1994), Health-Canada (2019a) apprécie le NOAEL à hauteur de :

$$417 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right] \times \frac{6 [\text{h}]}{24 [\text{h}]} \times \frac{5 [\text{j}]}{7 [\text{j}]} \times \frac{0,11 \left[\frac{\text{m}^3}{\text{j}} \right]}{0,35 [\text{kg}]} = 23,4 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]$$

où 0,11 m³/j représente le débit respiratoire du rat et 0,35 kg le poids du rat.

SPAQuE propose de dériver le NOAEL en VTR selon la procédure suivante :

1^{ère} étape : correction temporelle.

Pas de correction temporelle puisqu'elle est incluse dans le calcul du NOAEL

2^{ème} étape : correction allométrique.

La conversion allométrique vise à remplacer la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèce. La littérature propose plusieurs approches pour la voie orale basées sur la correction du rapport des poids corporels pondérés d'un exposant n :

$$\frac{\text{NOAEL}_{\text{animal}}}{\left(\frac{\text{poids de l'homme} [\text{kg}]}{\text{poids animal} [\text{kg}]} \right)^n} = \text{NOAEL}_{\text{homme}}$$

- $n = 1/4$ (ANSES, 2017)
- $n = 1/3$ (Nair et Jacob, 2016; Dourson et Stara, 1983)
- $n = 4/3$ (US-EPA, 2011)

SPAQuE choisit de considérer l'approche allométrique de Nair et Jacob (2016) [$n=1/3$ ou racine cubique] et de réduire le facteur d'incertitude inter-espèce à sa composante toxicodynamique (2,5) tel que présenté par Renwick (1993). Le poids du rat est estimé à 0,4 kg bien que Health-Canada a fait le choix d'établir le poids moyen du rat à 0,35 kg

$$\frac{23,4 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]}{\frac{\sqrt[3]{70 [\text{kg}]}^2}{\sqrt{0,4 [\text{kg}]}}} = 4,184 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]$$

3^{ème} étape : application des facteurs d'incertitude.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 2,5
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : 1 (inapproprié)
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : 10 (étude de 14 semaines)

- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 5 (SPAQuE ne dispose que d'informations parcellaires)
- Sévérité de l'effet : 1 (inapproprié)

Aucun facteur modificateur n'est appliqué.

$$\frac{4,184 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]}{2,5 \times 10 \times 10 \times 5} = 0,003347 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right] = 3,3 \cdot 10^{-3} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]$$

La VTR orale systémique avec seuil du 2,4-pentanedione s'établit selon cette proposition à 0,0033 mg/kg j.

Conclusions

SPAQuE propose d'établir les VTR du 2,4-pentanedione comme suit :

- VTR orale systémique avec seuil : 0,0033 mg/kg j = $3,3 \cdot 10^{-3}$ mg/kg j (SPAQuE sur base de SANTE-CANADA) ;
- VTR respiratoire systémique avec seuil : 0,015 mg/m³ (SPAQuE sur base de SANTE-CANADA).

Références

- Devoy J & Heilier JF, 2013. Validation of a standardised method for determining beryllium in human urine at nanogram level. *Anal Bioanal Chem.* 405(25):8327-36.
- EU-EFSA (EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC)), 2004. Aliphatic dialcohols, diketones, and hydroxyketones from chemical group 10. *EFSA Journal.* 166, 1-44.
- Health Canada, 1994. Human health risk assessment for priority substances.
- Health Canada, 2019a. Draft Screening Assessment Ketones Group.
- Health Canada, 2019b. Risk Management Scope for: Ketones, specifically: 2-Butanone (MEK); 4-Methyl-2-pentanone (MIBK); 2,4-Pentanedione (2,4-PD).
- ANSES, 2017. Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses.
- Dourson et Stara, 1983. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. *Regul Toxicol Pharmacol.* 3:224-228.
- Nair and Jacob, 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharma.* 7:27-31.
- Renwick, 1993. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Addit Contam.* 10(3):275-305.
- Dodd DE et al., 1986. 2,4-Pentanedione: 9-Day and 14-Week Vapor Inhalation Studies in Fischer-344 Rats. *Fundam Appl Toxicol.* 7:329-339.
- OECD (Screening Information Data Sets, SIDS) & UNEP, 2001. 2,4-Pentanedione. CAS N°:123-54-6.
- SRC-PHYSPROP database (anc. Syracuse Research Corporation). 2,4-Pentanedione. Accédé en juillet 2019.
- US-EPA, 2011. Recommended Use of Body Weight 3/4 as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose. EPA/100/R11/0001.

Mise à jour – SPAQuE 2020

Le DAA (diacétone alcool) est un solvant pour résines utilisé dans l'industrie des peintures et vernis (INRS, 2014).

Métabolisme

L'INRS (2014) estime que faute d'étude sur le composé, il est raisonnable de supposer qu'à l'instar d'autres cétones (2-butanone, 2-hexanone, 4-méthyl- 2-pentanone, cyclohexanone), le DAA subit une hydroxylation oxydative en hydroxy-cétone puis une réduction en alcool secondaire ou oxydation en dione.

Toxicité

L'OECD (2000) retient un NOAEL oral de 30 mg/kg j basé sur la toxicité rénale du composé chez le rat mâle (dépôts hyalins dans l'épithélium du tubule proximal) observée dans une étude du Ministère japonais de la Santé (MHW, 1997). Cet effet critique est discutable. Selon différents auteurs, il serait constitutif chez le rat mâle jeune, artéfactuel et/ou non transposable à l'homme (Longley & Burstone, 1961; US-EPA, 1991 ; Hard et al., 1993; US-NTP). Le NOAEL chez le rat femelle est de 100 mg/kg j sur base d'autres effets rénaux (stéatose rénale (fatty degeneration of tubular epithelium)). Sur base d'une étude de Shell Research Ltd (non référencée) un NOAEL (exposition par inhalation 6 heures/jour, 6 jours/semaine pendant 6 semaines aux doses de 0,232 ; 1,035 et 4,494 g/m³) est fixé à 1,035 g/m³.

L'EU-EFSA (2004) classe le DAA dans la catégorie I de Cramer (Cramer et al., 1978) et selon Munro et al. (1978, 1996) lui applique un TTC de 30 µg/kg j.

L'ECHA considère pour sa part qu'un NOAEL (oral) peut être fixé à 600 mg/kg j sur base d'une étude (non référencée) respectant les lignes directrices OCDE sur les études de toxicité orale à doses répétées (90 jours) chez les rongeurs (OECD, 2018). L'ECHA sélectionne également un NOAEC de 4685 mg/m³ pour exposition subaigüe par inhalation de rats (0, 233, 1041 and 4685 mg/m³ - 6 heures/jours x 5 jours/semaine pendant 6 semaines). Les effets critiques recherchés sont une modification du poids des reins et du foie et des perturbations de la chimie biologique et de l'hématologie. Cette étude qui est référencée Butterworth et al., 1980 n'a pas pu être aisément identifiée par SPAQuE.

Health Canada (2019) reprend les informations de l'OECD et de l'ECHA. Health Canada (2019) sélectionne un NOAEL oral de 100 mg/kg j sur base de la publication de l'OECD, en excluant la formation de gouttelettes hyalines comme effet critique. Pour l'exposition par inhalation et sur base des travaux de l'ECHA et l'OECD, Health Canada (2019) sélectionne un NOAEC de 1035 mg/m³ basé sur l'augmentation du poids du foie sans modifications anatomopathologiques.

En conclusion, l'analyse des différentes approches des organismes précités conduit à sélectionner pour l'inhalation un NOAEC à 1035 mg/m³ suite à une exposition subaigüe de 6 semaines (6 heures/jour, 6 jours/semaine). Un NOAEL oral de 100 mg/kg j est sélectionné. Il est suffisamment précautionneux au regard des effets observés, il ne tient pas compte des dépôts de gouttelettes

hyalines. L'étude est considérée comme subchronique puisqu'elle rencontre les conditions d'application de l'essai OECD n° 408 (OECD, 2018). NOAEC et NOAEL réfèrent à des effets systémiques.

Construction d'une VTR orale

1^{ère} étape : correction allométrique.

La conversion allométrique vise à remplacer la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèce. La littérature propose plusieurs approches pour la voie orale basées sur la correction du rapport des poids corporels pondérés d'un exposant n:

$$\frac{NOAEL_{animal}}{\left(\frac{\text{poids de l'homme [kg]}}{\text{poids animal [kg]}}\right)^n} = NOAEL_{homme}$$

- n = 1/4 (ANSES, 2017)
- n = 1/3 (Nair et Jacob, 2016; Dourson et Stara, 1983)
- n = 4/3 (US-EPA, 2011)

SPAQuE choisit de considérer l'approche allométrique de Nair et Jacob (2016) [n=1/3 ou racine cubique] et de réduire le facteur d'incertitude inter-espèce à sa composante toxicodynamique (2,5) tel que présenté par Renwick (1993). Le poids du rat est estimé à 0,4 kg.

$$\frac{100 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]}{\sqrt[3]{\frac{70 [\text{kg}]}{0,4 [\text{kg}]}}} = 17,88 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]$$

2^{ème} étape : application des facteurs d'incertitude et modificateur.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 2,5
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : 1 (inapproprié)
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : 10
- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 1
- Sévérité de l'effet : inclus dans l'étape (LD50 – NOAEL chronique) 1

Un facteur modificateur de 5 est appliqué au vu de l'absence de maîtrise sur les informations issues de l'étude critique qui est rédigée en japonais. SPAQuE note également que le document OCDE est rédigé par l'Administration japonaise.

$$\frac{17,88 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]}{2,5 \times 10 \times 10 \times 5} = 0,01430 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right] = 1,4 \cdot 10^{-2} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]$$

La VTR orale systémique à seuil proposée est de 1,4·10⁻² mg/kg j.

Construction d'une VTR respiratoire

Le DAA présente une complète solubilité dans l'eau (1000000 mg/l) (SRC-PHYSPROP). Cette solubilité laisse supposer que la molécule peut aisément réagir avec des structures ou des molécules présentes au niveau alvéolaire. Bien que cette caractéristique prédispose la molécule à une action locale (ANSES, 2017), SPAQuE ne considèrera qu'un impact systémique au vu des observations décrites ci-dessus.

1^{ère} étape : correction temporelle.

La dose d'exposition 6 heures par jour, 6 jours par semaine est convertie en une dose d'exposition chronique :

$$1035 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right] \times \frac{6 [\text{h}]}{24 [\text{h}]} \times \frac{6 [\text{j}]}{7 [\text{j}]} = 221,8 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

2^{ème} étape : correction allométrique.

En l'absence de connaissances sur les coefficients de partage sang/air de la substance pour l'homme et le rat, SPAQuE pose l'hypothèse que la Concentration équivalente humaine est égale à la concentration animale.

3^{ème} étape : application des facteurs d'incertitude et modificateur.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 10
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : inapproprié (1)
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : 10
- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 1
- Sévérité de l'effet : 1
-

Un facteur modificateur de 5 est appliqué au vu de l'absence de maîtrise sur les informations issues des études critiques Butterworth et Shell Research Ltd dont SPAQuE ne dispose pas.

$$\frac{221,8 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]}{10 \times 10 \times 10 \times 5} = 4,4 \cdot 10^{-2} \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

La VTR respiratoire systémique à seuil proposée est de $4,4 \cdot 10^{-2} \text{ mg/m}^3$.

Conclusions

Selon cette proposition :

- la VTR orale à seuil systémique s'établit à $1,4 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg j}$ (Construction SPAQuE sur base de l'ECHA) ;
- la VTR respiratoire à seuil systémique s'établit à $4,4 \cdot 10^{-2} \text{ mg/m}^3$ (Construction SPAQuE sur base de l'ECHA et de l'OCDE).

Références

- ANSES, 2017. Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses.
- Cramer GM et al., 1978. Estimation of toxic hazard--a decision tree approach. *Food and Cosmetics Toxicology* 16, 255-276.
- Dourson et Stara, 1983. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. *Regul Toxicol Pharmacol.* 3:224-228.
- EU-ECHA. REACH Registered substances factsheets: 4-hydroxy-4-methylpentan-2-one; EC number: 204-626-7. Accédé le 19/7/2019.
- EU-EFSA (EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC)), 2004. Aliphatic dialcohols, diketones, and hydroxyketones from chemical group 10. *EFSA Journal.* 166, 1-44.
- Hard GC et al., 1993. Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of alpha 2uglobulin, hyaline droplet nephropathy, and tubule neoplasia in the kidneys of male rats. *Environ Health Perspect.* 99:313-49.
- Health Canada, 2019. Draft Screening Assessment Ketones Group.
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles), 2014. Fiches toxicologiques : 4-Hydroxy-4-Méthyl-2-Pentanone.
- Longley JB & Burstone MS, 1961. Intraluminal Nuclei and Other Inclusions as Agonal Artifacts of the Renal Proximal Tubules. *Am J Pathol.* 42(6):643-55.
- MHW (Ministry of Health and Welfare), 1997. Japan, Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 5, 475-498.
- Munro IC et al., 1996. Correlation of structural class with no-observed effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem. Toxicol.* 34 (9): 829-867.
- Munro IC et al., 2008. The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett.* 15;180(2):151-6.
- Nair and Jacob, 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharma.* 7:27-31.
- OECD (Screening Information Data Sets, SIDS) & UNEP, 2000. Diacetone Alcohol. CAS N°:123-42-2.
- OECD, 2018 [dernière version]. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours.
- Renwick, 1993. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Addit Contam.* 10(3):275-305.
- SRC-PHYSPROP database (anc. Syracuse Research Corporation). 4-Hydroxy-4-Methyl-2-Pentanone. Accédé en juillet 2019.
- US-EPA, 1991. Alpha 2u-Globulin: Association with Chemically Induced Renal Toxicity and Neoplasia in the Male Rat. EPA/625/3-91/019F.
- US-EPA, 2011. Recommended Use of Body Weight 3/4 as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose. EPA/100/R11/0001.
- US-NTP (National Toxicology Program). NTP Nonneoplastic Lesion Atlas. Kidney, Renal Tubule -Accumulation, Hyaline Droplet. <https://ntp.niehs.nih.gov/nnl/>. Accédé 22/7/2019.

Mise à jour – SPAQuE 2020

Les numéros CAS 68855-56-1 et 68551-12-2 ne renvoient aucune information toxicologique selon le protocole d'analyse par défaut.

La signification des numéros CAS n'est pas explicite. Ces numéros ne sont, en effet, repris ni dans HSDB, ni dans SRC-PHYSPROP.

Dans ChemIDplus Advanced, le CAS 68855-56-1 apparaît comme un mélange d'alcool C12- C16 mais l'un de ses synonymes est « (C12-C16) Alkyl alcohol ». Dans la même base de données, il est renseigné comme synonyme du CAS 68551-12-2: « alpha-Alkyl-omegahydroxypoly(oxypropylene) and/or poly(oxyethylene) polymers where the alkyl chain contains a minimum of six carbons, [...]».

A titre d'exemple, le CAS 68131-39-5 est renseigné dans ChemIDplus Advanced comme « Polyethylene glycol, linear (C12-C15) alkyl alcohols ether » (synonyme) alors que l'ECHA estime que le numéro CAS se rapporte également à des « Alcohols, C12-15, branched and linear, ethoxylated » en précisant que le nombre de groupements éthoxylés est compris entre 1 et 2,5.

Il n'y a donc aucune certitude ni sur la nature de la structure hydrocarbonée constituant ces molécules, ni sur le caractère alcool primaire (hydroxylé en alpha) des molécules reprises sous les numéros [68855-56-1] et [68551-12-2].

Dès lors il serait possible que les structures hydrocarbonées soient :

- mono- ou poly-hydroxylées ;
- aromatiques ou aliphatiques ;
- ramifiées ou non ramifiées (pour les aliphatiques) ;
- saturées ou insaturées ;
- porteuses de carbone(s) hydroxylé(s) asymétrique(s).

En vue d'établir des VLH, une analyse préliminaire a porté sur des alcools (non éthoxylés). Quinze composés aromatiques mono- ou dihydroxylés et treize composés aliphatiques ramifiés ou non, saturés ou insaturés, mono- ou dihydroxylés ont été sélectionnés de manière arbitraire. Cette approche s'inspire de celle développée pour établir les VLH des fractions hydrocarbonées normées dans le cadre du décret sol. Toutefois, aucune VTR n'a pu être identifiée aisément dans les bases de données de l'USEPA-IRIS et de l'ATSDR.

- composés aromatiques : 1 Acenaphthylenol [89556-83-2], Anthranol [529-86-2], 9-Phenanthrenol [484-17-3], 1-Hydroxypyrene [5315-79-7], 4-Hydroxypyrene [31700-39-7], 2-Hydroxypyrene [78751-58-3], 3-Hydroxyfluoranthene [17798-09-3], 2-Hydroxyfluoranthene [85923-82-6], 7-Hydroxyfluoranthene [85923-80-4], 1-Hydroxyfluoranthene [10496-83-0], 8-Hydroxyfluoranthene [34049-45-1], 1,2-Acenaphthylenediol [92280-03-0], 1,8-pyrenediol [78078-85-0], 1,6-pyrenediol [10262-84-7], 4,5-pyrenediol [83500-79-2], 7,9-fluoranthenediol [144468-23-5]

- composés aliphatiques : 2 1-dodécanol (alcool laurylique) [112-53-8], 1-tétradécanol (alcool myristique) [112-72-1], 1-hexadécanol (alcool cétylique ou palmitique) [36653-82-4], 1,12-Dodecanediol [5675-51-4], 1,2-Dodecanediol [1119-87-5], 2,2-diméthyldecane-2,9-diol [2370-15-2], 2,9-Diméthyl-2,9-decanediol [22092-57-5], 4,7-diméthyldecane-4,7-diol [6339-20-4], 2,4-Nonanediol, 5-éthyl-3-méthyl- [6628-31-5], 2-Dodecène-1-ol [22104-81-0], 5,9-Diméthyl-8-decène-3-ol [20010-60-0], 7,9-Dodecadiène-1-ol, (7E,9Z)- [54364-60-2], 5,9-diméthyl-dec-5-ène-1,7-diol [872341-39-4]

Afin de restreindre la liste des composés, il a été décidé de se limiter arbitrairement (sur base des données de ChemID) aux composés suivants :

Alcools primaires gras :

- 1-dodecanol (alcool laurylique) C₁₂H₂₆O [112-53-8] ;
- 1-tétradécanol (alcool myristique) C₁₄H₃₀O [112-72-1] ;
- 1-hexadécanol (alcool cétylique ou palmitique) C₁₆H₃₄O [36653-82-4].

Alcools primaires gras mono-éthoxylés :

- 2-(dodecyloxy)ethanol (Ethylene glycol monododecyl ether) C₁₄H₃₀O₂ [4536-30-5] ;
- 2-(Tétradecyloxy)ethanol (Myreth) C₁₆H₃₄O₂ [2136-70-1] ;
- 2-(Hexadecyloxy)ethanol (Ethylene glycol monohexadecyl ether) C₁₈H₃₈O₂ [2136-71-2].

Seuls des composés à chaîne linéaire saturée à nombre de carbone pair sont sélectionnés. Les alcools gras « naturels » sont en effet quasi systématiquement à nombre pair de carbone.

Alcools (primaires) gras

L'analyse toxicologique par défaut ne permet pas d'identifier de VTR pour ces trois composés à l'exception d'une classification en classe 1 de Cramer par l'EFSA (TTC 30 µg/kg j) pour le 1-tétradécanol.

Afin de réaliser une analyse de priorisation, SPAQuE a recherché les doses létales 50 (DL50, voie orale chez le rongeur) des composés dans PubChem, HSDB, Lewis (1992) et les fiches toxicologiques de l'INRS. Des DL50 de 4150 mg/kg, de 5000 mg/kg et de 5000 mg/kg (C₁₄ et C₁₆) ont pu être identifiées respectivement pour le 1-dodécanol (alcool laurylique), le 1-tétradécanol (alcool myristique) et le 1-hexadécanol (alcool cétylique ou palmitique).

Chaque alcool gras présente un log Kow supérieur à 4. Les propriétés des alcools gras (comme véhicule transdermique), en particulier celles de l'alcool cétylique, sont mises à profit pour la production de crèmes hydrophiles anioniques. L'exposition environnementale par voie cutanée à ces substances n'évoque dès lors aucune crainte pour SPAQuE.

Il existe peu de données concernant le métabolisme des alcools gras après absorption orale. Toutefois, les alcools gras sont susceptibles d'être convertis en acides gras au niveau intestinal (Anonymous, 1988). L'alcool cétylique, en particulier, peut être intégré dans des triclycérides ou des phospholipides. Les acides gras pourraient également subir une ω-oxydation facilitant leur excrétion (PubChem; Rizzo, 2014).

La FDA autorise jusqu'à 59 mg d'alcool cétylique par prise de médicament par voie orale (FDA). L'exposition par voie orale et par inhalation, n'apparaît pas comme inquiétante au vu des rares données disponibles (Anonymous, 1988). Les alcools gras sont peu ou pas volatils (SRC-PHYSPROP).

Concernant les alcools primaires gras linéaires saturés C12, C14 et C16, il ne semble donc pas pertinent de dériver des VTR à partir des DL50 au vu des informations disponibles.

Alcools (primaires) gras éthoxylés

L'éthoxylation consiste à traiter des molécules à l'aide d'oxyde d'éthylène conduisant à l'ajout d'un ($n=1$) ou de plusieurs ($n\geq 2$) groupements $-[CH_2-CH_2]_n-OH$. Les éthoxylats d'alcools gras primaires ou secondaires à chaînes plus ou moins longues, de même que ces composés à groupes fermés (étherification de la fonction alcool avec un groupe alkyl) sont des surfactants non ioniques.

L'analyse toxicologique par défaut ne permet pas d'identifier de VTR pour les trois composés sélectionnés.

Les alcools gras éthoxylés sont considérés comme possédant une toxicité minimale (composés parents et métabolites) (Talmage, 1994) a fortiori si on les compare à des alkyls phénols éthoxylés (p.ex. Ethoxylate nonylphenol).

Le nombre d'éthoxylation impacte les propriétés physicochimiques et les propriétés toxicologiques ce qui est établi pour les alkylphénols éthoxylés (Kassotis, 2018 citant Talmage, 1994).

Dans ces conditions, il est impossible d'établir des VTR et les VLH qui en découlent.

Références

- Anonymous, 1988. Final Report on the Safety Assessment of Cetearyl Alcohol, Cetyl alcohol, Isostearyl Alcohol, Myristyl Alcohol, and Behenyl Alcohol. Journal of the American College of Toxicology 7(3) :359-413.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxic Substances Portal. Accédé en septembre 2019.
- ChemIDplus Advanced. National Institutes of Health (NIH), US National Library of Medicine (NLM), Toxicology data network (TOXNET). Accédée en septembre 2019.
- ECHA (European Chemical Agency). Base de données de l'inventaire C&L. Accédé en septembre 2019.
- EFSA (European Food Safety Agency). OpenFoodTox [base de données]. Accédée en septembre 2019.
- FDA (Food and Drugs Administration). Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products: cetyl alcohol. Accédé en septembre 2019.
- HSDB (Hazardous Substances Data Bank). National Institutes of Health (NIH), US National Library of Medicine (NLM), Toxicology data network (TOXNET). Accédée en septembre 2019.
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles). Fiches toxicologiques.
- Kassotis CD, 2018. Nonionic Ethoxylated Surfactants Induce Adipogenesis in 3T3-L1 Cells. Toxicol Sci. 162(1):124-136.

- Lewis RJ., 1992. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 8th Ed. Van Nostrand Reinhold NY.
- PubChem [base de données]. U.S. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information.
- Rizzo WB, 2014. Fatty aldehyde and fatty alcohol metabolism: review and importance for epidermal structure and function. *Biochim Biophys Acta*. 1841(3):377-89.
- SRC-PHYSPROP database (anc. Syracuse Research Corporation). Accédé en septembre 2019.
- Talmage S., 1994. Environmental and Human Safety of Major Surfactants: Alcohol Ethoxylates and Alkylphenol Ethoxylates. Lewis Publishers Boca Raton FL USA.
- US-EPA (IRIS). National Center for Environmental Assessment. Integrated Risk Information System.

359 - 2-aminoethanol

367 - 2,2',2''-nitrilotriethanol

Mise à jour – SPAQuE 2020

Dans l'industrie, l'éthanolamine et la triéthanolamine sont produits par éthoxylation de l'ammoniaque.

L'analyse par défaut ne renvoie aucune information concernant l'éthanolamine et la triéthanolamine. L'analyse de priorisation indique que l'éthanolamine a une Dose létale 50 (DL50 orale rongeur) < à 2 g/kg, est volatile et très soluble dans l'eau [SRC-PHYSPROP].

La triéthanolamine ne partage avec l'éthanolamine que sa solubilité dans l'eau [SRCPHYSPROP]. Ces composés sont utilisés en chimie pharmaceutique et en cosmétique. L'éthanolamine sert, par exemple, à ajuster le pH d'une formulation. La triéthanolamine est, elle, utilisée dans des spécialités pharmaceutiques à usage local pour favoriser la formation d'émulsion (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2012 ; Rowe et al., 2009).

Les industries pharmaceutiques et de la cosmétologie ont produit plusieurs études de toxicité chronique mettant en oeuvre une exposition transcutanée. La présente analyse fait abstraction de ces études, d'une part à cause de leur éventuel parti pris et, d'autre part, parce qu'il ne nous est pas aisément possible d'extrapoler les résultats d'une exposition par voie dermique vers la voie orale.

Ethanolamine [141-43-5]

L'éthanolamine est une molécule endogène intervenant dans l'anabolisme de certains glycerophospholipides.

Voie orale

En 2013, l'INRS a répertorié dans le cadre d'une fiche DEMETER (INRS, 2013), différentes études de reprotoxicité. Parmi ces études, l'étude de Hellwig et Liberacki (1997) rapporte les conséquences de l'exposition orale de rats femelles à 0 ; 40 ; 120 et 450 mg/kg j. L'exposition se déroule pendant la gestation (j6 à j15). Les auteurs identifient un NOAEL pour la toxicité maternelle de 120 mg/kg j et de 450 mg/kg j pour la toxicité sur le développement.

Sur cette base, une VTR orale systémique peut être dérivée. Les effets reprotoxiques sont choisis comme effets critiques en l'absence d'autres informations.

1^{ière} étape : correction allométrique.

La conversion allométrique vise à remplacer la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèce. La littérature propose plusieurs approches pour la voie orale basées sur la correction du rapport des poids corporels pondérés d'un exposant n:

$$\frac{\text{NOAEL}_{\text{animal}}}{\left(\frac{\text{poids de l'homme}[\text{kg}]}{\text{poids animal} [\text{kg}]}\right)^n} = \text{NOAEL}_{\text{homme}}$$

- $n = 1/4$ (ANSES, 2017)
- $n = 1/3$ (Nair et Jacob, 2016; Dourson et Stara, 1983)
- $n = 4/3$ (US-EPA, 2011)

SPAQuE choisit de considérer l'approche allométrique de Nair et Jacob (2016) [$n=1/3$ ou racine cubique] et de réduire le facteur d'incertitude inter-espèce à sa composante toxicodynamique (2,5) tel que présenté par Renwick (1993). Le poids du rat est estimé à 0,4 kg.

$$\frac{120 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]}{\sqrt[3]{\frac{70[\text{kg}]}{0,4[\text{kg}]}}} = 21,45 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]$$

]

2ième étape : application des facteurs d'incertitude et modificateur.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 2,5
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : 1
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : 10
- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 5
- Sévérité de l'effet : inclus dans l'étape (LD50 – NOAEL chronique) 1
-

Aucun facteur modificateur n'est appliqué.

$$\frac{21,45 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]}{2,5 \times 10 \times 10 \times 5} = 0,017 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right] = 0,02 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]$$

Suivant un processus de dérivation, la VTR orale systémique correspondante est de 0,02 mg/kg.j.

Voie respiratoire

En Belgique, l'éthanolamine possède une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) de 2,5 mg/m³ (A.R du 11 mars 2002). Les normes américaines sont moins strictes (trois fois plus élevées).

Les données parcellaires dont nous disposons, ne nous permettent pas d'identifier la nature de l'effet critique sur base duquel la VLEP belge a été établie. La toxicité de l'éthanolamine s'exerçant sur le poumon (action locale irritative) ainsi que sur le foie et les reins, SPAQuE suppose que la VLEP est basée sur un effet systémique. Cette hypothèse ne repose sur aucun élément tangible.

Faute de plus amples informations, SPAQuE appliquera la procédure de dérivation décrite par Pirard et al. (2016). Cette procédure s'inspire du DAR-1 (US-NY State DEC, 2001). Le facteur

d'incertitude selon cette approche est de 10 ou 100. La sélection du facteur est explicitée dans le DAR-1.

Selon le DAR-1, l'UF de 100 s'applique aux composés HIGH and MODERATE toxicity; l'UF de 10 aux composés de LOW toxicity, c'est-à-dire des composés qui:

- ne sont pas cancérigènes ;
- ne sont pas reprotoxiques ;
- ne sont pas mutagènes ;
- lorsqu'ils sont inhalés, ne donnent pas un effet secondaire non réversible /permanent (chronic adverse effects) chez l'animal de laboratoire ;
- présentent des doses ou des concentrations létales telles que:
 - o LD50 (voie cutanée) > 1000 mg/kg; ou
 - o LC50 (voie respiratoire) > 2000 ppm; ou
 - o LD50 (voie orale) > 500 mg/kg.
 - o

Au vu des caractéristiques de la substance, un UF de 10 se justifie.

La VTR respiratoire de l'éthanolamine est dès lors de

$$2,5 \left[\frac{mg}{m^3} \right] \times \frac{8}{24} \times \frac{5}{7} \times \frac{1}{10} = 0,0595 = 0,06 \left[\frac{mg}{m^3} \right]$$

□

En conclusion, les valeurs toxicologiques de référence systémiques s'établissent pour la voie orale à 0,02 mg/kg j et pour la voie respiratoire à 0,06 mg/m³.

Ces valeurs reposent sur de nombreuses hypothèses posées par SPAQuE en l'absence d'information. La confiance dans ces valeurs est donc faible.

Triéthanolamine [102-71-6]

La triéthanolamine est selon l'IARC inclassable en terme de cancérogénicité (catégorie 3) (IARC, 2000). Le NTP (2004) n'a pas identifié de propriétés mutagènes.

La triéthanolamine a été portée sur la liste n°3 du SCF (valeur limite 0,05 mg/kg dans la nourriture). Toutefois l'EFSA ne lui attribue aujourd'hui aucun ADI. Le caractère organoleptique de la molécule pourrait être auto-limitant en terme d'exposition, c'est-à-dire que son odeur préviendrait d'une exposition excessive.

La valeur limite d'exposition professionnelle est de 5 mg/m³ en Belgique. Selon le CDC, cette valeur est portée au crédit de l'ACGIH.

Il existe très peu de données d'exposition par voie orale. L'INRS (2014) rapporte les résultats de l'étude de Maekawa et al. (1986). Cette étude de cancérogenèse (exposition pendant 69 semaines via l'eau de boisson) n'a pas mis en évidence l'apparition de lésions cancéreuses attribuables à la triéthanolamine. Toutefois les auteurs ont rapporté des effets non cancérigènes sur le rein (une néphropathie chronique, une minéralisation et une nécrose des papilles rénales) et une augmentation de la mortalité. Sur base des informations de l'INRS, SPAQuE suppose que le LOAEL peut être fixé à 1000 mg/kg j.

1^{ère} étape : correction allométrique.

La conversion allométrique vise à remplacer la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèce. La littérature propose plusieurs approches pour la voie orale basées sur la correction du rapport des poids corporels pondérés d'un exposant n:

$$\frac{NOAEL_{animal}}{\left(\frac{\text{poids de l'homme [kg]}}{\text{poids animal [kg]}}\right)^n} = NOAEL_{homme}$$

- $n = 1/4$ (ANSES, 2017)
- $n = 1/3$ (Nair et Jacob, 2016; Dourson et Stara, 1983)
- $n = 4/3$ (US-EPA, 2011)

SPAQuE choisit de considérer l'approche allométrique de Nair et Jacob (2016) [$n=1/3$ ou racine cubique] et de réduire le facteur d'incertitude inter-espèce à sa composante toxicodynamique (2,5) tel que présenté par Renwick (1993). Le poids du rat est estimé à 0,4 kg.

$$\frac{1000 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]}{\sqrt[3]{\frac{70[\text{kg}]}{0,4[\text{kg}]}}} = 178,8 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]$$

2^{ème} étape : application des facteurs d'incertitude et modificateur.

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 2,5
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : 10
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : 1
- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 1
- Sévérité de l'effet : inclus dans l'étape (LD50 – NOAEL chronique) 1

Un facteur modificateur (4) est appliqué car SPAQuE ne dispose pas de l'étude critique.

$$\frac{178,8 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]}{2,5 \times 10 \times 10 \times 4} = 0,18 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right] = 0,2 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]$$

Suivant un processus de dérivation, la VTR orale systémique correspondante est de 0,2 mg/kg.j.

Voie respiratoire

En Belgique, la triéthanolamine possède une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) de 5 mg/m³ (A.R du 11 mars 2002).

Par analogie avec le raisonnement ci-dessus relatif à l'éthanolamine, la VTR respiratoire systémique s'établit à 0,12 mg/m³.

En conclusion, les valeurs toxicologiques de référence systémiques s'établissent pour la voie orale à 0,2 mg/kg j et pour la voie respiratoire à 0,12 mg/m³.

Ces valeurs reposent sur de nombreuses hypothèses posées par SPAQuE en l'absence d'information. La confiance dans ces valeurs est donc faible.

Références

- Anonymous, 1983. Final Report on the Safety Assessment of Triethanolamine, Diethanolamine, and Monoethanolamine. Journal of the American College of Toxicology. 2(7):183-235
- ANSES, 2017. Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses.
- Arrêté royal du 11 mars 2002 relatif à la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (MB 14.3.2002, Ed. 2; erratum M.B. 26.6.2002, Ed. 2)
- Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2012. Final Amended Report On the Safety Assessment of Ethanolamine and Ethanolamine Salts as Used in Cosmetics. Cosmetic Ingredient Review. Washington, DC.
- Dourson et Stara, 1983. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. Regul Toxicol Pharmacol. 3:224-228.
- Hellwig J and Liberacki AB, 1997. Evaluation of the pre-, peri-, and postnatal toxicity of monoethanolamine in rats following repeated oral administration during organogenesis. Fundam Appl Toxicol. 40(1):158-62.
- IARC, 2000. Some Industrial Chemicals: Triethanolamine. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 77, Lyon France
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles), 2014. Fiches toxicologiques n°148 : Triéthanolamine.
- INRS, 2013. Fiche DEMETER (Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction) n°135 – 2-Aminoéthanol.
- Maekawa A et al., 1986. Lack of carcinogenicity of triethanolamine in F344 rats. J Toxicol Environ Health. 19(3):345-57.
- Nair and Jacob, 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma. 7:27-31.
- NTP (National Toxicology Program), 2004. NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of Triethanolamine (CAS NO. 102-71-6) in B6C3F1 mice (dermal study) NTP TR 518
- Pirard et al., 2016. A Simple Tiered Methodology for the Determination of Ambient Air Quality Guidelines. CLEAN Soil, Air, Water. 44(5): 464-473
- Renwick, 1993. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. Food Addit Contam. 10(3):275-305.
- Rowe RC, Sheskey PJ and Quinn ME Eds, 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK. Pharmaceutical Press. UK.
- SRC-PHYSPROP database (anc. Syracuse Research Corporation). Ethanolamine. Accédé en septembre 2019.
- SRC-PHYSPROP database (anc. Syracuse Research Corporation). Triéthanolamine. Accédé en septembre 2019.
- US-EPA, 2011. Recommended Use of Body Weight 3/4 as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose. EPA/100/R11/0001.

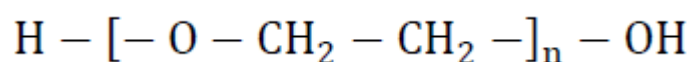
- US-NY State-DEC (New York State Department of Environmental Conservation), 2001.
- DAR-1 Guidelines for the Evaluation and Control of Ambient Air Contaminants Under Part 212.

360 - 2-methoxyethanol
361 - 1,2-dimethoxyethane
362 - 2,2'-oxydiethanol
363 - 2-isopropoxyethanol
364 - ethane-1,2-diol
365 - 2-ethoxyethyl acetate
366 - butane-1,3-diol

Mise à jour – SPAQuE 2020

La chimie des glycols est complexe et bien que toutes les molécules portent un nom usuel contenant le terme « glycol », il y a lieu de distinguer les glycols et les éthers de glycol.

Un glycol est un diol. Le 1,2-ethanediol [107-21-1] (Tableau 1 #5) ou éthylène glycol est le prototype et principal monomère des glycols. Les glycols existent sous forme polymérisée répondant à la formule générale :



Le nombre de monomère varie de $n=2$ (2,2' -oxybisethanol ou diéthylène glycol [111-46-6] (#3) à $n>100$ (PEG-6000 p. ex.). le 2,2' -oxybisethanol (#3) est un oligomère de l'éthylène glycol.

Les éthers de glycols sont des oligomères de l'éthylène glycol (série E) ou du propylène glycol (1,2-propanediol) [57-55-6] (série P) pour lesquels une fonction alcool primaire est fermée, c'est-à-dire remplacée par une fonction éther (ou acétate). Ils existent sous forme d'éthers comme par exemple le diméthoxyéthane [110-71-4] (#2) (ou glyme), le 2-methoxyethanol [109-86-4] (#1) ou le 2-isopropoxyéthanol [109-59-1] (#4) ou sous forme d'acétate comme le 2-ethoxyethyl acetate [111-15-9] (# 6).

Le 1,3-Butanediol [107-88-0] (#7) est un glycol.

Les glycols et les éthers de glycol partagent des propriétés toxiques. Ils sont généralement irritants pour les muqueuses et neurotoxiques par inhalation. Ils sont également néphrotoxiques, reprotoxiques (fertilité masculine et développement foetal) et parfois hématotoxiques.

#	CAS, Nom et Nom usuel	Représentation
#1	109-86-4 2-methoxyethanol ethylene glycol monomethyl ether	
#2	110-71-4 1,2-dimethoxyethane ethylene glycol dimethyl ether	
#3	111-46-6 2,2' -oxybisethanol diethylene glycol	
#4	109-59-1 2-isopropoxyethanol ethylene glycol monoisopropyl ether	
#5	107-21-1 ethanediol ethylene glycol	
#6	111-15-9 2-ethoxyethyl acetate Ethylene glycol monoethyl ether acetate	
#7	107-88-0 1,3-Butanediol 1,3-Butylene glycol	

Les glycols

Ethanediol [107-21-1] ou éthylène glycol (#5)

L'analyse par défaut renvoie une VTR orale systémique de 0,8 mg/kg.j (ATSDR, 2010) et une VTR respiratoire systémique de 0,4 mg/m³ (OEHHA, 2000).

La toxicité de l'éthylène glycol au niveau rénal est dû à la formation de cristaux d'oxalate de calcium. L'acide oxalique est un produit du métabolisme de l'éthylène glycol. La Figure 1 représente la métabolisation de l'éthylène glycol et la production d'oxalate de calcium.

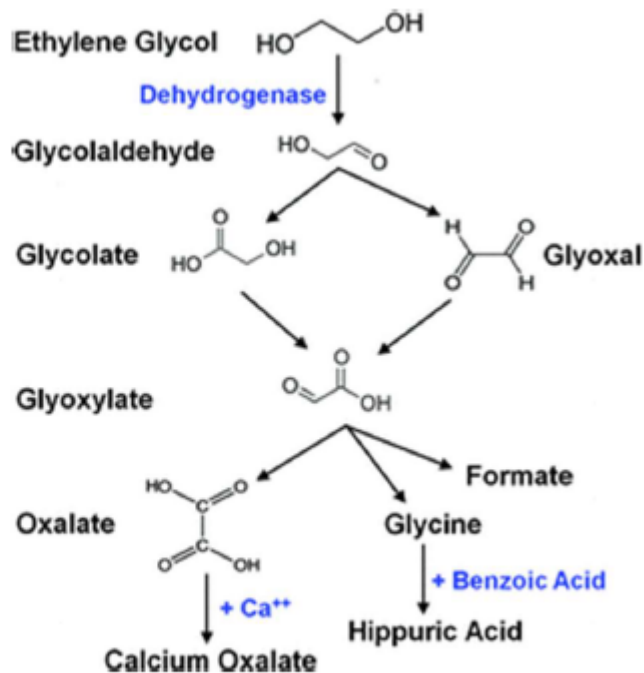


Figure 1. Métabolisme de l'éthylène glycol (Yue et al., 2012)

2,2'-oxybisethanol [111-46-6] ou diéthylène glycol (#3)

L'analyse par défaut renvoie une VTR orale systémique de 0,5 mg/kg j (EU-EFSA, 2017 à partir du EU-SCF, 1986).

Health-Canada (2018) rapporte que le diéthylène glycol est métabolisé par oxydation via les alcool et aldéhyde déshydrogénases. Le diéthylène glycol se métabolise en éthylène glycol et en acide diglycolique (Figure 2).

L'acide diglycolique contribue à la toxicité rénale du diéthylène glycol (Landry, 2011). Health-Canada (2018) rapporte également les résultats d'une étude court terme par inhalation. Des effets hématologiques sont observés à quelques milliers de mg/m³.

En l'absence d'études par inhalation, sur base du métabolisme de l'éthylène glycol et en considérant un facteur stoechiométrique de 2 (une mole de diéthylène glycol donne deux moles d'éthylène glycol). SPAQuE propose d'établir la VTR respiratoire systémique du diéthylène glycol à 0,2 mg/m³. Cette VTR est supposée protéger tant des effets rénaux que reprotoxiques.

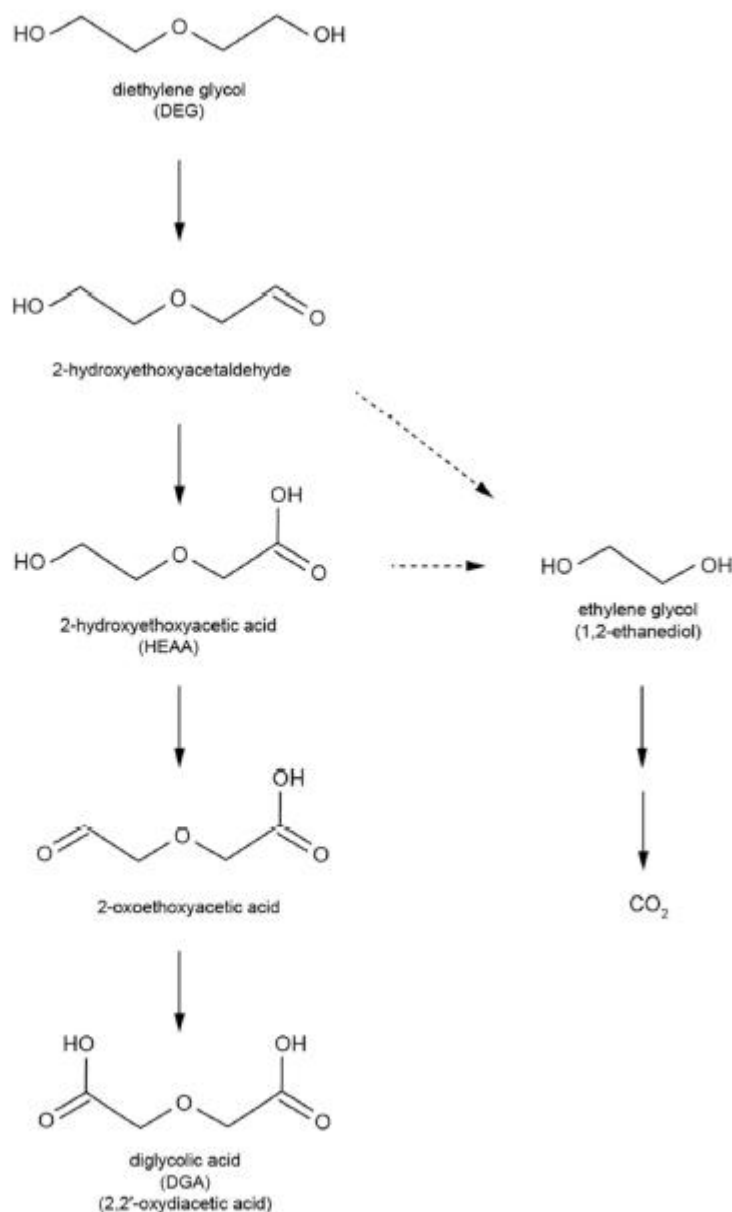


Figure 2 : métabolisme de du diéthylène glycol (Fowles, 2017)

1,3-Butanediol [107-88-0] (#7)

L'analyse par défaut identifie une VTR orale systémique (ADI) de 4 mg/kg j (EFSA, 2011 sur base des travaux du OMS-JECFA, 1979). Le composé apparaît moins toxique que son isomère 1,4- pour lequel SPAQuE a sélectionné/proposé des VTR systémiques de 0,1 mg/kg j et 0,2 mg/m³ respectivement pour la voie orale et la voie respiratoire. En l'absence de données concernant l'exposition par inhalation et au vu des caractéristiques physicochimiques de la substance (volatilité) SPAQuE considère comme acceptable la dérivation voie à voie.

$$4 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right] \times \frac{70 \left[\text{kg} \right]}{20 \left[\frac{\text{m}^3}{\text{j}} \right]} = 14 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

La VTR respiratoire s'établit à 14 mg/m³. Ce composé est néanmoins considéré comme irritant.

1. les éthers de glycols

2-methoxyethanol [109-86-4] (#1)

L'analyse par défaut renvoie une VTR orale systémique de 0,005 mg/kg j (US-EPA PPRTV, 2011) et une VTR respiratoire systémique de 0,007 mg/m³ (US-EPA PPRTV, 2011).

Les effets critiques touchent la reprotoxicité.

1,2-dimethoxyethane [110-71-4] (#2)

L'analyse par défaut ne permet pas d'identifier de VTR. L'ECHA (2012) rappelle qu'il a été démontré que les effets toxiques des éthers de glycol monoalkylés résultaient d'une conversion de l'éther de glycol dans un dérivé acide acétique.

Le 1,2-diméthoxyméthane est métabolisé en 2-méthoxyéthanol et 2-méthoxy acide acétique (HEALTH-CANADA, 2018, citant ECHA, 2012). Les données toxicocinétiques disponibles (notamment pour d'autres substances structurellement proches) suggèrent que la métabolisation du 1,2-diméthoxyéthane est presque complète (> 95%).

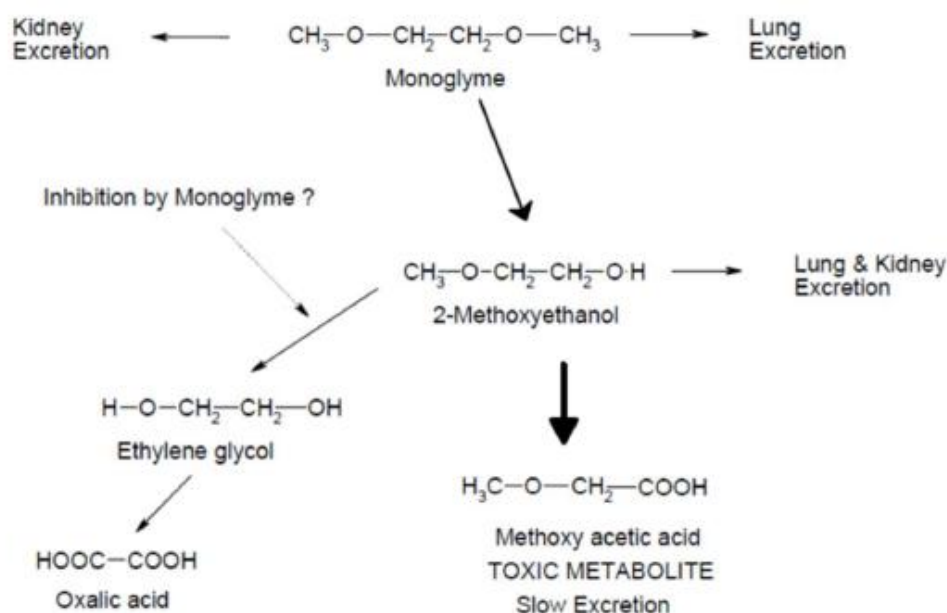


Figure 3. Métabolisme du 1,2-diméthoxyéthane (ECHA, 2012 sur base d'un document EPA non accessible).

La déalkylation est probablement due à l'action du cytochrome P450 (INSERM, 2006).

SPAQuE suggère de considérer les VTR du 2-méthoxyéthanol après correction molaire (MM #2 / MM #1 ; 90,123 g/mol / 76,096 g/mol = 1,1843). Les VTR systémiques s'établissent respectivement à 0,006 mg/kg j (oral) et 0,008 mg/m³ (respiratoire).

2-éthoxyéthyl acétate [111-15-9] (#6)

L'analyse par défaut renvoie une VTR orale systémique de 0,1 mg/kg j (US-EPA PPRTV, 2010) et une VTR respiratoire systémique de 0,06 mg/m³ (US-EPA PPRTV, 2010).

Ces VTR sont moins strictes que celles des dérivés méthylés ce qui est conforme aux observations décrites par l'OMS (OMS-EHC, 1990).

2-isopropoxyethanol [109-59-1] (#4)

L'analyse par défaut ne renvoie aucune donnée. Il semble raisonnable de considérer que la toxicité du 2-isopropoxyethanol est au maximum égale à celle de son homologue inférieur le 2-éthoxyéthanol. Par cohérence avec les autres substances, les VTR du 2-éthoxyéthanol sont choisies parmi celles proposées par l'US-EPA (IRIS, 1991 et PPRTV, 2013).

Une VTR orale systémique de 0,09 mg/kg j (PPRTV, 2013) et une VTR respiratoire systémique de 0,2 mg/m³ (US-EPA, 1991).

Références

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2010. Toxicological profile for ethylene glycol. ATSDR, Atlanta USA.
- EU-EFSA (Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)), 2011. Scientific Opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the Annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils – Part I of III. EFSA Journal 2011;9(12):2482.
- EU-EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, 2017. Scientific Opinion on safety of the proposed amendment of the specifications for the food additive polyvinyl alcohol-polyethylene glycol-graft-co-polymer (E 1209). EFSA Journal 15(6):4865.
- EU-SCF (Scientific committee for food), 1986. Reports of the scientific committee for food Seventeenth series.
- Fowles J et al., 2017. A toxicological review of the ethylene glycol series: Commonalities and differences in toxicity and modes of action. Toxicol Lett. 278:66-83.
- HEALTH-CANADA - Environment and Climate Change Canada, 2018. Screening assessment Ethylene glycol ether group.
- INSERM, 2006. Ethers de glycol : Nouvelles données toxicologiques. Rapport. Paris : Les éditions Inserm.
- Landry GM et al., 2011. Diglycolic acid is the nephrotoxic metabolite in diethylene glycol poisoning inducing necrosis in human proximal tubule cells in vitro. Toxicol Sci. 124(1):35-44.
- OEHHA, 2000. Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels – chronic toxicology summary - Ethylene glycol in TSD for noncancer RELs - Appendix D.3 Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999).
- OMS-EHC, 1990. 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates. Environmental Health Criteria 115. OMS Genève
- OMS-JECFA, 1979. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 14, OMS Genève
- US-EPA (IRIS), 1991. Chemical Assessment Summary; 2-Ethoxyethanol; CASRN 110-80-5.
- US-EPA, 2011. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 2-Methoxyethanol (CASRN 109-86-4) and 2-Methoxyethanol Acetate (CASRN 110-49-6).
- US-EPA, 2013. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 2-Ethoxyethanol(CASRN 110-80-5)

- Yue H et al., 2012. Ethylene glycol: properties, synthesis, and applications. Chem Soc Rev. 41(11):4218-44.

368 - O,O-diisopropyl hydrogen dithiophosphate

Mise à jour – SPAQuE 2020

L'o,o-diisopropyldithiophosphate (DPDTP) (Figure 1) est un alkyl dithiophosphate.

Il peut notamment provenir soit de la dégradation/soit de la synthèse (by-product) d'un dialkyldithiophosphate de zinc (Figure 1) utilisé comme additif pour lubrifiants.

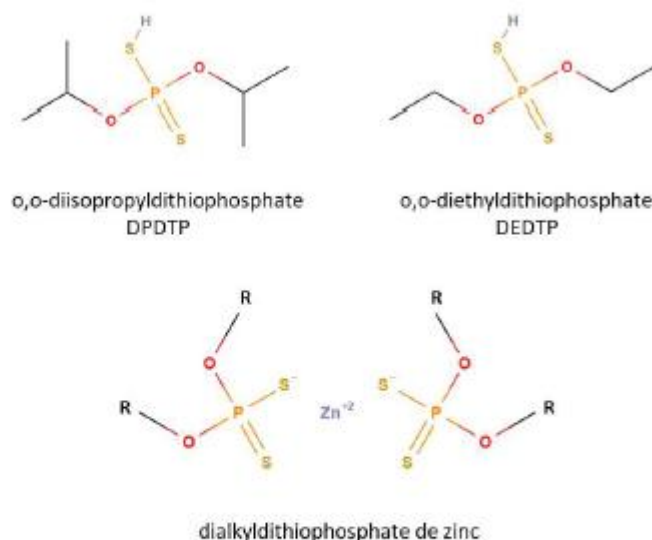
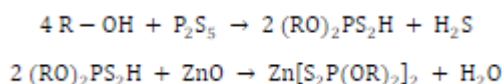


Figure 1. Deux alkyls dithiophosphates (R est une chaîne alkyl) et le dialkyldithiophosphate de zinc.

Les dialkyldithiophosphates de zinc sont synthétisés à partir d'alcools (R-OH), de pentasulfure de diphosphore (P₂S₅) et d'oxyde de zinc (ZnO) selon les réactions suivantes :



Le DPDTP est, en outre, commercialisé sous le nom AEROFLOT 211 promoter, un agent collecteur. En minéralurgie (ensemble des opérations de préparation mécanique des minerais en vue de leur enrichissement), un agent collecteur a pour but d'activer les surfaces des minéraux à valoriser pour les rendre hydrophobes. AEROFLOT 211 promoter est spécifique du cuivre et du zinc (Day et al., 2002).

Toxicité

Aucune information sur la toxicité du DPDTP ne peut être recueillie sur base de l'analyse toxicologique par défaut.

L'analyse de la littérature et notamment des molécules structurellement proches telles que le diéthyldithiophosphate (DEDTP) [298-06-6] (Figure 1), le butyldithiophosphate [2253-44-3] et la Bensulide [741-58-2] (Figure 2), fait suspecter que le DPDTP puisse être associé à divers effets

délétères, tels que l'inhibition des cholinestérases, une atteinte neurotoxique, de la génotoxicité et de l'immunotoxicité ou la chélation de métaux (essentiels).

a) inhibition des cholinestérases

La Bensulide [741-58-2] et le Malathion [121-75-5] (Figure 2) sont des pesticides organophosphorés possédant un dithiophosphate. Tous deux possèdent des propriétés anticholinestérasiques (PPDB).

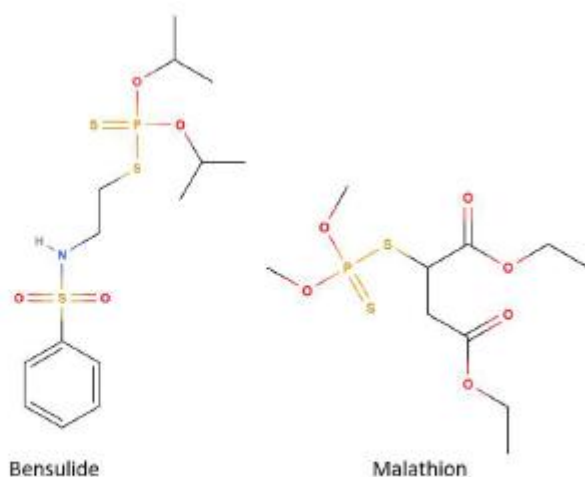


Figure 2. Bensulide (herbicide) et Malathion (insecticide)

Le mécanisme d'action nécessite la désulfuration du dithiophosphate en oxon par un cytochrome P450 (Gupta, 2004 ; IARC, 2018), suivi de l'inactivation du site estérasique (sérine) de l'acétylcholine estérase par une liaison entre le résidu alcool de la sérine et le phosphore (Timbrell, 2000).

Le DPDTP présente donc des caractéristiques structurales qui laissent supposer qu'il puisse inhiber l'acétylcholine estérase

Afin d'établir une VTR, SPAQuE considère l'analyse toxicologique de l'US-EPA concernant le Malathion (US-EPA, 1987) car cette institution a choisi comme effet critique la diminution d'activité de l'acétylcholine estérase érythrocytaire (vraie cholinestérase en opposition à la pseudocholinestérase) chez l'Homme. Une RfD de 0,02 mg/kg j est établie par l'US-EPA. Corrigée pour le rapport de masse (214,3 g mol⁻¹ / 330,4 g mol⁻¹), la VTR orale systémique chronique s'établit à 0,013 mg/kg j pour cet effet critique.

b) neurotoxicité

Le mécanisme de neurotoxicité s'explique par une accumulation de glutamate, un acide aminé excitateur. Olivares-Bañuelos et al. (2019) ont montré in vitro que le diethyl dithiophosphate perturbait la clairance du glutamate au niveau de la fente synaptique.

SPAQuE n'a pas identifié d'étude relative à un composé proche du DPDTP considérant la neurotoxicité comme effet critique pour établir une VTR.

c) Génotoxicité et immunotoxicité

Medina-Buelvas et al. (2019) ont récemment étudié le pouvoir génotoxique et immunotoxique du DEDTP [298-06-6]. Le DEDTP s'est montré génotoxique in vivo chez la souris (C57BL/6J and Balb/c) augmentant la fréquence des micronoyaux dans les érythrocytes (sang périphérique). En outre le DEDTP a montré des effets immunotoxiques sur les cellules NK, T et sur certains macrophages.

Par ailleurs, il est établi que la conversion en oxon de certains organophosphorés est associée à la production de radicaux libres qui peuvent participer à la cancérogenèse.

SPAQuE n'a pas identifié d'étude relative à un composé proche du DPDTP considérant la génotoxicité ou l'immunotoxicité comme effet critique pour établir une VTR. SPAQuE souligne que le Malathion est classé 2A par l'IARC.

d) Chélation de métaux

Au vu des propriétés physico-chimiques, il est raisonnable de penser qu'à l'instar du butyl dithiophosphate (Xu et al., 2011), le DPDTP puisse chélater des éléments métalliques. A ce titre, le DPDTP pourrait contribuer à la déplétion des éléments essentiels.

SPAQuE n'a pas identifié d'étude relative à un composé proche du DPDTP considérant la chélation de métaux (essentiels) comme effet critique pour établir une VTR.

D'une manière générale, l'effet critique principalement retenu dans les études de toxicologie expérimentale visant les dithiophosphates est l'inhibition de l'activité de l'acétylcholine estérase (effet agoniste cholinergique indirect).

SPAQuE n'a pas identifié de données relatives à une exposition expérimentale par inhalation. Sur base des données concernant le Malathion, il est raisonnable de penser que le DPDTP (en phase vapeur ou adsorbé sur des particules) subirait dans l'air une oxydation (photolyse / photo-oxydation) conduisant à la formation d'un oxon (Howard 1991, cité par US-CDC-ATSDR, 2003). L'exposition par inhalation ne doit donc pas être négligée.

En Belgique, la VLEP du Malathion est de 1 mg/m³ (vapeur et aérosol) (A.R. du 11 mars 2002). SPAQuE ignore la nature de l'effet critique sélectionné pour établir cette VLEP. Faute d'informations complémentaires, SPAQuE appliquera la procédure de dérivation décrite par Pirard et al. (2016). Cette procédure s'inspire du DAR-1 (US-NY State DEC, 2001). Le facteur d'incertitude selon cette approche est de 10 ou 100. La sélection du facteur est explicitée dans le DAR-1.

Selon le DAR-1, l'UF de 100 s'applique aux composés HIGH and MODERATE toxicity; l'UF de 10 aux composés de LOW toxicity, c'est-à-dire des composés qui:

- ne sont pas cancérogènes ;
- ne sont pas reprotoxiques ;
- ne sont pas mutagènes ;
- lorsqu'ils sont inhalés, ne donnent pas un effet secondaire non réversible / permanent (chronic adverse effects) chez l'animal de laboratoire ;
- présentent des doses ou des concentrations létales telles que:
 - o LD50 (voie cutanée) > 1000 mg/kg; ou
 - o LC50 (voie respiratoire) > 2000 ppm; ou
 - o LD50 (voie orale) > 500 mg/kg.

En l'occurrence un facteur correctif de 100 s'applique au vu des caractéristiques génotoxiques supposées du DPDTP. La VTR respiratoire dérivée de la VLEP du Malathion s'établit à :

$$1 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right] \times \frac{8}{24} \times \frac{5}{7} \times \frac{1}{100} = 0,0024 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right] = 2,4 \cdot 10^{-3} \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

Après correction pour le rapport de masses moléculaires (214,3 g mol⁻¹ / 330,4 g mol⁻¹), la VTR respiratoire systémique chronique s'établit à :

$$2,4 \cdot 10^{-3} \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right] \times \frac{214,3}{330,4} = 0,0016 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

Conclusions

La VTR chronique systématique orale s'établit à 0,013 mg/kg j sur base de la RfD de l'US-EPA (1987).

La VTR chronique systématique respiratoire s'établit à 1,6 10⁻³ (mg/m³) sur base de la VLEP du Malathion en vigueur en Belgique.

SPAQuE soupçonne le caractère cancérigène mais n'est pas en mesure d'apporter les éléments permettant d'établir une VTR sans seuil.

Références

- Arrêté royal du 11 mars 2002 relatif à la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (MB 14.3.2002, Ed. 2; erratum M.B. 26.6.2002, Ed. 2).
- Day A (éditeur en chef) et al., 2002. Cytec's Mining Chemicals Handbook Revised Edition. Cytec Industries Inc. West Paterson, NJ.
- Gupta RC, 2004. Brain Regional Heterogeneity and Toxicological Mechanisms of Organophosphates and Carbamates. Toxicology Mechanisms and Methods 14:103-43.
- Howard PH (1991). Handbook of environmental degradation rates. Chelsea, MI: Lewis Publishers.
- IARC, 2018. Some organophosphate insecticides and herbicides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 112, Lyon France.
- Medina-Buelvas D et al., 2019. Genotoxic and immunotoxic effects of the organophosphate metabolite diethyldithiophosphate (DEDTP) in Vivo. Toxicol Appl Pharmacol. 366:96-103.
- Olivares-Bañuelos TN et al., 2019. The neurotoxin diethyl dithiophosphate impairs glutamate transport in cultured Bergmann glia cells. Neurochem Int. 123:77-84.
- Pirard et al., 2016. A Simple Tiered Methodology for the Determination of Ambient Air Quality Guidelines. CLEAN Soil, Air, Water. 44(5): 464-473.
- PPDB. Pesticides Properties Database. University of Hertfordshire.
- Timbrell J, 2000. Principles of Biochemical Toxicology. Third Edition. Taylor and Francis, London UK.
- US-CDC-ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2003. Toxicological profile for Malathion. ATSDR, Atlanta USA.
- US-EPA (IRIS), 1987. Chemical Assessment Summary; Malathion; CASRN 121-75-5.
- US-NY State-DEC (New York State Department of Environmental Conservation), 2001. DAR-1 Guidelines for the Evaluation and Control of Ambient Air Contaminants Under Part 212.

- Xu Y et al., 2011. Chelation of heavy metals by potassium butyl dithiophosphate. J Environ Sci (China). 23(5):778-83.

320 - 3,4,5-trimethylphenol

321 - 2,3,5-trimethylphenol

369 - 2-isopropylphenol

370 - 4-tert-butylphenol

Mise à jour – SPAQuE 2020

La famille des phénols substitués est riche de nombreux composés. La substitution consiste principalement en des ajouts (éventuellement combinés) de groupes alkyls (du méthyl à des chaînes linéaires ou ramifiées), de groupes aryls, d'halogènes (chlorophénols), d'amines ou de groupes nitros.

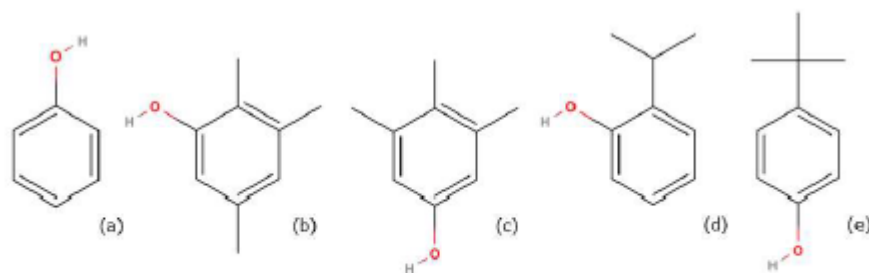


Figure 1. Phénol (a), 2,3,5-triméthylphénol (b), 3,4,5-triméthylphénol (c), o-isopropylphénol (d), p-tert-butylphénol (e).

L'analyse par défaut ne renvoie aucune information relative à ces composés (Figure 1 b à e) à l'exception d'une classification en classe I de Cramer par l'EFSA pour l'o-isopropylphénol [88-69-7] et le p-tert-butylphénol [98-54-4] et une classification H361f (susceptible de nuire à la fertilité) par l'ECHA pour le p-tert-butylphénol.

Le phénol est tant en physicochimie qu'en toxicologie, un point de comparaison pour évaluer les autres composés.

Métabolisme et mécanisme d'action toxique du phénol

La métabolisation de phase I du phénol est essentiellement réalisée par hydroxylation en ortho et en para. Ces hydroxylations donnent respectivement un catéchol et une hydroquinone. Les métabolites hydroxylés ainsi que la forme inchangée sont sulfo- et glucurono-conjugués (Figure 2.).

Expérimentalement, la toxicité du phénol s'exprime, après exposition à quelques dizaines de mg/kg.j, par une atteinte non néoplasique des reins et du foie. Par inhalation, à hautes doses (>100 mg/m³), une atteinte cardiaque et pulmonaire est notée en surplus (INERIS, 2005). L'US-EPA (2002) a toutefois choisi d'établir sa VTR orale (RfD) sur base d'une étude de reprotoxicité.

Toxicité orale

L'US-EPA a établi des VTR orale (RfD) pour le phénol (US EPA, 2002) et plusieurs phénols substitués par des alkyls. Le tableau 1 reprend les effets critiques sélectionnés. Ces derniers sont variables et les RfD s'échelonnent sur plusieurs ordres de grandeur.

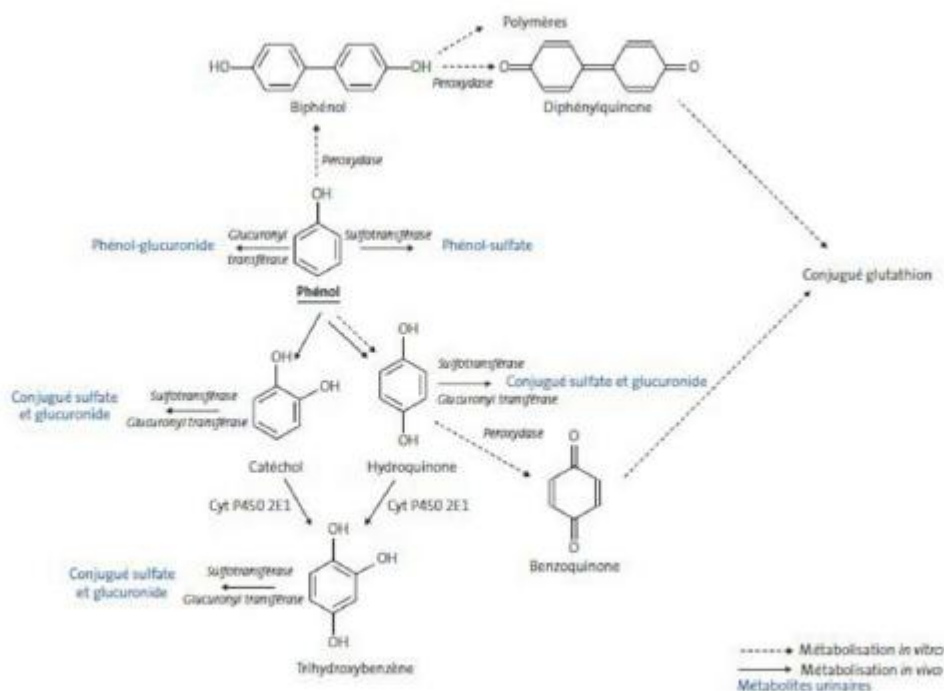


Figure 2 : Métabolisme du phénol (INRS, 2011).

Tableau 1. Effets critiques sélectionnés par l'US-EPA pour établir les RfD orales.

Substances	Effets critiques	Espèces	RfD orale (mg/kg·j)
phénol	diminution du gain de poids maternel	rat	0,3
<i>o</i> -crésol	diminution du poids corporel et neurotoxicité	rat	0,001
<i>m</i> -crésol	diminution du poids corporel et neurotoxicité	rat	0,02
2,4-diméthylphénol	signes cliniques (léthargie, prostration et ataxie) et changements hématologiques	souris	0,0006
2,6-diméthylphénol	modification du poids corporel, modifications anatomopathologiques des organes internes (foie, rate et reins)	rat	0,05
3,4-diméthylphénol	modification dans la pression sanguine et le poids corporel, modifications anatomopathologiques des organes internes (foie, rate et reins)	rat	0,05

Analyse basée sur la relation quantitative structure activité (QSAR)

Les homologues supérieurs du phénol représentent un groupe de molécules régulièrement étudiées par approche QSAR. Smith et Hansch (2002) ont examiné la toxicité relative des phénols substitués présents dans la fumée de cigarette. Ils ont estimé la cytotoxicité (plus exactement la concentration provoquant un effet cytotoxique exprimée sous forme de cytotoxicité ou $\log(1/[X]_{\text{cytotoxique}})$) de plusieurs centaines de molécules sur base de leur lipophilie ($\log P$ ajusté) et de leurs propriétés électroniques (σ de Hammett). Un groupe de 162 molécules a été sélectionné sur base d'un σ de Hammett négatif. Les molécules qui présentent un σ négatif, possèdent des substituants qui augmentent la densité électronique dans le cycle benzénique favorisant la formation de radicaux libres par abstraction d'un H^\bullet de la fonction phénol.

Le 2,3,5-triméthylphénol [697-82-5] et le 3,4,5-triméthylphénol [527-54-8] ont été étudiés lors de cette étude. En outre, Smith et Hansch (2002) ont calculé / mesuré les paramètres électroniques et de lipophilie pour le phénol et les cinq substances reprises au tableau 1.

SPAQuE a étudié la possibilité d'établir une VTR par QSAR sur base des RfD (US-EPA) de différents homologues supérieurs du phénol.

Les VTR (RfD) de l'US-EPA sont choisies par souci d'homogénéité de sélection ou de construction, sans préjudice des VTR présentes dans le GRER (p.ex. phénol) ou dans la BD PNN V 3.0.

Il s'agit, ici, d'établir un classement entre les différentes substances.

A cette fin, SPAQuE pose trois hypothèses :

1. Les paramètres électroniques du o-isopropylphénol [88-69-7] et du p-tertbutylphénol [98-54-4] sont approximables respectivement par les paramètres du 2-propyl-phénol [644-35-9] et du 4-propyl-phénol [645-56-7] ;
2. Les $\log P$ du o-isopropylphénol [88-69-7] et du p-tert-butylphénol [98-54-4] ne nécessitent aucun ajustement car les molécules ne sont pas significativement ionisées à pH 7. En effet, leur pKa sont respectivement de 10,47 et 10,39 (SRC PHYSPROP) ;
3. La cytotoxicité est proportionnelle à la toxicité (effet critique) utilisée par l'US-EPA pour établir la RfD.

Cette dernière hypothèse, bien qu'audacieuse au vu des effets critiques disparates sélectionnés par l'US-EPA est supportée par l'existence, pour cette petite distribution de RfD, d'une corrélation de rang forte entre les deux paramètres (p_{Cytotox} et p_{RfD} ($\rho_{\text{Spearman}} > 0,80$ ($p < 0,05$)).

Sur base de l'équation de cytotoxicité établie par Smith et Hansch (2002) (Eq. 1), SPAQuE a calculé la cytotoxicité des molécules d'intérêt (p_{Cytotox}).

$$p_{\text{Cytotox}} = 3,31 - 1,35 \sigma + 0,18 \log P \quad \text{Eq. 1}$$

SPAQuE a établi l'association entre la p_{RfD} et la cytotoxicité afin de prédire la p_{RfD} des molécules d'intérêt. Cette relation est décrite par l'équation 2.

$$p\text{ RfD} = 1,92\text{ } p\text{ Cytotox} - 6,09$$

Eq. 2

Il n'est pas tenu compte ici d'une quelconque incertitude sur la valeur prédite. Les données et résultats sont repris au Tableau 2.

Sur base de ces calculs, SPAQuE établit les VTR orales chroniques systémiques comme suit :

- 2,3,5-triméthylphénol: 0,004 mg/kg j ;
- 3,4,5-triméthylphénol: 0,004 mg/kg j ;
- o-isopropylphénol: 0,01 mg/kg j ;
- p-tert-butylphénol: 0,007 mg/kg j.

Tableau 2. Phénol et homologues supérieurs.

Numéro CAS	Composé	log P ajusté	log P	σ	p Cytotox log (1/[X] _{cytotox})	RfD (mg/kg·j)	p RfD log (1/RfD)
105-67-9	2,4-diméthyl-phénol	2,42	2,30	-0,62	4,58	0,02	1,70
576-26-1	2,6-diméthyl-phénol	2,37	2,36	-0,62	4,57	0,0006	3,22
697-82-5	2,3,5-triméthyl-phénol	2,87		-0,45	4,43	0,004 [§]	2,41 [§]
527-54-8	3,4,5-triméthyl-phénol	2,87		-0,45	4,43	0,004 [§]	2,41 [§]
95-65-8	3,4-diméthyl-phénol	2,42	2,23	-0,38	4,26	0,001	3,00
645-56-7	4-propyl-phénol	3,03	3,00	-0,29	4,25		
644-35-9	2-propyl-phénol	2,98	2,93	-0,29	4,24		
106-44-5	4-méthyl-phénol (<i>p</i> -crésol)	1,97	1,94	-0,31	4,08		
95-48-7	2-méthyl-phénol (<i>o</i> -crésol)	1,92	1,95	-0,31	4,07	0,05	1,30
108-39-4	3-méthyl-phénol (<i>m</i> -crésol)	1,97	1,96	-0,07	3,76	0,05	1,30
108-95-2	Phénol	1,48	1,47	0	3,58	0,3	0,52
98-54-4	<i>p</i> -tert-butylphénol	3,31 [*]	3,31	-0,29 [*]	4,3 [§]	0,007 [§]	2,15 [§]
88-69-7	<i>o</i> -isopropylphénol	2,88 [*]	2,88	-0,29 [*]	4,22 [§]	0,01 [§]	2,00 [§]

* repris des homologues à chaînes linéaires

* identique au log de P (SRC PHYSPROP)

§ donnée calculée

Toxicité par inhalation

Aucune VTR respiratoire n'a été identifiée par l'approche par défaut.

Pour le phénol, l'OEHHA (2000) a sélectionné une REL chronique de 0,2 mg/m³. La VLEP belge (AR du 11 mars 2002) est de 8 mg/m³. Ces deux valeurs sont identiques quand la dernière est ajustée pour le temps d'exposition (8 heures par jour ; 5 jours par semaine) et pondérée d'un facteur 10 (Pirard et al., 2016).

Au vu des arguments sélectionnés par l'OEHHA pour le phénol à savoir des effets systémiques neurologiques et hépatiques (perturbation des enzymes hépatiques), SPAQuE propose d'établir les VTR respiratoires systémiques chroniques en miroir de celles obtenues pour les VTR orales. Ainsi en comparant les différents composés au phénol, il appert que les deux triméthylphénols sont 75 fois plus toxiques, que le p-tert-butylphénol l'est 40 fois et l'o-isopropylphénol l'est 30 fois.

Selon cette hypothèse, les VTR respiratoires chroniques s'établissent à :

- 2,3,5-triméthylphénol: ~ 0,0025 mg/m³ ;

- 3,4,5-triméthylphénol: ~ 0,0025 mg/m³ ;
- o-isopropylphénol: ~ 0,01 mg/m³ ;
- p-tert-butylphénol: ~ 0,005 mg/m³.

Conclusions

Sur base de la littérature (données de l'US-EPA p.ex.), le phénol est présenté comme un composé moins toxique que ses homologues supérieurs. L'augmentation de la lipophilie accroît la toxicité du composé. Les VTR (orale et respiratoire) des composés d'intérêt sont dès lors nécessairement inférieures à celles du phénol.

La démarche QSAR permet d'approcher la toxicité d'une substance par (la prédiction de) son action au niveau moléculaire. Cette méthode est bien évidemment soumise aux précautions d'usage mais elle offre une opportunité d'évaluer / comparer la toxicité de molécules existant sous formes d'isomères ou d'homologues supérieurs.

SPAQuE recommande que l'usage des VTR ainsi développées soit limité aux calculs des valeurs limites avec S-RISK. SPAQuE a une confiance modérée dans les VTR présentées.

Références

- Arrêté royal du 11 mars 2002 relatif à la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (MB 14.3.2002, Ed. 2; erratum M.B. 26.6.2002, Ed. 2).
- EFSA. OpenFoodTox. <https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/openfoodtox>. accédé en septembre 2019.
- EU-ECHA Base de données de l'inventaire C&L accédé en septembre 2019.
- INERIS, 2005. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : phénol.
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles), 2011. Fiches toxicologiques : Phénol.
- OEHHA, 2000. Determination of noncancer chronic reference exposure levels Appendix D3: Phenol.
- Pirard et al., 2016. A Simple Tiered Methodology for the Determination of Ambient Air Quality Guidelines. CLEAN Soil, Air, Water. 44(5): 464-473.
- Smith CJ & Hansch C, 2002. The relative toxicity of substituted phenols reported in cigarette mainstream smoke. Toxicol Sci. 69(1):265-78.
- SRC-PHYSPROP database (anc. Syracuse Research Corporation). accédé en septembre 2019.
- US-EPA (IRIS) Integrated Risk Information System. accédé en septembre 2019.
- US-EPA (IRIS), 2002. Chemical Assessment Summary; Phenol; CASRN 108-95-2.

Mise à jour – SPAQuE 2020

Le 2-éthylhexylnitrate (Figure 1.), commercialisé, entre autres, sous le nom de MICET®, est un « cetane improver » c'est-à-dire qu'il augmente l'indice cétane des carburants diesels (la capacité à s'auto-enflammer sous l'effet de la compression).

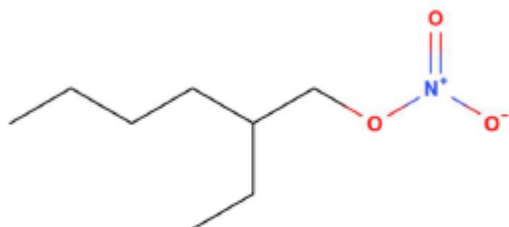


Figure 1. 2-éthylhexylnitrate

L'éthylhexylnitrate, à l'instar des nitrates organiques tels que la nitroglycérine, peut être synthétisé par réaction entre un alcool (R-OH) et l'acide nitrique (HNO₃) (Vollhardt, 1990).

La littérature suggère également la nitrodésylation d'une fonction alcool protégée en éther silylé (2-Ethylhexyloxy)trimethylsilane) par le pentoxyde d'azote en solvant inerte (CH₂Cl₂). Millar RW et Philbin SP, 1997. Clean nitrations: Novel syntheses of nitramines and nitrate esters by nitrodesilylation reactions using dinitrogen pentoxide (N₂O₅). Tetrahedron 53(12):4371-4386.

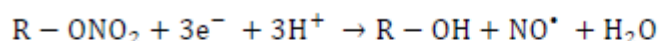
Toxicité du 2-éthylhexylnitrate

L'analyse toxicologique par défaut ne renvoie aucune information sur le composé.

En soi, la molécule est évocatrice de plusieurs effets délétères potentiels : méthémoglobinisation (comme les nitrates alimentaires), vasodilatation (comme le dinitrate d'isosorbide [87-33-2] (Figure 2 (a).)) et les effets dus au 2-éthylhexanol [104-76-7].

Effets vasodilatateurs

Le métabolisme des nitrates organiques pourrait conduire à une bioactivation en radical monoxyde d'azote (NO•). Cette réaction est une réduction impliquant 3 électrons (Daiber et Münzel, 2015).



Equation 1. Formation du radical monoxyde d'azote

Elle est caractéristique de l'activation des nitrates utilisés comme anti-angoreux (Daiber et Münzel, 2015 ; Balla et al., 2018).

Dans le traitement de l'angine de poitrine, le patient peut développer une tolérance aux nitrates c'est-à-dire une atténuation ou même une perte des effets antiischémiques et hémodynamiques (Parker, 2004). Diverses hypothèses ont été proposées, elles mettent en oeuvre différents processus tels que l'oxydation des thiols dans les protéines (Page & Fung, 2013).

Les doses usuelles de traitement per os sont de 5 à 10 mg ou plus par jour pour le dinitrate d'isosorbide [87-33-2]. Le médicament est conditionné en comprimé de 20 et 40 mg.

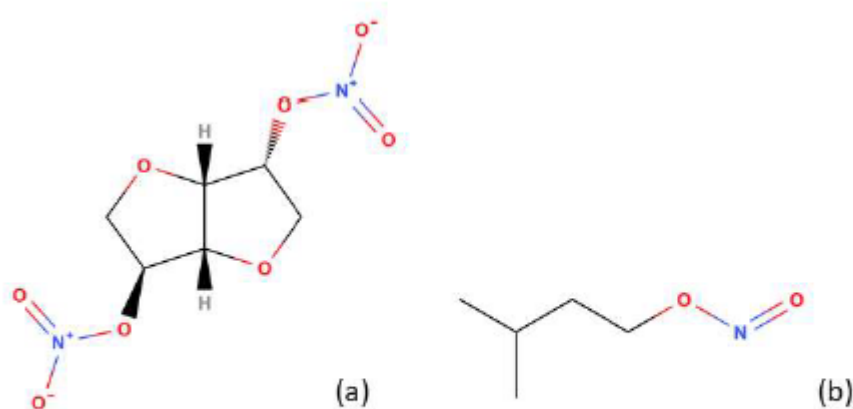


Figure 2. Dinitrate d'isosorbide (a) et nitrite d'amyle (b)

Le nitrite d'amyle [110-46-3] (Figure 2 (b).) est un nitrite volatil utilisé pour soulager la crise d'angor. Le nitrite d'amyle est un médicament utilisé au moins depuis le 19^{ième} siècle. Les nitrites d'alkyles (« les poppers ») sont aujourd'hui employés comme drogue récréative (Beck et al., 2014). Il n'est pas possible d'établir une VTR sur base de la toxicité de ces nitrites. Toutefois, au vu de la volatilité du 2-ethylhexylnitrate (Pvap ~ 35 Pa, SRC-PHYSPROP), il faut considérer qu'une exposition potentielle au 2-ethylhexylnitrate par voie respiratoire puisse produire un effet vasodilatateur.

Méthémoglobinisation

Les agents méthémoglobinisants (nitrate, nitrite, phénazopyridine, aniline) oxydent le fer (II) de l'hémoglobine en fer (III) modifiant la capacité de l'hémoglobine à transporter l'oxygène (O₂). En outre, ces molécules modifient la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

Cliniquement, la méthémoglobinémie se caractérise par une cyanose généralisée ne cédant pas à un apport d'oxygène. Le taux normal de méthémoglobine est de 1% (pourcentage de l'hémoglobine totale). La cyanose apparaît entre 10 et 15% de méthémoglobine. La mort survient à > 70% (Williams, 2001).

Chez l'Homme adulte, la méthémoglobine est réduite (FeII → FeIII) par la méthémoglobine réductase ou cytochrome b5 réductase (EC 1.6.2.).

L'US-EPA (1987) a établi une VTR orale chronique systémique (RfD) à 1,6 mg/kg j pour les nitrates [14797-55-8] (62,0054 g/mol), basée sur les travaux de Bosch (1950) et Watson (1951) chez les nouveau-nés (0 à 3 mois).

Les valeurs limites en nitrates / nitrites dans les eaux sont basées sur un effet chez les nourrissons car leur hémoglobine (hémoglobine foetale) est facilement oxydable. De plus l'activité de la méthémoglobine-réductase est faible chez les nourrissons (INSPQ, 2007).

La VTR orale chronique systémique s'établit après correction molaire à :

$$\frac{1,6 \frac{\text{mg nitrates}}{\text{kg} \cdot \text{j}}}{62,0054 \frac{\text{g nitrates}}{\text{mol}}} \times 175,23 \frac{\text{g de 2-ethylhexyl nitrate}}{\text{mol}} = 4,5 \frac{\text{mg de ethylhexyl nitrate}}{\text{kg} \cdot \text{j}}$$

Cette VTR est compatible avec les VL proposées dans l'eau potable qui sont de l'ordre de 10 mg/l.

Effets dus au 2-éthylhexanol

La réaction de bioactivation conduisant à la libération du radical NO, rend l'alcool primaire de départ, en l'occurrence le 2-éthylhexanol [104-76-7].

Le 2-éthyl-1-hexanol [104-76-7] est référencé dans la BD PNN (V 3.0) (SPW-ARNE, 2018). Une VTR orale de 0,5 mg/kg.j a été sélectionnée sur base de modifications anatomopathologiques observées dans de multiples organes et une VTR respiratoire de 1,75 mg/m³ a été calculée par dérivation voie à voie.

Toutefois, dans de récents travaux, l'US-EPA (2019) calcule une PPRTV de 0,07 mg/kg.j pour la voie orale et de 4·10⁻⁴ mg/m³ pour la voie respiratoire pour le 2-éthyl-1-hexanol. SPAQuE retient ces nouvelles valeurs plus précautionneuses.

Sur base de la VTR du 2-éthyl-1-hexanol, la VTR orale du 2-éthylhexylnitrate peut s'établir à :

$$\frac{0,07 \frac{\text{mg 2-ethylhexanol}}{\text{kg} \cdot \text{j}}}{130,23 \frac{\text{g 2-ethylhexanol}}{\text{mol}}} \times 175,25 \frac{\text{g de 2-ethylhexyl nitrate}}{\text{mol}} = 0,094 \sim 0,1 \frac{\text{mg de ethylhexyl nitrate}}{\text{kg} \cdot \text{j}}$$

Sélection des VTR

La VTR orale établie sur base de la VTR du 2-éthyl-1-hexanol est inférieure à celle établie sur base de l'action des nitrates. Les effets critiques établis pour le 2-éthyl-1-hexanol sont donc choisis pour sélectionner une VTR. Une VTR orale systémique de 0,1 mg/kg.j est donc retenue.

Un raisonnement similaire est appliqué à la VTR respiratoire qui s'établit à 5,4·10⁻⁴ mg/m³.

$$\frac{0,0004 \frac{\text{mg 2-ethylhexanol}}{\text{m}^3}}{130,23 \frac{\text{g 2-ethylhexanol}}{\text{mol}}} \times 175,25 \frac{\text{g de 2-ethylhexyl nitrate}}{\text{mol}} = 0,00054 \frac{\text{mg de ethylhexyl nitrate}}{\text{m}^3}$$

Conclusions

La VTR orale systémique chronique s'établit à 0,1 mg/kg j (sur base de la VTR du 2-éthyl-1-hexanol, US-EPA 2019)

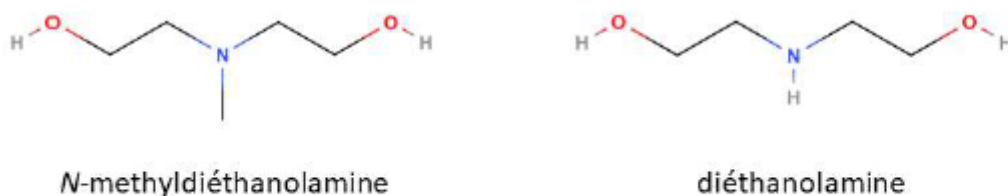
La VTR respiratoire chronique s'établit à $5,4 \cdot 10^{-4}$ mg/m³ (sur base de la VTR du 2-éthyl-1-hexanol, US-EPA 2019)

Références

- Balla C. et al., 2018. Treatment of Angina: Where Are We? *Cardiology* 140(1):52-67.
- Beck F. et al., 2014. Poppers at top. Usages des nitrites d'alkyle en France. *Médecine/sciences* 30:916-921
- Bosch HM et al., 1950. Methemoglobinemia and Minnesota well supplies. *J. Am. Water Works Assoc.* 42: 161-170.
- Daiber A. et Münzel T., 2015. Organic Nitrate Therapy, Nitrate Tolerance, and Nitrate-Induced Endothelial Dysfunction: Emphasis on Redox Biology and Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 23(11):899-942.
- INSPQ, 2003. Nitrites – Nitrates. <https://www.inspq.qc.ca/eau-potable/nitrates>. Accédé en septembre 2019.
- Page NA & Fung HL, 2013. Organic nitrate metabolism and action: toward a unifying hypothesis and the future-a dedication to Professor Leslie Z. Benet. *J Pharm Sci.* 102(9):3070-81.
- Parker JD, 2004. Nitrate tolerance, oxidative stress, and mitochondrial function: another worrisome chapter on the effects of organic nitrates. *J Clin Invest.* 113(3):352-4.
- SPW-ARNE, 2018. Base de données des Polluants non Normés Version 3. <https://dps.environnement.wallonie.be/home/documents/le-coin-des-specialistesexperts-laboratoires/polluants-non-normes-pnn.html>.
- SRC-PHYSPROP database (anc. Syracuse Research Corporation).
- US-EPA (IRIS), 1987. Chemical Assessment Summary; Nitrate.
- US-EPA (PPRTV), 2019. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 2-Ethylhexanol (CASRN 104-76-7)
- Vollhardt K, 1990. *Traité de chimie organique*. De Boeck Université.
- Walton G, 1951. Survey of literature relating to infant methemoglobinemia due to nitratecontaminated water. *Am. J. Public Health.* 41: 986-996.
- Williams SR, 2001. *Methemoglobin in Toxicology secrets*. Ling L. (Ed) Hanley & Belfus. Philadelphia.

Mise à jour – SPAQuE 2020

La N-méthyl-diéthanolamine (NMDEA) appartient à la famille des alcanolamines au même titre que la diéthanolamine [111-42-2] (Figure 1). La NMDEA est utilisée comme intermédiaire de synthèse. Sous le nom d'amDEA (Activated Methyl Diethanolamine), elle intervient dans des processus de traitement des gaz (naturels, ...) pour enlever notamment le dioxyde de carbone et l'hydrogène sulfuré (Maxwell, 2007).

Figure 1. *N*-methyldiéthanolamine et diéthanolamine

Toxicologie

Aucune information n'est disponible sur la toxicité de la NMDEA par l'approche par défaut.

La diéthanolamine qui a été plus largement étudiée, est un cancérigène classé 2B par l'IARC (2013). La diéthanolamine forme une nitrosamine après réaction avec des nitrites en milieu acide. La nitrosation conduit à la formation d'un ion diazonium ($R-N^+ \equiv N$) évoluant vers un ion alkyl carbonium comme l'ion methyl carbonium (CH_3^+) (Figure 2.).

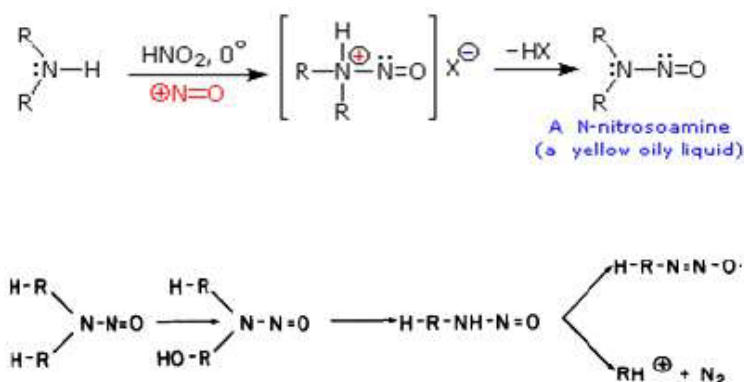


Figure 2. Réaction de nitrosation d'une amine secondaire aboutissant à un ion carbonium (Virtual Textbook of Organic Chemistry ; Greenstock CL, 1984)

Les ions carbonium sont des agents alkylants hautement réactifs sur les sites nucléophiles des acides nucléiques et des protéines (Timbrell, 2000).

La diéthanolamine provoque des néoplasmes hépatiques (adénome hépatocellulaire, carcinome hépatocellulaire) via un mécanisme associé à une diminution de la choline hépatique (choline,

phosphocholine, phosphatidylcholine, glycerophosphocholine, ...). La diéthanolamine perturberait la synthèse de la phosphatidylcholine en déplaçant l'éthanolamine de la phosphatidyléthanolamine. Cette dernière est un précurseur de la phosphatidylcholine (IARC, 2013 ; NTP, 2002).

Les nitrosamines se forment *in vivo*. Le nitrate (présent dans l'alimentation) est réduit en nitrites sous l'action des bactéries. En milieu stomacal, le nitrite est activé en oxyde d'azote (Figure 2.) et réagit avec les amines (préférentiellement secondaires) pour former des nitrosamines (AFSCA-SCICOM, 2010). Selon le comité scientifique de l'AFSCA cette voie (exposition par voie orale et activation stomacale) serait la principale voie d'exposition aux nitrosamines.

A l'instar de la diéthanolamine, SPAQuE suspecte la N-méthyl-diéthanolamine de former des nitrosamines en milieu stomacal.

Lijinski (1974) suggère que des amines tertiaires puissent donner des dialkyl-nitrosamines à pH modérément acide par déalkylation nitrosante. Lijinski illustre en particulier cette hypothèse par la formation de diméthyl-nitrosamine à partir d'aminopyrine (une amine tertiaire) (Figure 3).

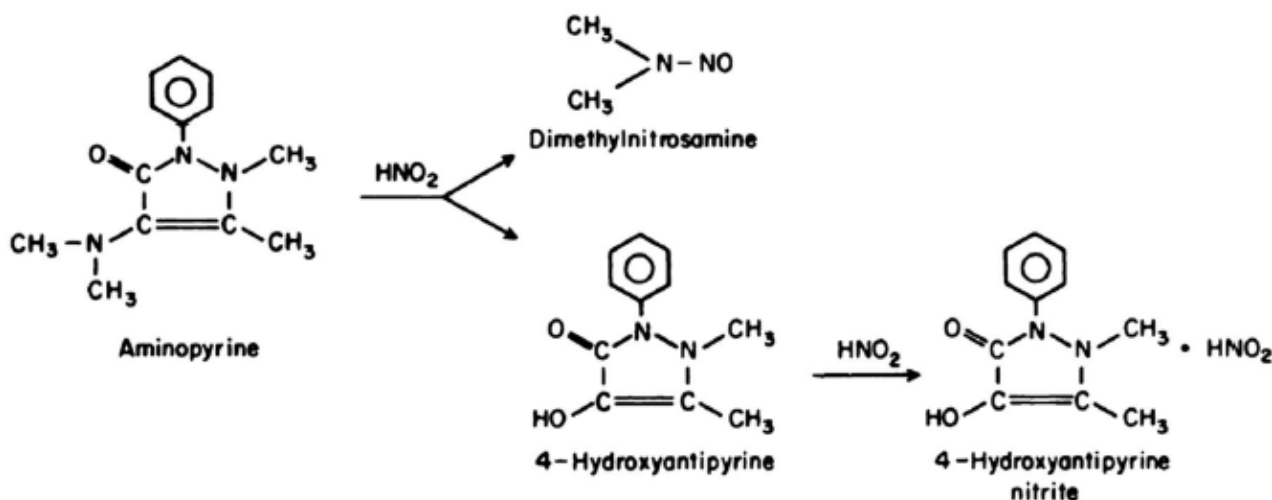


Figure 3. N-déalkylation nitrosante de l'aminopyrine (Lijinsky, 1974)

Globalement la littérature supporte l'hypothèse de la formation d'une nitrosodiéthanolamine à partir de la N-méthyl-diéthanolamine (Rostkowska et al., 1998). En outre, la N-déméthylation est une réaction de phase I du métabolisme des xénobiotiques (Timbrell, 2000). Toutefois, bien que la métabolisation hépatique de la N-méthyl-diéthanolamine en diéthanolamine soit hautement probable rien ne permet d'affirmer qu'une nitrosation puisse se produire après métabolisation hépatique.

Valeurs toxicologiques de références

Sur base de l'analyse développée plus haut, SPAQuE estime prudent de considérer la N-méthyl-diéthanolamine comme potentiellement cancérigène par voie orale et de lui attribuer l'ERU (OSF) calculé par l'US-EPA pour la N-Nitrosodiéthanolamine [1116-54-7] (produit de nitrosation de la diéthanolamine) soit 2,8 (mg/kg.j)⁻¹ (US-EPA, 1987).

Au vu du mécanisme d'activation stomacale, il apparaît qu'appliquer à la voie transcutanée l'excès de risque unitaire calculé pour la voie orale est une surestimation du risque.

Toutefois, l'IARC (2013) estimant que cette voie d'exposition n'est pas négligeable dans les études épidémiologiques, SPAQuE décide de transcrire, tel quel, l'excès de risque oral en excès de risque cutané.

Toujours selon l'IARC (2013), la voie d'exposition par inhalation ne peut être sous-estimée dans les études recensées. Ces dernières se rapportent à des opérateurs exposés à des liquides de coupes ou des fluides d'usinage. SPAQuE estime que ces conditions d'exposition ne sont pas représentatives d'une exposition environnementale. La N-méthyldiéthanolamine n'étant pas volatile ($P_{vap} \sim 0,03 \text{ Pa}$; SRC-PHYSPROP) et l'activation stomacale étant nécessaire, SPAQuE n'estime pas devoir sélectionner une ERU par voie respiratoire et suggère l'emploi d'une valeur aberrante ($10^{-8} \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1}$).

L'exposition par voie respiratoire n'étant pas décrite, SPAQuE propose de se référer à l'exposition à la diéthanolamine pour laquelle l'OEHA (2001) a établi une REL de $3 \mu\text{g/m}^3$. Cette VTR est basée sur un effet local d'inflammation chronique et obstructive asthmatiforme des voies respiratoires supérieures, caractérisée par l'absence d'IgE spécifiques pour la diéthanolamine.

Conclusions

Les VTR de la N-méthyldiéthanolamine s'établissent sur proposition de SPAQuE comme suit :

VTR orale systémique sans seuil : $2,8 \text{ (mg/kg j)}^{-1}$ (SPAQuE sur base de la VTR (ERU) de l'US-EPA (1987) de la N-Nitrosodiéthanolamine.

VTR respiratoire systémique sans seuil : $10^{-8} \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1}$ (SPAQuE valeur aberrante)

VTR respiratoire locale avec seuil : $3 \cdot 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ (SPAQuE sur base de la VTR OEHA (2001) de la diéthanolamine)

L'analyse de SPAQuE étant basée sur un grand nombre d'hypothèses (conservatoires), la confiance dans ces VTR doit rester limitée.

Références

- AFSCA-SCICOM (Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire – Comité Scientifique), 2010. AVIS 09-2010 Risques cancérigènes et/ou génotoxiques dans les denrées alimentaires: contaminants liés aux processus de transformation (dossier Sci Com 2007/09bis: auto-saisine) : Annexe 1 – fiche 1.9 Nitrosamines.
- Greenstock CL, 1984. Free-Radical Processes in Radiation and Chemical Carcinogenesis in *Advances in Radiation Biology* 11:269-293.
- IARC, 2013. Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water: diethanolamine. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 101, Lyon France.
- Lijinsky W., 1974. Reaction of drugs with nitrous acid as a source of carcinogenic nitrosamines. *Cancer Res.* 34(1):255-8.

- Maxwell GR, 2007. Synthetic Nitrogen Product in Kent and Riegel's Handbook of Industrial Chemistry and Biotechnology. Springer Science
- NTP, 2002. Report on Carcinogens Background Document for Diethanolamine.
- OEHHA (California Office of Environmental Health Hazard Assessment), 2001. Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels - Appendix D3: Chronic toxicity summary : diethanolamine.
- Rostkowska K. et al., 1998. Review Formation and Metabolism of N-Nitrosamines. Polish Journal of Environmental Studies 7(6):321-325.
- SRC-PHYSPROP database (anc. Syracuse Research Corporation). N-methyldiethanolamine.
- Accédé en septembre 2019.
- Timbrell J, 2000. Principles of Biochemical Toxicology. Third Edition. Taylor and Francis, London UK.
- US-EPA (IRIS), 1987. Chemical Assessment Summary; N-Nitrosodiethanolamine; CASRN 1116-54-7.
- Virtual Textbook of Organic Chemistry.
<https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/intro1.htm>

373 - (aminométhyl)phosphonic acid

Mise à jour – SPAQuE 2020

L'acide aminométhylphosphonique (AMPA) [1066-51-9] appartient à la famille des aminophosphonates.

L'AMPA est principalement connu comme produit de dégradation environnementale du glyphosate. L'AMPA est également le principal métabolite du glyphosate [1071-83-6] chez les mammifères (WHO-EHC, 1994 ; WHO-JMPR, 1997).

La littérature scientifique associe fréquemment l'AMPA au glyphosate à tel point qu'il n'est pas possible d'analyser la toxicité du premier sans se référer à la littérature traitant du second.

Génotoxicité et cancérogenèse

La génotoxicité et la carcinogénicité du glyphosate font l'objet d'un large débat. L'IARC (2015) considère que les preuves de la génotoxicité de l'AMPA sont modérées (en comparaison avec celles du glyphosate), mais qu'il existe néanmoins des preuves solides que l'AMPA puisse induire un stress oxydant.

SPAQuE se doit d'adopter une approche suffisamment protectrice. SPAQuE choisit de considérer l'AMPA comme un génotoxique indirect (ou non-génotoxique selon certaines classifications (INERIS, 2016)) agissant par stress oxydant (Greim & Albertini, 2012). La littérature scientifique supporte globalement (c'est-à-dire avec une certaine variabilité) cette hypothèse (Block et Gorin, 2012 ; Henderson et al., 2015 ; EU-SCHER, 2009).

Cette position se traduit par la prise en compte d'un facteur de sécurité supplémentaire. Elle présente l'avantage de faire reposer l'évaluation du risque uniquement sur des VTR à seuil sans rejeter la possibilité du pouvoir cancérigène de l'AMPA.

Toxicité par voie orale

L'AMPA est faiblement absorbé par voie orale. Les valeurs toxicologiques de référence publiées à ce jour intègrent simultanément le glyphosate et l'AMPA. Le WHO-JMPR (1997) propose un ADI (somme glyphosate et AMPA) à 0,3 mg/kg.j sur base d'un NOAEL de 50 mg/kg.j établi chez le lapin lors d'une étude de toxicité maternelle et sur le développement. WHO-JMPR (1997) a revu de nombreuses études de toxicologie portant sur divers effets critiques notamment Estes et al. (1979) et Holson (1991). Estes et al. (1979) ont exposé par voie orale (nourriture) des rats mâles et femelles (n= 20/sexe) pendant 13 semaines. Ils ont observé une augmentation de l'activité de la lactate déshydrogénase et une modification des taux de glucose sérique. Pour ces effets critiques, Estes et al. Proposent un NOAEL équivalent à 400 mg/kg.j. Holson (1991) a mené une étude DART par gavage chez le rat (de j-6 à j-15 durant la gestation) pour laquelle un NOAEL de 400 mg/kg.j est associé à la toxicité du développement. Un NOAEL de 150 mg/kg.j est associé à la toxicité maternelle.

Sur base d'un NOAEL de 400 mg/kg.j, SPAQuE propose de dériver une VTR en tenant compte de l'approche allométrique de Nair et Jacob (2016) [$n=1/3$ ou racine cubique] et de réduire le facteur

d'incertitude inter-espèces à sa composante toxicodynamique (2,5) tel que présenté par Renwick (1993). Le poids du rat est estimé à 0,4 kg. SPAQuE sélectionne en outre les facteurs d'incertitude UFA (2,5), UFH (10) et UFS (10) (ANSES, 2017).

Pour un NOAEL de 400 mg/kg j, la VTR calculée (0,29 mg/kg j) est donc quasi identique à l'ADI de l'OMS (0,3 mg/kg j). Pour un NOAEL de 150 mg/kg j, la VTR est de l'ordre de 0,1 mg/kg j.

SPAQuE sélectionne le NOAEL de 400 mg/kg j sur base des données présentées (robustesse du NOAEL déterminé dans deux études indépendantes, cohérence avec l'ADI proposé par l'OMS).

Prise en compte du caractère génotoxique indirect (ou non génotoxique) dans la construction d'une VTR à seuil.

A notre connaissance, il n'existe pas méthodologie uniformisée pour intégrer le caractère génotoxique (indirect) aux valeurs toxicologiques de référence. SPAQuE a testé l'approche développée par le RIVM (Braakhuis et al., 2018) sans que cette dernière soit satisfaisante.

SPAQuE estime dès lors qu'une VTR orale systémique à seuil de 0,003 mg/kg j (facteur additionnel de sécurité de 100 choisi par SPAQuE pour tenir compte des conséquences sur l'ADN du stress oxydant généré par l'AMPA) doit être globalement suffisamment protectrice.

Toxicité par inhalation

SPAQuE ne dispose pas de données relatives à l'exposition par voie respiratoire à l'AMPA. Hors processus d'exposition professionnelle (production chimique industrielle, épandage de produits phytosanitaires sous forme de pulvérisation de gouttelettes), la pertinence de cette voie peut être discutée notamment du fait de la faible volatilité (~ 10⁻⁵ Pa) de l'AMPA. Au vu des besoins du logiciel S-RISK, une dérivation voie à voie reste la seule option dont nous disposons. En l'absence de données spécifiques relatives à l'absorption, aux effets liés à la voie d'entrée et aux effets métaboliques de premier passage, la VTR chronique respiratoire à seuil est estimée à 0,01 mg/m³ sur base d'un poids de 70 kg, d'un volume d'air respiré sur 24 h de 20 m³ et d'un facteur d'absorption de 1.

Conclusions

SPAQuE utilisera pour le calcul des valeurs limites les VTR suivantes :

VTR orale systémique à seuil de 0,003 mg/kg j (SPAQuE sur base de WHO - JMPR, 1997)

VTR respiratoire systémique à seuil de 0,01 mg/m³ (dérivation voie à voie)

Références

- ANSES, 2017. Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses.
- Block K & Gorin Y, 2012. Aiding and abetting roles of NOX oxidases in cellular transformation. Nat Rev Cancer. 12(9):627-37.
- Estes FL et al., 1979. 90-Day subacute rat toxicity study (IRD-78-174). Unpublished report from International Research and Development Corporation, Mattawan, Michigan, USA. Submitted to WHO by Monsanto, USA.

- EU-SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks), 2009. Risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances. Union Européenne, Bruxelles.
- Greim H. & Albertini RJ, 2012. The Cellular response to the genotoxic insult: the question of threshold for genotoxic carcinogens. The Royal Society of Chemistry. Cambridge UK.
- Henderson CJ et al., 2015. Evidence that the capacity of nongenotoxic carcinogens to induce oxidative stress is subject to marked variability. *Toxicol Sci.* 145(1):138-48.
- Holson JF, 1991. A developmental toxicity study of AMPA in rats. Final report. Unpublished report from WIL Research Laboratories Inc., Ashland, Ohio, USA. Submitted to WHO by Monsanto, USA.
- IARC, 2015. Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides: Glyphosate. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 112, Lyon France.
- INERIS, 2016. Choix de valeurs toxicologiques de référence (VTR). Méthodologie appliquée par l'INERIS. Impact des activités humaines sur la santé. DRC - 16 - 156196 - 11306A.
- Nair and Jacob, 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharma.* 7:27-31.
- Renwick, 1993. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Addit Contam.* 10(3):275-305.
- WHO-EHC, 1994. Environmental Health Criteria 159. Glyphosate. World Health Organization Geneva.
- WHO-JMPR (Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment) 1997. Pesticide residues in food (1997) : Toxicological and Environmental Evaluations: 927. Aminomethylphosphonic acid. WHO, Lyon France.

Mise à jour – SPAQuE 2020

L'analyse par défaut n'identifie qu'un ADI de 0,03 mg/kg j (WHO-JMPR, 2010 ; EU-EFSA, 2014) équivalent à une RfD de 0,029 mg/kg j (US-EPA-HHBP, 2011). Il n'existe pas de VTR par voie respiratoire.

Le métabolisme du tébuconazole conduit comme le propiconazole à la production de 1,2,4-triazole (WHO-JMPR, 2010). Il est renvoyé pour ce sujet, dans ce glossaire, à la fiche relative au propiconazole.

WHO-JMPR (2010) rapporte les résultats d'études par inhalation (non publiées) réalisées par Bayer CropScience AG (Monheim, Germany). Ces études identifient un NOAEC de 156 mg/m³ suite à une exposition (head and nose only) de rats mâles et femelles à 0 ; 1,2 ; 11 et 156 mg/m³ pendant 21 jours (6 heures / jour, 5 jours / semaine). A de plus hautes doses, les investigateurs ont observé des effets systémiques en particulier des variations de paramètres biochimiques (enzymes hépatiques).

Sur base d'un NOAEC de 156 mg/m³, SPAQuE propose de dériver une VTR en tenant compte de la correction temporelle. SPAQuE sélectionne, en outre, les facteurs d'incertitude UFA (10), UFH (10) et UFS (10) (ANSES, 2017). Ainsi calculée, SPAQuE propose une VTR de 0,028 mg/m³.

Conclusions

VTR orale systémique à seuil de 0,03 mg/kg j (WHO-JMPR, 2010)

VTR respiratoire systémique à seuil de 0,028 mg/m³ (SPAQuE à partir des données de Bayer).

Références

- ANSES, 2017. Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses.
- EU-EFSA, 2014. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tebuconazole. EFSA Journal 12(1):3485.
- US-EPA-HHBP, 2011. Tebuconazole: Human Health Risk Assessment to Harmonize Tolerances of Tebuconazole in/on Oats and Wheat with Canada. <https://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/f?p=HHBP:home>
- WHO-JMPR, 2010. Tebuconazole (<https://apps.who.int/pesticide-residues-jmprdatabase/pesticide?name=TEBUCONAZOLE>).

391 – 2,4-dichlorotoluène
 392 – 2,3-dichlorotoluène
 393 – 2,5-dichlorotoluène
 394 – 2,6-dichlorotoluène
 395 – 3,4-dichlorotoluène
 396 – 3,5-dichlorotoluène
 397 – dichlorotoluène (sum)

Mise à jour – SPAQuE 2020

Les dichlorotoluènes (formule générique figure 1 (a)) sont des molécules aromatiques chlorées qui existent sous six isomères différents repris au tableau 1. Ces molécules sont reprises sous la dénomination IUPAC n,n'-dichloro-1-méthyl-benzène. Elles ne doivent pas être confondues avec le dichlorométhylbenzène (dénomination IUPAC) ou α,α-Dichlorotoluène [98-87-3] (figure 1 (b)).

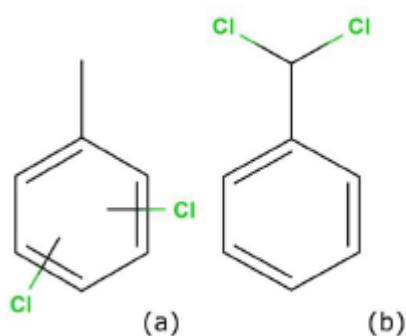


Figure 1. Dichlorotoluènes

Tableau 1.

Isomères	N° CAS
2,3-dichlorotoluène	32768-54-0
2,4-dichlorotoluène	95-73-8
2,5-dichlorotoluène	19398-61-9
2,6-dichlorotoluène	118-69-4
3,4-dichlorotoluène	95-75-0
3,5-dichlorotoluène	25186-47-4

Analyse par défaut

Il n'existe pas de données sur la toxicité de ces composés dans les bases de données consultées selon le protocole approche par défaut.

Analyse approfondie pragmatique

L'OCDE (1995) et l'ECHA (sur base des données des fournisseurs) présentent les résultats issus d'études sur le 2,4-dichlorotoluène (non publiées) menées par le ministère japonais de la santé et du bien-être (Japanese MHW).

Des rats Crj:CD(SD) mâles et femelles ont été exposés 46 jours (mâles) et 14 jours (femelles) avant accouplement dans le cadre d'une étude combinée (exposition répétée subchronique et reprotoxicité) à des doses de 12,5 ; 79 et 500 mg/kg par gavage. Les effets observés touchent le foie, les reins et le système nerveux central. Le document de l'OECD sponsorisé par le Japon, rapporte un NOEL inférieur à 12,5 mg/kg. En la circonstance, SPAQuE choisit de calculer une VTR basée sur le NOEL de 12,5 mg/kg tenant compte d'une correction allométrique selon l'approche de Nair et Jacob (2016) et des facteurs d'incertitude UFA :2,5 (réduit suite à l'approche allométrique) ; UFH : 10 ; UFS : 10 et UFD : 10. En l'application de ces facteurs d'incertitude et de la correction allométrique, une VTR orale systémique à seuil s'établit pour l'isomère 2,4- à 8,9 10⁻⁴ mg/kg j.

L'absorption par voie respiratoire est suspectée au vu des caractéristiques physicochimiques de l'isomère 2,4-. En l'absence de données expérimentales par voie respiratoire, SPAQuE a réalisé une dérivation voie à voie menant à une VTR de $3,13 \cdot 10^{-3} \text{ mg/m}^3$.

Des informations similaires (mais non correctement référencées) conduisent par les mêmes raisonnements à des VTR forts proches pour l'isomère 2,6. Aucune information n'a pu être obtenue concernant la toxicité chronique des autres isomères.

SPAQuE a investigué les mécanismes d'action pouvant mener aux effets observés pour l'isomère 2,4- ainsi que la métabolisation de l'ensemble des composés.

Le métabolisme des isomères du dichlorotoluène n'est pas décrit dans la littérature. Le toluène est connu pour être métabolisé majoritairement par oxydation du groupe méthyl menant à l'acide hippurique, et, dans une moindre mesure, par formation d'un époxyde intermédiaire dont l'ouverture donne un isomère du crésol (Schettgen et al., 2011 ; IPCSEHC, 1985). L'hydroxylation est médiée par les cytochromes P450 1A2 et 2E1 (ATSDR, 2017).

Les dichlorobenzènes subissent essentiellement une hydroxylation (phénol). Selon Parke et Williams (1955), il existerait une régio-sélectivité permettant la formation de diols. Sur base des connaissances sur la métabolisation des halogénobenzènes (INRS, 2012 ; Bogaards et al., 1995 ; Tabb et al., 2004 ; ATSDR, 2015 et den Besten et al., 1991) et du mécanisme d'action des benzoquinones (Bolton & Dunlap, 2017), SPAQuE émet l'hypothèse que les dichlorotoluènes agissent, selon le même principe, via la formation de quinones. En outre, le mécanisme d'action suspecté est compatible avec un mécanisme de cancérogenèse à seuil (Bolton & Dunlap, 2017). SPAQuE estime que l'absence de données de cancérogenèse, n'est dans le cas présent, pas synonyme de l'absence de pouvoir carcinogène.

Au vu des possibilités de métabolisation (encombrement stérique et possibilité d'obtenir des ortho- et des para-quinones), il est raisonnable de considérer l'isomère 2,4- comme prototypique. SPAQuE signale en outre la possibilité d'une action additive des isomères.

Pour toutes ces raisons, SPAQuE estime donc précautionneux de fournir une seule VTR globale pour la somme des dichlorotoluènes. A cette fin, SPAQuE sélectionne les VTR systémiques à seuil déterminées pour l'isomère 2,4-.

SPAQuE recommande que les VLH, VL nappe et VLN calculées pour l'isomère 2,4- soient appliquées à la somme des isomères 2,3- ; 2,4- ; 2,5- ; 2,6- ; 3,4- ; et 3,5- analysés dans les sols ou les eaux.

Conclusions

Les VTR pour le Dichlorotoluène (Somme des isomères) s'établissent à :

VTR orale systémique à seuil : $8,9 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg j}$ (construction SPAQuE sur base des données du MHW, 1993 pour le 2,4-DCT)

VTR respiratoire systémique à seuil : $3,13 \cdot 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ (dérivation voie à voie)

Références

- ATSDR (US-CDC-Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2015. Toxicological profile for hexachlorobenzene. ATSDR, Atlanta USA.
- ATSDR (US-CDC-Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2017. Toxicological profile for toluene. ATSDR, Atlanta USA.
- Bolton JL & Dunlap T, 2017. Formation and Biological Targets of Quinones: Cytotoxic versus Cytoprotective Effects. *Chem Res Toxicol.* 30(1):13-37.
- Bogaards JJ et al., 1995. Human cytochrome P450 enzyme selectivities in the oxidation of chlorinated benzenes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 132(1):44-52.
- den Besten et al., 1991. Metabolic activation of 1,2,4-trichlorobenzene and pentachlorobenzene by rat liver microsomes: a major role for quinone metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 108(2):223-33.
- ECHA. Registered substances factsheets. 2,4-dichlorotoluene. Accédé en février 2020.
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles), 2012. Fiches toxicologiques : Trichlorobenzene.
- IPCS-EHC, 1985. International Programme on Chemical Safety - Environmental Health Criteria. Toluene – EHC 52 World Health Organization Geneva.
- Japan MHW, 1993. Unpublished Report on Combined Repeat Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test of 2,4-Dichlorotoluene.
- Nair and Jacob, 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharma.* 7:27-31.
- OECD (SIDS), 1995. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 3. 2,4-dichlorotoluene CAS N°:95-73-8. UNEP Publication.
- Parke DV & Williams RT, 1955. Studies in detoxication. 63. The metabolism of halogenobenzenes; (a) meta-dichlorobenzene (b) further observations on the metabolism of chlorobenzene. *Biochem J.* 59(3):415-422.
- Schettgen T et al., 2011. Toluene, ethylbenzene and phenol – Determination of o-cresol, m-cresol, 2-ethylphenol, 4-ethylphenol and phenol in urine using gas chromatography-mass spectrometry. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety.

21 – Tin

382 - Bis(tributyltin) oxide

383 - Fentin hydroxide

Mise à jour – SPAQuE 2020

L'étain (Sn) est un métal essentiellement produit à partir de cassitérite (SnO_2). La concentration en étain dans la croûte terrestre est d'environ 2-3 mg/kg. Dans des gisements à haute teneur en étain, la concentration peut atteindre 1000 mg/kg voire 50000 mg/kg (WHO-CICAD, 2005).

L'étain existe aux étages d'oxydation 0, +2 (composés stanneux) et +4 (composés stanniques). Sous forme inorganique, l'étain est présent dans des oxydes (SnO et SnO_2), des sels, notamment SnCl_2 qui est le composé contenant de l'étain le plus hydrosoluble, ou des complexes mettant en oeuvre l'hydroxystannate ($\text{Sn}(\text{OH})_6^{2-}$ ou $\text{SnO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$). Les oxydes d'étain sont utilisés dans l'industrie verrière et entrent dans la composition de molécules comme l'ITO (indium tin oxide) (mélange de In_2O_3 et SnO_2) [50926-11-9].

Sous forme organique, l'étain participe aux molécules de formule générale $\text{R}_n\text{SnL}_{4-n}$ (avec $n=1-4$; R = alkyl ou aryl ; L = H, OR' (p.ex. oléate, acétate), halogène). La nature du substituant n'influence que peu la toxicité tandis que le nombre de substituants module fortement les propriétés délétères de la substance.

Les composés trialkylés sont les plus toxiques (triméthylétain et triéthylétain). Les homologues supérieurs comme le tributylétain sont moins toxiques. Le tributylétain [688-73-3] et l'oxyde de tributylétain [56-35-9] sont utilisés comme peintures antifouling pour les bateaux et comme produits de conservation du bois (Lauwerys et al., 2007). Des dérivés triphenylés sont également utilisés comme pesticides. Des dialkylétains comme le dibutylétain bis(2-ethylhexyl thioglycolate) [10584-98-2] 1,2 sont utilisés comme stabilisateurs thermiques (production, autoclavage...) (Sastri, 2014).

Lors d'une investigation des sols, toute méthode d'analyse élémentaire, a fortiori précédée d'une étape pré-analytique forte (minéralisation, dissolution à l'eau régale) rendra une concentration en étain (Sn) dépendante de l'ensemble des formes.

Sur base de la littérature, SPAQuE a collationné les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) pour la voie orale (Tableau 1), la voie respiratoire (Tableau 2) et les Valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP) (Tableau 3).

Sélection des substances d'intérêt

Sur base de l'analyse de la littérature, SPAQuE estime devoir considérer séparément 7 classes de composés de l'étain :

1. L'étain et les composés inorganiques de l'étain (à l'exception de SnH_4 et Indium Tin Oxide) sans distinction de l'étage d'oxydation de l'étain ;
2. L'Indium Tin Oxide (ITO) ;
3. Les organostanniques substitués par des méthyls (mono- et di-) ;
4. Les organostanniques substitués par des méthyls (tri- et tétra-), des éthyls (tri- et tétra-) ;
5. Les organostanniques substitués par des n-butyls (mono-, di-, tri- y compris l'oxyde de tributylétain) ;

6. Les organostanniques substitués par des n-octyls (mono- et di-) ;
7. Les organostanniques triphenylés utilisés comme pesticides.
- 8.

L'ITO (2^{ième} classe) ne sera pas analysé dans le cadre de cette revue de la littérature. L'usage de ce mélange d'indium et d'étain n'est probablement pas suffisamment répandu que pour être d'ores et déjà d'intérêt dans le cadre des activités industrielles.

L'hydroxyde de triphenylétain (Fentin hydroxyde) [76-87-9] est choisi comme représentant de la 7^{ième} classe.

Proposition de VTR orale pour les dérivés les organostanniques substitués par des méthyls (tri- et tétra-), des éthyls (tri- et tétra-) (classe 4).

Le triméthylétain (TMT) et le triéthylétain sont des neurotoxiques puissants provoquant des nécroses des neurones (Lauwerys et al., 2007). Le TMT est choisi comme représentant de cette classe d'organostanniques.

Tang et al., (2013) estiment la DL50 du triméthylétain après exposition orale (gavage) de rats à 14,7 mg/kg. Ils rapportent une DL50 équivalente de 13 mg/kg selon Hoch (2001). Lewis (2007) renseigne une DL50 très similaire de 12600 µg/kg pour le rat.

Une dose toxique de 70 mg répartie sur 8 jours soit ~ 0,13 mg/kg j (subaigu) est proposée par Barnes et Stoner (1959) pour des effets neurotoxiques chez l'homme. (70 mg / 70 kg * 8 j).

Faute de données plus détaillées, SPAQuE décide de dériver une VTR orale systémique à partir de la LD50.

1. Conversion d'une LD50 en NOAEL chronique

Kramer et al. (1996) et Layton et al. (1987) ont examiné la relation entre LD50 orale et le NOAEL oral chronique de nombreux composés. Ils ont observé la relation :

NOAEL chronique = LD50 / $1,7 \cdot 10^4$ (Kramer et al., 1996).

NOAEL chronique oral rongeur TMT = 13 mg/kg / $1,7 \cdot 10^4$ = $7,64 \cdot 10^{-4}$ mg/kg j

Bien que Kramer et al. (1996) et Layton et al. (1987) présentent la même approche, le premier exprime le NOAEL résultant de la conversion en mg/kg et le second en mg/kg j.

Cette seconde expression est retenue.

2. Conversion allométrique

La conversion allométrique vise à remplacer la toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèce. La littérature propose plusieurs approches pour la voie orale basées sur la correction du rapport des poids corporels pondérés d'un exposant n:

$$\frac{\text{NOAEL}_{\text{animal}}}{\left(\frac{\text{poids de l'homme [kg]}}{\text{poids animal [kg]}}\right)^n} = \text{NOAEL}_{\text{homme}}$$

- $n = 1/4$ (ANSES, 2017)
- $n = 1/3$ (Nair et Jacob, 2016; Dourson et Stara, 1983)
- $n = 4/3$ (US-EPA, 2011)

SPAQuE choisit de considérer l'approche allométrique de Nair et Jacob [$n=1/3$ ou racine cubique] et de réduire le facteur d'incertitude inter-espèce à sa composante toxicodynamique (2,5) tel que présenté par Renwick (1993).

$$\frac{7,64 \cdot 10^{-4} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]}{\sqrt[3]{\frac{70[\text{kg}]}{0,4[\text{kg}]}}} = 0,00014 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]$$

Tableau 1. VTR orales des composés de l'étain.

	n° CAS	Formule	mg Sn/kg·j	Références
Etain (métal) et composés inorganiques Etain et composé inorganique de l'étain (à l'exception de SnH ₄ et ITO)	7440-31-5	Sn	0,2	NL-RIVM (2009)
			0,3 2	US-CDC-ATSDR (2005) WHO-JECFA (1989)
	7772-99-8	SnCl ₂	2	EU-EFSA (2018)
	50926-11-9	In ₂ O ₃ SnO ₂	Canc. (2B)	WHO-IARC (2018)
Indium Tin Oxide (ITO)				
Organostanniques			0,00025	EU-EFSA (2004) (valeur générique)
Composés substitués par des méthyls mono- (chlorure)	993-16-8	CH ₃ SnCl ₃	0,0006	WHO-CICAD (2006) (0,0012 mg/kg·j en CH ₃ SnCl ₃)
	753-73-1	(CH ₃) ₂ SnCl ₂	0,0006	WHO-CICAD (2006) (0,0012 mg/kg·j en (CH ₃) ₂ SnCl ₂)
	1066-45-1	(CH ₃) ₃ SnCl	Neurotoxique puissant	
	594-27-4	(CH ₃) ₄ Sn	Métabolisé en tri-	
Composés substitués par des éthyls tri- tri- (chlorure)	997-50-2	(CH ₃ CH ₂) ₃ SnH	Neurotoxique puissant	
	994-31-0	(CH ₃ CH ₂) ₃ SnCl		
Composés substitués par des n-butyls mono- (chlorure) di- di- (chlorure)	1118-46-3	(C ₄ H ₉)SnCl ₃	0,0002	US-EPA-PPRTV (2006) (0,0003 mg/kg·j en (C ₄ H ₉) ₂ SnH ₂)
	1002-53-5	(C ₄ H ₉) ₂ SnH ₂		WHO-CICAD (2006) (0,0026 mg/kg·j en (C ₄ H ₉) ₂ SnCl ₂)
	683-18-1	(C ₄ H ₉) ₂ SnCl ₂	0,001	US-CDC-ATSDR (2005) (0,005 mg/kg·j en (C ₄ H ₉) ₂ SnCl ₂)
			0,002	
	688-73-3	(C ₄ H ₉) ₃ SnH	0,0001	US-EPA-PPRTV (2006) (0,0003 mg/kg·j en (C ₄ H ₉) ₃ SnH)
oxyde de tributylétain	56-35-9	[(C ₄ H ₉) ₃ Sn] ₂ O	0,0001	US-CDC-ATSDR (2005) (0,0003 mg/kg·j en [(C ₄ H ₉) ₃ Sn] ₂ O)
			0,0001	WHO-CICAD (1999) (0,0003 mg/kg·j en [(C ₄ H ₉) ₃ Sn] ₂ O)
			0,0001	US-EPA-IRIS (1997) (0,0003 mg/kg·j en [(C ₄ H ₉) ₃ Sn] ₂ O)
Composés substitués par des n-octyls di- (chlorure)	3542-36-7	(C ₈ H ₁₇) ₂ SnCl ₂	0,0006	WHO-CICAD (2006) (0,0021 mg/kg·j en (C ₈ H ₁₇) ₂ SnCl ₂)
Composés substitués par des phenyls Triphenylétain (<i>Fentin</i>)	892-20-6	(C ₆ H ₅) ₃ SnH	0,0002	WHO-JMPR (1991) (0,0005 mg/kg·j en Fentin hydroxyde)
Hydroxyde de triphenylétain (<i>Fentin hydroxyde</i>)	76-87-9	(C ₆ H ₅) ₃ SnOH	0,00001	US-EPA-HHPB (1999) (0,00003 mg/kg·j en (C ₆ H ₅) ₃ SnOH)
Oxyde de fenbutatin	13356-08-6	([(C ₆ H ₅)C(CH ₃) ₂ CH ₂] ₃ Sn) ₂ O	Canc. (B2) 1,83 (mg/kg·j) ⁻¹	US-EPA-HHPB (2002) 0,017 mg/kg·j en Oxyde de Fenbutatin
			0,0035	

Tableau 2. VTR respiratoires des composés de l'étain.

	n° CAS	Formule	mg Sn/m³	Références
Organostanniques				
Composés substitués par des n-butyls mono- (chlorure)	1118-46-3	(C ₄ H ₉)SnCl ₃	0,0002	US-EPA-PPRTV (2006) 0,0004 mg/m³ en (C ₄ H ₉)SnCl ₃
Composés substitués par des phényles Hydroxyde de triphénylétain (<i>Fentin hydroxyde</i>)	76-87-9	(C ₆ H ₅) ₃ SnOH	0,11	US-EPA-HHPB (1999) 0,00034 mg/L

Tableau 3. Valeurs limites d'exposition professionnelle.

	Formule	mg Sn / m³	Références
Etain (métal) et composés inorganiques			
Etain et composés inorganiques de l'étain (à l'exception de SnH ₄ et ITO)	Sn	2	BE, NL, UK, SE, US-CDC, US-OSHA, USCal
Organostanniques			
Composés substitués par des méthyls		0,1	BE, FR, UK, SE, US-CDC, US-OSHA, USCal
mono-, di-		0,015	CH
tri-, tétra-		0,02	DE
Composés substitués par des n-butyls		0,005	DE
		0,008	EU
Composés substitués par des n-octyls		0,02	DE, CH
		0,0098	DE
		0,02	CH
Composés substitués par des n-phényles		0,002(*)	DE

BE: AR 11 mars 2002 (MB 14.3.2002), CH: SUVA (Schweizerische Unfallversicherungsanstalt), DE: DFG (Deutsch Forschungsgemeinschaft) (2018), EU: SCOEL (2011) based on TBTO data, tributyl tin chloride 0,02 mg/m³, FR: INRS (site internet), NL: Arbeidsomstandighedenregeling, SE: Hygieniska gränsvärden (2018), UK: HSE/COSHH (2005), US-CDC: NIOSH (REL), US-OSHA: (PEL), USCal: OSHA (PEL)

(*) expression selon la masse du composé et non en Sn élémentaire

3. Facteurs d'incertitude

Les facteurs d'incertitude sélectionnés sont :

- Variabilité inter-espèce toxico-cinétique/dynamique (UFA) : 2,5
- Variabilité interindividuelle toxico-cinétique/dynamique (UFH) : 10
- Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD (UFB/L) : inapproprié (1)
- Transposition d'une exposition subchronique à chronique (UFS) : inapproprié (1)
- Insuffisance des données (en qualité et en quantité) (UFD) : 4
- Sévérité de l'effet : inclus dans l'étape (LD50 – NOAEL chronique) 1
-

Le choix du facteur 4 pour l'UFD est guidé par la nature des données (LD50) recueillies lors de deux expériences avec exposition par gavage (à tout le moins pour Tang et al., 2013).

$$\frac{0,00014 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]}{2,5 \times 10 \times 4} = 0,0000014 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right] = 1,4 \cdot 10^{-6} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right] = 1,4 \left[\frac{\text{ng}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]$$

La VTR orale pour les dérivés les organostanniques substitués par des méthyls (tri- et tétra-), des éthyls (tri- et tétra-) s'établit à 1,4 · 10⁻⁶ mg/kg j

Proposition de VTR respiratoire (composés des classes 1, 3, 4 et 6)

Les VLEP sont des valeurs guides et non des valeurs toxicologiques de référence. Elles s'appliquent, dans le cadre des composés de l'étain, à un ensemble de molécules. SPAQuE ignore précisément

sur quelles données reposent l'établissement des VLEP. Il semble que selon l'US-CDC-NIOSH, elles pourraient reposer pour les composés inorganiques sur l'apparition d'une stannose et pour les composés organiques sur des perturbations gastrointestinales / digestives chez l'animal. Faute de plus amples informations, SPAQuE appliquera la procédure de dérivation décrite par Pirard et al. (2016). Cette procédure s'inspire du DAR-1 (US-NY State DEC, 2001). Le facteur d'incertitude selon cette approche est de 10 ou 100. La sélection du facteur est explicitée dans le DAR-1.

Selon le DAR-1, l'UF de 100 s'applique aux composés HIGH and MODERATE toxicity; l'UF de 10 aux composés de LOW toxicity, c'est-à-dire des composés qui:

- ne sont pas cancérogènes ;
- ne sont pas reprotoxiques ;
- ne sont pas mutagènes ;
- lorsqu'ils sont inhalés, ne donnent pas un effet secondaire non réversible / permanent (chronic adverse effects) chez l'animal de laboratoire ;
- présentent des doses ou des concentrations létales telles que:
 - LD50 (voie cutanée) > 1000 mg/kg; ou
 - LC50 (voie respiratoire) > 2000 ppm; ou
 - LD50 (voie orale) > 500 mg/kg.
 -

Le tableau 4 reprend les informations nécessaires à la détermination du facteur d'incertitude. Les VTR respiratoires ainsi dérivées sont transcrites au tableau 5.

Proposition de VTR respiratoires systémiques (en complément aux VTR locales de la littérature) (classes 5 et 7)

Les VTR renseignées par l'US-EPA-PPRTV (2006, 1999) pour respectivement les composés des classes 5 et 7 reposent sur des lésions pulmonaires et correspondent donc à des effets locaux. Au vu des effets critiques systémiques observés par voie orale (immunotoxicité et cancer), il apparaît opportun de dériver une VTR respiratoire systémique.

Pour la classe 5, représentée par l'oxyde de tributylétain, la VTR respiratoire systémique à seuil s'établit comme suit :

$$0,0001 \left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right] \times \frac{70 \left[\text{kg} \right]}{20 \left[\frac{\text{m}^3}{\text{j}} \right]} = 0,00035 \left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{m}^3} \right]$$

Pour la classe 7, représentée par Hydroxyde de triphenylétain (Fentin hydroxyde), la VTR respiratoire systémique à seuil s'établit comme suit :

$$0,00001 \left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right] \times \frac{70 \left[\text{kg} \right]}{20 \left[\frac{\text{m}^3}{\text{j}} \right]} = 0,000035 \left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{m}^3} \right] = 3,5 \cdot 10^{-5} \left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{m}^3} \right]$$

La VTR systémique respiratoire sans seuil s'établit elle comme suit :

$$1,83 \left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right]^{-1} \times \frac{20 \left[\frac{\text{m}^3}{\text{j}} \right]}{70 \left[\text{kg} \right]} = 0,52 \left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{m}^3} \right]^{-1}$$

Il convient de noter que pour un excès de risque individuel de 10-5, la concentration correspondante est de $10^{-5} / 0,52 = 1,9 \cdot 10^{-5}$ mg Sn/m³ et donc sensiblement équivalent à la VTR respiratoire systémique à seuil

Conclusions

Le tableau 5 reprend l'ensemble des VTR sélectionnées.

Tableau 4 : Facteurs de sécurité (Facteurs DAR-1) à appliquer lors de la conversion des VLEP.

Classe	Nom (formule) [CAS]	LD ₅₀ orale	LC ₅₀ / LC ₁₀ respiratoire	CLP H340 à H362	Facteur DAR-1
1. L'étain et les composés inorganiques de l'étain (à l'exception de SnH ₄ et Indium Tin Oxide) sans distinction de l'étage d'oxydation de l'étain	chlorure stanneux (SnCl ₂) [7772-99-8]	rat 700 mg/kg	rat LC ₅₀ (MSDS) 2000 mg/m ³ ~258 ppm (4h)	H341	100
	chlorure stannique (SnCl ₄) [7646-78-8]	souris 1200 mg/kg	rat LC ₅₀ 2300 mg/m ³ ~215 ppm (10 min.)		
			rat LC ₅₀ (MSDS) 1350 mg/m ³ ~ 127 ppm (4h)		
3. Les organostanniques substitués par des méthyls (mono- et di-)	chlorure de monométhyl étain (CH ₃ SnCl ₃) [993-16-8]	rat (MSDS) 1370 mg/kg			10
4. Les organostanniques substitués par des méthyls (tri- et tétra-), des éthyls (tri- et tétra-)	chlorure de triméthyls étain ((CH ₃) ₃ SnCl) [1066-45-1]	rat 12600 µg/kg			100
	tétraméthyls étain ((CH ₃) ₄ Sn) [594-27-4]		souris LC ₁₀ 2550 mg/m ³ ~ 350 ppm		
6. Les organostanniques substitués par des n-octyls (mono- et di-)	chlorure de mono-n-octyl ((C ₈ H ₁₇)SnCl ₃) [3091-25-6]	rat 4600 mg/kg		H360d / H361	100

LD₅₀ : *lethal dose* 50 (dose létale 50) ; LC₅₀ : *lethal concentration* 50 (concentration létale 50) ; LC₁₀ : *lethal concentration low* (la plus faible concentration d'une substance dans l'air, autre que la concentration létale 50, rapportée avoir causé la mort d'êtres humains ou d'animaux). Les valeurs LD₅₀, LC₅₀ ou LC₁₀ proviennent de Lewis, 2007 sauf celles mentionnées MSDS qui proviennent de SIGMA-ALDRICH.

Tableau 5. Valeurs toxicologiques de références sélectionnées et proposées.

VTR orale			VTR respiratoire			
mg Sn/kg·j	Références	effet critique principal	mg Sn/m ³	Références	effet principal	critique
1 Etain et composés inorganiques de l'étain (à l'exception de SnH ₄ et ITO)						
0,2 (locale)	NL-RIVM (2009)	irritation gastrique	0,005 (~0,0048)	SPAQuE dérivation VLEP (2 mg Sn/m ³)	stannose (épidémiologie)	
0,3	US-CDC-ATSDR (2005)	Hématologie (↓ Hb)				
3 Organostanniques substitués par des méthyls (mono- et di-)						
0,0006	WHO-CICAD (2006)	neurotoxicité	0,0005 (~0,00048)	SPAQuE dérivation VLEP DE (0,02 mg Sn/m ³)	(?) perturbations gastro-intestinales / digestives chez l'animal	
4 Organostanniques substitués par des méthyls (tri- et tétra-), des éthyls (tri- et tétra-)						
1,4 10 ⁻⁶	SPAQuE (construction)		1,2·10 ⁻⁵	SPAQuE dérivation VLEP DE (0,005 mg Sn/m ³)	(?) perturbations gastro-intestinales / digestives chez l'animal	
5 Organostanniques substitués par des n-butyls (mono-, di-, tri- et oxyde de tributyletain)						
0,0001	basé sur US-EPA-PPRTV (2006)	immunotoxicité	0,0002	US-EPA-PPRTV (2006) (local)	lésions pulmonaires (local)	
	US-CDC-ATSDR (2005)		0,00035	SPAQuE dérivation voie à voie		
	WHO-CICAD (1999)					
	US-EPA-IRIS (1997)					
6 Organostanniques substitués par des n-octyls (mono- et di-)						
0,0006	WHO-CICAD (2006)	immunotoxicité	2·10 ⁻⁵ (~2,33 10 ⁻⁵)	SPAQuE dérivation VLEP DE (0,01 mg Sn/m ³)	(?) perturbations gastro-intestinales / digestives chez l'animal	

7 Hydroxyde de triphenylétain (Fentin hydroxyde) [76-87-9]			
0,00001 sans seuil: 1,83 (mg/kg·j) ⁻¹	US-EPA-HHPB (1999) Canc. (B2)	diminution de la lignée blanche tumeur de l'hypophyse (rat) tumeur testiculaire (rat mâle) tumeur du foie (souris)	0,11 0,000035 0,52 (mg/m ³) ⁻¹
			US-EPA-HHPB (1999) (local) SPAQuE dérivation voie à voie
			lésions pulmonaires (local)

Les VTR sont systémiques sauf si indication du contraire
Les VTR sont à seuil sauf si indication du contraire

Références

- ANSES, 2017. Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses.
- Arbeidsomstandighedenregeling. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0008587/2019-04-01/#BijlageXIII>. Accédé en mai 2019.
- Arbetsmiljöverket, 2018. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling.
- Arrêté royal du 11 mars 2002 relatif à la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (MB 14.3.2002, Ed. 2; erratum M.B. 26.6.2002, Ed. 2)
- Barnes et Stoner, 1959. The toxicology of tin compounds. Pharmacol Rev. 11:211-231.
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), 2018. List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 54. Wiley-VCH / DFG. Bonn Allemagne.
- Dourson et Stara, 1983. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. Regul Toxicol Pharmacol. 3:224-228.
- EU-EFSA (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2018. Scientific Opinion on the re-evaluation of stannous chloride (E 512) as food additive. EFSA Journal; 16(6):5295.
- EU-EFSA, 2004. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission to assess the health risks to consumers associated with exposure to organotins in foodstuffs (Question N° EFSA-Q-2003-110). The EFSA Journal 102, 1-119.
- Hoch et al., 2001. Organotin compounds in the environment—an overview. Appl Geochem. 16(7-8):719-743.
- HSE-COSHH (Health and Safety Executive-Control of Substances Hazardous to Health, 2005. EH40/2005 Workplace exposure limits. Third edition 2018.
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles). <http://www.inrs.fr/media.html?reflNRS=outil65>. Accédé mai 2019.
- Kramer et al., 1996. Conversion factors estimating indicative chronic no-observedadverse-effect levels from short-term toxicity data. Regul Toxicol Pharmacol. 23(3):249-55.
- Layton et al., 1987. Deriving allowable daily intakes for systemic toxicants lacking chronic toxicity data. Regul Toxicol Pharmacol. 7(1):96-112.
- Lauwerys et al., 2007. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier-Masson, Paris France.
- Lewis, 1992. Sax's dangerous properties of industrial materials. Van Nostrand Reinhold, New-York USA.
- Nair and Jacob, 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma. 7:27-31.

- NL-RIVM (Tiesjema and Baars), 2009. Re-evaluation of some human-toxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001. Report 711701092/2009. RIVM, Bilthoven The Netherlands.
- Pirard et al., 2016. A Simple Tiered Methodology for the Determination of Ambient Air Quality Guidelines. *CLEAN Soil, Air, Water*. 44(5): 464-473
- Renwick, 1993. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Addit Contam*. 10(3):275-305.
- Sastri, 2014. *Plastics in Medical Devices: Properties, Requirements, and Applications*. Elsevier, USA.
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits), 2011. Recommendation for tributyltin chloride. SCOEL/SUM/138. Commission Européenne.
- SIGMA-ALDRICH. Master Safety Data Sheets, <https://www.sigmaaldrich.com/safetycenter.html> accédé mai 2019.
- SUVA [Schweizerische Unfallversicherungsanstalt]. <https://www.suva.ch/fr-CH/materiel/directives-et-textes-de-lois/grenzwerte-am-arbeitsplatz-mak-werteapplikation/#59317A47178F431595269A7BB5018B2A=%3Flang%3Dfr-CH>. Accédé en mai 2019
- Tang et al., 2013. Toxicity of Trimethyltin and Dimethyltin in Rats and Mice. *Bull Environ Contam Toxicol*. 90:626–633.
- US-Cal/OSHA (Division of Occupational Safety and Health - State of California). https://www.dir.ca.gov/Title8/5155table_ac1.html. Accédé en mai 2019.
- US-CDC-ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2005. Toxicological profile for tin and tin compounds. ATSDR, Atlanta USA.
- US-CDC-NIOSH (National Institute for Occupational and Safety Health). REL (Recommended exposure limits) <https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>. Accédé en mai 2019.
- US-CDC-NIOSH, 2007. NIOSH Pocket guide to chemical hazards.
- US-EPA IRIS (Integrated Risk Information System) 1997. Chemical Assessment Summary: tributyltin oxide.
- US-EPA, 2011. Recommended Use of Body Weight 3/4 as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose. EPA/100/R11/0001.
- US-EPA-HHBP, 1999. Reregistration Eligibility Decision (RED) Triphenyltin Hydroxide (TPTH). 738-R-99-010.
- US-EPA-HHBP, 2002. Fenbutatin-oxide. Revised Preliminary Human Health Risk Assessment.
- US-EPA-PPRTV, 2006. Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Mono-, Di- and Tri-Butyltin Compounds.
- US-NY State-DEC (New York State Department of Environmental Conservation), 2001. DAR-1 Guidelines for the Evaluation and Control of Ambient Air Contaminants Under Part 212.
- US-OSHA (Occupational and Safety Health Administration). PEL (Permissible exposure level) <https://www.osha.gov/dsg/annotated-pels/tablez-1.html>. Accédé en mai 2019
- WHO-CICAD (Concise International Chemical Assessment Document), 1999. Tributyltin oxide. n°14. WHO, Genève Suisse.
- WHO-CICAD (Concise International Chemical Assessment Document), 2005. Tin and inorganic tin compounds. n°65. WHO, Genève Suisse.
- WHO-CICAD (Concise International Chemical Assessment Document), 2006. Mono- and disubstituted methyltin, butyltin, and octyltin compounds. n°73. WHO, Genève Suisse.
- WHO-IARC, 2018. Welding, Molybdenum Trioxide, and Indium Tin Oxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 118. WHO, Lyon France.

- WHO-JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), 1989. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO food additives series 24. WHO, Genève Suisse.
- WHO-JMPR (Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment) 1991. Pesticide residues in food report of the 1991 joint fao/who meeting of experts. WHO, Genève Suisse.

Mise à jour – SPAQuE 2020

Les ammoniums quaternaires, en particulier le chlorure de benzalkonium [8001-54-5], sont des conservateurs largement utilisés par l'industrie pharmaceutique. Le chlorure de benzalkonium [8001-54-5] est un mélange de différentes molécules (en fonction de la longueur de la chaîne hydrocarbonée qui substitue l'azote (Figure 1 (a)). Les chlorure de benzododécinium [139-07-1] (Figure 1 (b)) et de benztétradécinium [139-08-2] sont des ammoniums quaternaires à chaîne linéaire (respectivement C12 et C14), que nous considérons comme représentatifs des molécules composant le chlorure de benzalkonium particulièrement pour la définition des paramètres physicochimiques.

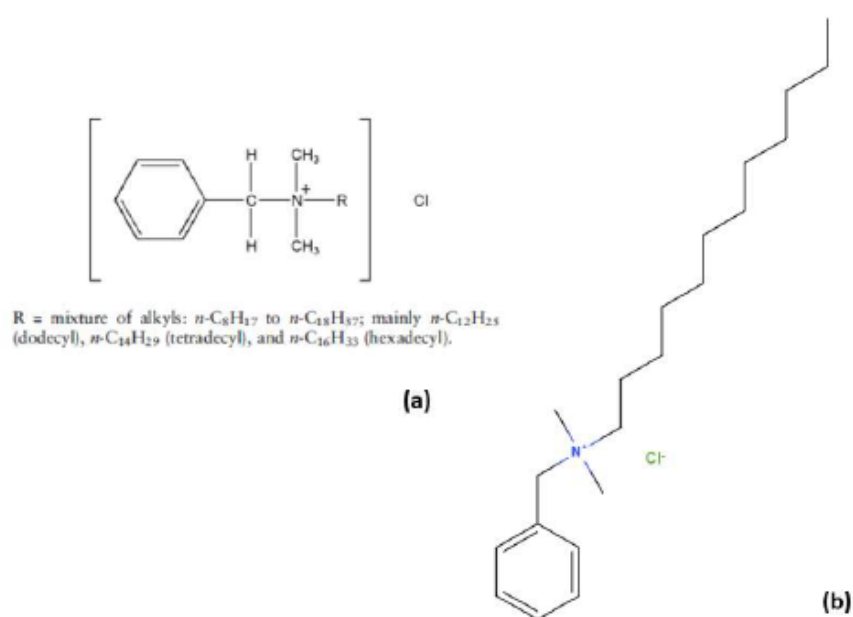


Figure 1. (a) chlorure de benzalkonium [8001-54-5] (Rowe et al., 2009) et (b) chlorure de benzododecinium [139-07-1].

Les ammoniums quaternaires possèdent des propriétés allergisantes s'exerçant sur la peau (urticaire) et le tractus respiratoire (asthme et rhinite) (Berthelsen, 2000 ; INRS, 2019). Il n'existe pas de VTR ni de données d'exposition chronique accessibles et utilisables pour dériver une VTR. Seul existe un ADI de 0,1 mg/kg mentionné par l'EFSA (2014) mais non référencé dans la base de données FOODTOX. Cet ADI a été établi par le BfR (2012).

Les données d'exposition aiguë indiquent que le chlorure de cetylpyridinium [123-03-5] possède une LD50 souris de 108 mg/kg (Lewis, 1992) et que le chlorure de benzalkonium présente une LD50 souris de 175 mg/kg (Lewis, 1992). Une VTR de $\sim 2 \cdot 10^{-6}$ mg/kg j peut être déduite de ces données sur base des travaux de Kramer et al. (1996), Layton et al. (1987), Nair et Jacob (2016) et en posant les facteurs d'incertitude UFA (2,5) ; UFH (10) et UFD (10).

En Belgique, les médicaments contenant du chlorure de Benzalkonium sont des collyres (suspensions et solutions), des gels ophtalmiques et des gouttes auriculaires (CBIP, 2020). En France, l'ANSM (2020) renseigne un collutoire contenant 0,03 g de chlorure de benzalkonium par 100 ml. Considérant 5 ml de prise par jour pour un adulte de 70 kg, la dose ingérée est de 5ml X 0,03 g/100

ml / 70 kg ~ 20 10⁻⁶ mg/kg j. L'usage de la posologie minimale pour en déduire une VTR est associé à un facteur d'incertitude de 10 (ANSES & ANSM, 2013). Bien qu'à notre connaissance cette approche soit controversée, en l'espèce, elle confirme les déductions opérées à partir des données de mortalité (LD50).

Chez des sujets sensibilisés, l'exposition, lors de tests (donc à des quantités minimales), à des solutions aqueuses de chlorure de benzalkonium (0,1%) et de PEG-5 cocamine (0,5%) [68425-44-5] conduit à des réactions cutanées allergiques.

SPAQuE estime pouvoir proposer pour les ammoniums quaternaires une VTR orale systémique chronique de 0,01 mg/kg j.

Au vu des données très parcellaires présentant des effets (locaux) sur le tractus respiratoire lors d'exposition professionnelle, SPAQuE dérive (pour un effet systémique) la VTR orale en VTR respiratoire. Cette dernière s'établit donc à 0,035 mg/m³ (0,01 mg/kg j X 70/20 (kg j/m³)).

SPAQuE retient avant tout comme valeurs indicatives les VTR systémiques orale chronique de 0,01 mg/kg j et respiratoire de 0,035 mg/m³.

Références

- ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) & ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), 2013. Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacin. Rapport d'expertise collective. Paris, France.
- ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), 2017. Élaboration de VTR par voie orale fondée sur des effets reprotoxiques pour les nonylphénols. Rapport d'expertise collective. Edition révisée de l'avis de 2010 et du rapport de 2009. Paris, France.
- ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), 2020. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. <http://agence-prd.ansm.sante.fr>. Accédé en mars 2020.
- Berthelsen P. et al., 2000. Toxicological Evaluation and Limit Values for 2-Ethylhexyl acrylate, Propylene carbonate, Quaternary ammonium compounds, triglycidyl isocyanurate and tripropylene glycoldiacrylate. The Institute of Food Safety and Toxicology. Danish Veterinary and Food Administration. Environmental Project No. 555.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung), 2012. Health assessment of benzalkonium chloride residues in food. BfR opinion No 032/2012. Berlin, Allemagne
- CBIP (Centre Belge d'Informations Pharmacothérapeutique), 2020. Répertoire commenté des médicaments (et site internet). Accédé en mars 2020.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2014. Reasoned opinion on the dietary risk assessment for proposed temporary maximum residue levels (MRLs) of didecyldimethylammonium chloride (DDAC) and benzalkonium chloride. EFSA Journal 12(4):3675.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2015. Statement of EFSA on the request for the evaluation of the toxicological assessment of the co-formulant POE-tallowamine. EFSA Journal. 13(11):4303.

- EU (European Union), 2004. Règlement (CE) N° 648/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 relatif aux détergents. JOCE 8/04/2004.
- EU (European Union; Reference Member State: Germany, Co-RMS: Slovakia), 2015. Renewal Assessment Report. Glyphosate. Revised version 31 March 2015.
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles), 2019. Fiches toxicologiques : Chlorures d'alkyldiméthylbenzylammonium.
- IPCS (WHO-International Programme on Chemical Safety), 2004. Integrated risk assessment: nonylphenol case study. WHO/IPCS/IRA/12/04. Genève, Suisse.
- JMPR (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues), 2016. Pesticide residues in food. Toxicological evaluations. Special Session of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. Geneva, Switzerland, 9–13 May 2016. Genève, Suisse.
- Kassotis CD, 2018. Nonionic Ethoxylated Surfactants Induce Adipogenesis in 3T3-L1 Cells. *Toxicol Sci.* 162(1):124-136.
- Knapp J, 2007. Reproduction/developmental toxicity screening study of MON 0818 in Rats. WIL Research Laboratories, LLC., Ashland, OH, USA. Study no. WIL-50282. Étude non publiée.
- Knapp JF, 2008. A combined 28-day repeated dose oral (dietary) toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of MON 8109 and MON 0818 in rats. WIL Research Laboratories, LLC., Ashland, OH, USA. Study no. WIL-50337. Étude non publiée.
- Kramer et al., 1996. Conversion factors estimating indicative chronic no-observed adverse-effect levels from short-term toxicity data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 23(3):249-55.
- Layton et al., 1987. Deriving allowable daily intakes for systemic toxicants lacking chronic toxicity data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 7(1):96-112.
- Le Hir A, 1992. Pharmacie galénique 6ième édition. Abrégés de Pharmacie, Masson Paris.
- Lewis RJ., 1992. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 8th Ed. Van Nostrand Reinhold New York.
- Moon HJ et al., 2007. Gestational exposure to nonylphenol causes precocious mammary gland development in female rat offspring. *Journal of reproduction and development* 53(2):333-44.
- Nagao T et al., 2001. Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study. *Reproductive Toxicol.* 15(3):293-315.
- Nord PJ, 2008. A combined 28-day repeated dose oral (dietary) toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of MON 8109 and MON 0818 in rats-Sub-report on analysis of dietary formulations. Monsanto, St. Louis, MO, USA. Study no.: WI-2007-013. Étude non publiée.
- Rowe RC, Sheskey PJ and Quinn ME Eds, 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK. Pharmaceutical Press. UK.
- Stout LD, Ruecker FA, 1990. Chronic study of glyphosate administered in feed to albino rats. Report no. MSL-10495. Job/project no. ML-87-148/EHL 87122, from Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO, USA. Submitted to WHO by Monsanto Int. Services SA, Brussels, Belgium. Étude non publiée.
- Talmage S., 1994. Environmental and human safety of major surfactants: Alcohol ethoxylates and alkylphenol ethoxylates. [http://www.aciscience.org/docs/13_Alcohol_Ethoxylates.pdf].

Mise à jour – SPAQuE & ISSeP 2020

Les nonylphénols sont répertoriés sous de nombreux numéros CAS [25154-52-3 ; 104-40-5 ; 90481-02-2 ; 84852-15-3 ; 11066-49-2 ; 27938-31-4 ; 26543-37-5] en fonction de la ramification ou non de la chaîne et de la substitution en ortho ou en para du phénol, voire de leur présence en mélanges.

La substance associée au n° CAS 104-40-5 est le 4-nonylphénol à chaîne linéaire, à l'exclusion de tout isomère de position et de toute ramification de chaîne. Cette substance constitue un cas particulier des substances n°CAS 25154-52-3 et n° CAS 84852-15-3 et ce 4-nonylphénol (CAS 104-40-5) ne représente pas au mieux les émissions industrielles ou diffuses, et dont le choix n'est pas le plus pertinent pour le suivi du bon état des masses d'eau.

Au niveau analytique les méthodes pour le CAS 84852-15-3 sont les mêmes que pour le n° CAS 104-40-5. En pratique, il est important pour les experts d'apporter une attention particulière à cette problématique et de communiquer avec les laboratoires via les n°CAS pour tous les alkylphénols à chaînes longues. En effet les résultats dépendront du choix du mélange d'isomère utilisé pour l'étalonnage. Il existe plusieurs mélanges d'isomères différents associés à des n° CAS différents.

L'usage du nonylphénol est interdit par la réglementation européenne sur les cosmétiques. Ce composé a été inscrit en 2005 (2005/80/CE) à l'annexe II de la Directive cosmétique 76/768/CEE. Certains (si pas tous les) nonylphénols et les nonylphenols éthoxylés sont inscrits à l'annexe XVII de REACH [Restrictions applicables à la fabrication, à la mise sur le marché et à l'utilisation de certaines substances et préparations dangereuses et de certains articles dangereux].

Les nonylphénols sont mentionnés à l'annexe I du code wallon de l'eau [Substances prioritaires et substances dangereuses prioritaires] sans être repris aux annexes XIV et XXXI.

Le nombre d'éthoxylation impacte les propriétés physicochimiques et les propriétés toxicologiques ce qui est établi pour les alkylphenols éthoxylés (Kassotis, 2018 citant Talmage, 1994).

Les nonylphénols et les nonylphénols éthoxylés (à chaînes courtes d'éthoxylates) sont des perturbateurs endocriniens capables de se lier et d'activer le récepteur aux oestrogènes (IPCS, 2004).

L'ANSES (2017) a particulièrement étudié les nonylphénols du point de vue de leurs effets sur la reprotoxicité. L'ANSES distingue les effets liés aux nonylphénols ramifiés sur le développement de la glande mammaire chez les rates Long Evans exposées par voie orale (Moon et al., 2007), de ceux dus aux nonylphénols linéaires sur la diminution de la concentration de l'hormone lutéinisante sérique et de l'ouverture vaginale précoce (F1) chez des rates Sprague- Dawley exposées par gavage (Nagao et al., 2001). Malgré les différences de NOAEL, l'ANSES abouti dans les deux cas à une VTR orale chronique systémique de 0,03 mg/kg j.

Les états américains du Michigan et du Texas proposent respectivement des VTR (CQ) de 30 µg/m³ (ITSL, sur 24 h) et de 17 µg/m³ (ESL long term). Ces valeurs sont compatibles avec la VTR calculée par dérivation voie à voie sur base des VTR de l'ANSES, à savoir 105 µg/m³.

Sur base de ces données, SPAQuE fixe arbitrairement la VTR par voie respiratoire (systémique) à 0,02 mg/m³ et retient la VTR orale systémique de 0,03 mg/kg j (ANSES).

Références

Voir références pour 379 – benzalkonium chloride

Mise à jour – SPAQuE 2020

La tallowamine polyéthoxylée (POE-tallowamine) ou polyoxyéthylène amine (POEA) est un surfactant, co-formulant de divers pesticides en particulier du glyphosate dans la version initiale du Round-up®.

La Figure 2 présente la forme générale des tallowamines polyéthoxylées. Dans le cadre du calcul des VL, SPAQuE se focalisera sur une molécule particulière (sans numéro CAS) avec $m=16$, $x=4$ et $y=6$.

Peu de données spécifiques existent concernant cette molécule considérée de manière indépendante. Dans le cadre du renouvellement de l'autorisation du glyphosate, l'Allemagne (EU, 2015), en tant qu'état membre de référence, a réévalué les risques associés au glyphosate. Afin de faciliter l'évaluation des risques des substances contenant du glyphosate et de la tallowamine, l'Allemagne a proposé un ADI spécifique de 0,1 mg/kg.j ainsi qu'un AOEL (acceptable occupational exposure level ~ VLEP) par voie respiratoire de 0,0166 mg/kg.j pour la POE-tallowamine. L'Allemagne justifie de déterminer un AOEL car la POE-Tallowamine s'est montrée plus toxique par inhalation que par voie orale.

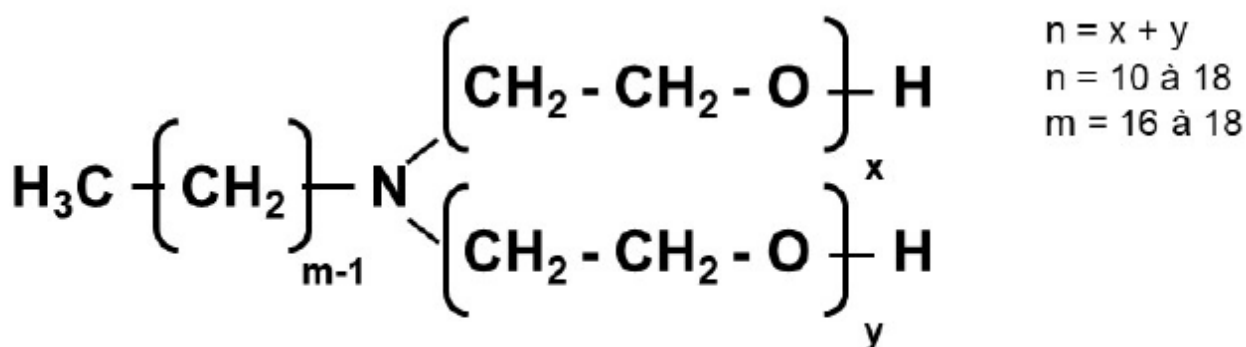


Figure 2. Formule générale des POE-tallowamines.

L'Allemagne n'explicite pas clairement la méthode de calcul de l'ADI et de l'AOEL. La version publique du rapport est caviardée de tel sorte que les références ne sont pas accessibles. Toutefois, SPAQuE croit comprendre que l'ADI est dérivé avec un UF de 100 d'un NOAEL de 10,8 mg/kg.j pour une toxicité maternelle sur base d'une étude de 1990 (référence caviardée) et dont l'effet critique serait la perte de poids. Tandis que l'AOEL provient d'une étude d'exposition par inhalation au glyphosate sur base de l'hypothèse conservatrice (sic) que les effets observés au niveau pulmonaire (local) sont entièrement dus à la POE-tallowamine.

Transcrite en VTR respiratoire pour la population générale (conversion en mg/m³ et correction temporelle comme pour une VLEP), la VTR respiratoire se pose à 0,014 mg/m³.

L'EFSA (2015) en charge d'évaluer le rapport allemand (EU, 2015) ne peut être favorable à l'ADI et à l'AOEL proposés. L'EFSA constate ne pas avoir accès aux données originales, que certains effets critiques n'ont pas été évalués et que d'autres données devaient être soumises.

Le JMPR (2016) présente également une analyse de la toxicité de la POE-tallowamine basée sur quatre études non publiées réalisées par des laboratoires privés. Ces études traitent de l'exposition par voie orale (alimentation ou gavage) de rongeurs à la POE-tallowamine. Les expositions sont subchroniques pour l'organotoxicité et de l'ordre de 80 jours pour les études de reprotoxicité (toxicité maternelle et sur le développement) sur plusieurs générations (Knapp, 2007 ; 2008 ; Nord, 2008 ; Stout & Ruecker, 1990). Le NOAEL le plus petit (13,4 mg/kg.j) est observé dans l'étude de Knapp (2007) pour des effets sur la reproduction et la descendance chez le rat.

Une VTR de $\sim 10 \cdot 10^{-3}$ mg/kg.j peut être déduite de ces données tenant compte d'une correction allométrique pour le rat (Nair et Jacob, 2016) et en posant les facteurs d'incertitude UFA (2,5) ; UFH (10) et UFS (10). Cette VTR ne diffère finalement que d'un facteur 10 de la proposition d'ADI de l'Allemagne (EU, 2015), non endossée par l'EFSA (2015). Une conversion voie à voie donnerait une VTR respiratoire de $35 \cdot 10^{-3}$ mg/m³ de l'ordre de grandeur de la VTR respiratoire calculée sur base de l'AOEL proposé par l'Allemagne.

Dans une approche précautionneuse, SPAQuE propose de considérer une VTR orale systémique de $10 \cdot 10^{-3}$ mg/kg.j, une VTR respiratoire systémique de $35 \cdot 10^{-3}$ mg/m³ et une VTR respiratoire locale de 0,014 mg/m³.

Références

Voir références pour 379 – benzalkonium chloride

Mise à jour – SPAQuE & ISSeP, 2022

Les surfactifs sont des amphiphiles c'est-à-dire des molécules possédant une partie hydrophile (polaire) et une partie hydrophobe (apolaire) (Le Hir, 1992).

Du point de vue chimique, les surfactifs sont classés en 4 familles (tableau 1) en fonction de leurs propriétés d'ionisation à savoir : les surfactifs anioniques, cationiques, nonioniques et les zwitterions ou amphotères.

Un deuxième niveau de classification est caractérisé par la présence de groupes fonctionnels (p.ex. un ammonium quaternaire ou une polyéthoxylation). Au sein de molécules caractérisées par un groupe fonctionnel, les surfactifs peuvent encore se distinguer. A titre d'exemple, on citera la classification des ammoniums quaternaires par l'US-EPA (1988) en quatre groupes [i) substitués par des alkyls à chaînes linéaires et des hydroxyalkyls, ii) substitués par des benzyls non directement halogénés, iii) substitués par des di- et tri-chlorobenzyl et iv) inclus dans des hétérocycles].

De nombreuses molécules classées comme surfactifs sont d'un usage courant dans l'alimentation, les médicaments, ... l'exposition domestique n'est donc certainement pas nulle.

Méthodes analytiques et limites de quantification

Au vu de la diversité chimique, des analyses par défaut et/ou approfondies ne peuvent être menées pour chaque composé faute de temps et de données dans la littérature. Par ailleurs, les bureaux d'études ne réalisent pas systématiquement une recherche et une quantification spécifique de chaque composé. Au contraire, les laboratoires s'appuient sur des méthodes généralistes telles que celles décrites au règlement (CE) N° 648/2004 (UE, 2004) en particulier les méthodes MABS (methylene blue active substances) pour les surfactifs anioniques, BiAS (substance active au bismuth) pour les surfactifs non ioniques, DBAS (substance active au bleu de disulfine) pour les surfactifs cationiques et Orange II pour les amphotères en présence d'espèces cationiques.

Toutes ces méthodes sont non spécifiques.

Pour les détergents dans les sols, il n'existe pas de méthode analytique de référence. Il n'y a donc pas de limite de quantification provenant d'une norme de référence à fournir.

Les méthodes d'analyses recommandées dans la BD PNN pour les sols sont des méthodes d'analyses dans les eaux avec ajout d'une étape d'extraction des détergents dans l'échantillon de sol. Celle-ci peut être une extraction ASE, ou une extraction solide liquide, ou une extraction soxhlet, Plusieurs facteurs ont une influence sur cette étape d'extraction et sur le rendement d'extraction.

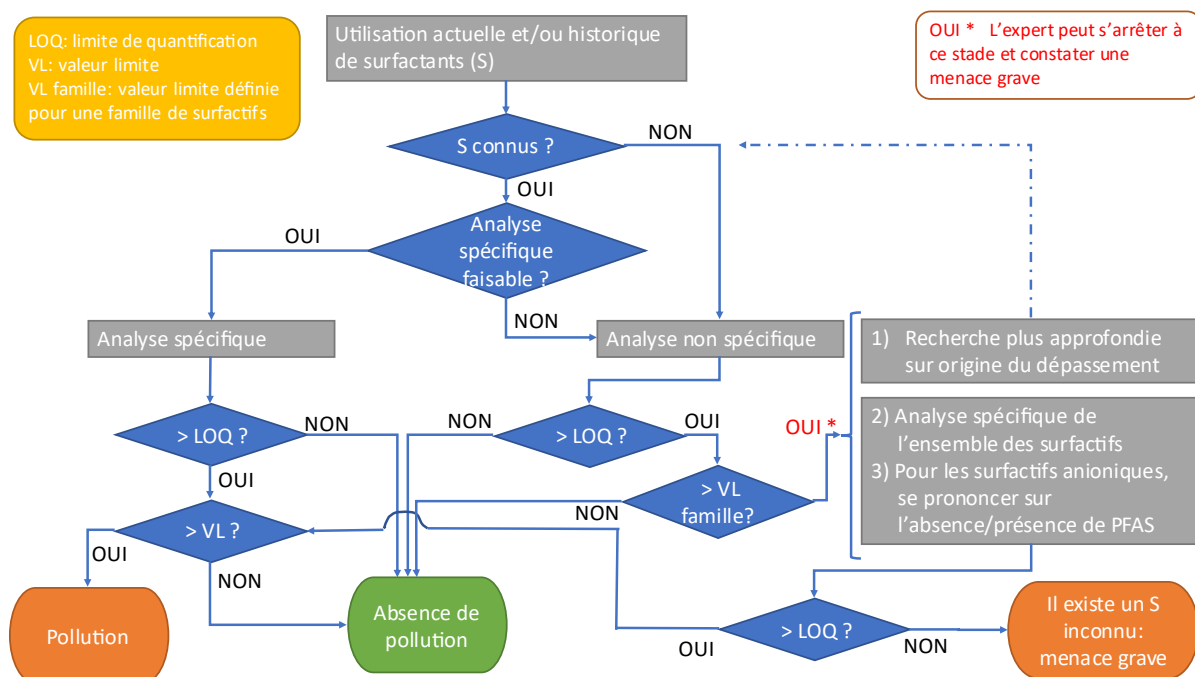
Sur base des méthodes d'extraction d'échantillons de sol couramment pratiquées en laboratoire et des limites de quantification dans les eaux, on peut estimer que les LQ sols seraient les suivantes.

	LQ sols
--	---------

Agents de surface anioniques	1 mg/kg de mat. sec.
Agents de surface non ioniques	1 mg/kg de mat. sec.
Agents de surface cationiques	1 mg/kg de mat. sec.

Stratégie d'investigation

La stratégie d'investigation suivante est recommandée



Cette stratégie n'intègre toutefois pas :

- La toxicité locale spécifique des surfactifs au niveau de la peau ;
- L'impact sur la bioaccessibilité/biodisponibilité des autres polluants présents dans le sol pour l'homme et pour les plantes ;
- La présence concomitante d'agents cationiques et anioniques qui se neutraliseraient.

Détermination d'une valeur limite pour une famille de surfactifs

La tableau 2 a été établi sur base du critère de la santé humaine, reprenant des molécules appartenant à une quinzaine de familles chimiques différentes sur base d'information de vulgarisation sur les surfactifs.

Attention toutefois que cette analyse n'a pas pris en compte les propriétés des surfactifs vis-à-vis des écosystèmes. En cas d'impact sur les eaux de surface ou sur une autre cible environnementale, des analyses écotoxicologiques complémentaires seront nécessaires.

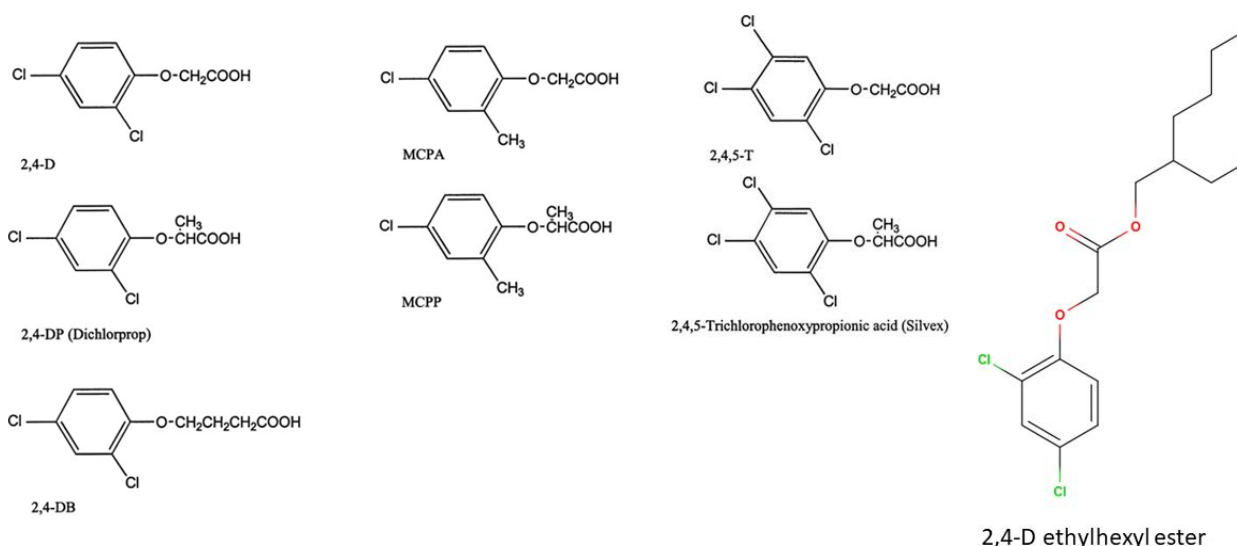
Famille	Formule générique	Catégorie	Représentant	CAS RN
Surfactifs anioniques				
dérivés sulfatés	R-OSO ₃ ⁻ M ⁺		laurylsulfate de sodium (= dodécyl-)	151-21-3
			lauryl éther sulfate de sodium	3088-31-1
			laurylsulfate d'ammonium	2235-54-3
dérivés sulfonés (sulfonates)	R-SO ₃ ⁻ M ⁺		laurylbenzènesulfonate de sodium	25155-30-0
dérivés phosphatés	R-OPO ₃ ⁻ M ⁺		Tripolyphosphate de sodium	7758-29-4
dérivés carboxylés	R-COO ⁻ M ⁺	savons alcalins (Na ⁺ , K ⁺ , NH ₄ ⁺) et métalliques (Mg ⁺⁺ , Ca ⁺⁺ , Zn ⁺⁺ et Al ⁺⁺⁺)	stéarate de sodium	822-16-2
			stéarate de calcium	1592-23-0
		savons de bases organiques	stéarate de triéthanolamine	4568-28-9
		savons d'acides diterpéniques	abiétate de sodium	14351-66-7
		perfluoroalkyls	acide perfluorooctanoic	335-67-1
Surfactifs cationiques				
sels d'ammonium quaternaires	R ₁ ,R ₂ ,R ₃ ,R ₄ -N ⁺ X ⁻		bromure de cétyltriméthylammonium	57-09-0
			chlorure de benzalkonium	8001-54-5
			chlorure cetylpyridinium	6004-24-6
sels d'amines	R-NH ₃ ⁺ X ⁻		chlorhydrate d'octadécylamine	1838-08-0
Surfactifs nonioniques				
alcools gras			alcool cétylique	36653-82-4
			alcool stéarylique	112-92-5
surfactif à liaisons éthers (alcools éthoxylés)	R-O-CH ₂ - (CH ₂ -O-CH ₂) _n - CH ₂ -OH	alcools gras (poly-)éthoxylés	mPEG13-OH	70180-15-3
			isotridecanol éthoxylé	9043-30-5
			Triton X100	9002-93-1
	R-Ph-O-CH ₂ - (CH ₂ -O-CH ₂) _n - CH ₂ -OH	alkylphénols éthoxylés		
			nonylphenol ethoxylate	9016-45-9
			2-[2-[2-[2-(4-methylphenoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]ethanol	53743-11-6
surfactifs à liaisons esters	R-O-CO- R(OH) _n	glycérol monostéarate	1-stéarate de glycérol	123-94-4
			2-stéarate de glycérol	621-61-4
		esters de sorbitane (<i>Sorbitan Fatty Acid Esters</i>) (SPAN®)	Sorbitan monolaurate	1338-39-2
surfactifs à liaisons esters (dont les dérivés éthoxylés)		esters de sorbitane polyhydroxyéthylés (TWEEN®)	Monolaurate de polyoxyéthylène sorbitane (polysorbate 20) (E432)	9005-64-5
surfactifs à liaisons amides	H(O- CH ₂ CH ₂) _m -NR- (CH ₂ CH ₂ -O) _n H	amines éthoxylées (polyoxyéthylène amine (POEA))	PEG-10 Hydrogenated tallow amine	61791-26-2
Surfactifs zwitterions ou amphotères				
	R ₁ -CO-NH- (CH ₃) ₃ -N ⁺ - R ₂ ,R ₃ ,R ₄	bétaine	bétaine monohydratée	590-47-6
		lécithines (phosphatidyl choline)	1-Oleoyl-2-palmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	59491-62-2

Pour chacune de ces familles, des surfactants particulièrement toxiques ont été sélectionnés, et des valeurs limites ont été déterminées :

- Surfactifs anioniques : perfluoroalkyls, représentés par le PFOA (CAS 335-61-7) et le PFOS (CAS 1763-23-1) ;
- Surfactifs cationiques : les ammoniums quaternaires, représentés par le chlorure de benzalkonium (CAS 139-08-2) ;
- Surfactifs non-ioniques : les alkylphénols éthoxylés, représentés par les p-nonylphénols (CAS 104-40-5) et la tallowamine polyéthoxylée (CAS 61791-26-2).

Attention, la valeur retenue pour les détergents anioniques (sur base du PFOA) est bien en deçà de la limite de quantification de la méthode non spécifique pour cette famille de détergents (bleu de méthylène).

Acronyme	Nom IUPAC	Noms commerciaux	CAS RN
2,4-D	2,4-Dichlorophenoxyacetic acid		94-75-7
2,4-D dimethylamine	2-(2,4-dichlorophenoxy)acetic acid;N-methylmethanamine		2008-39-1
2,4-D EHE (ethylhexyl ester)	2-ethylhexyl 2-(2,4-dichlorophenoxy)acetate		1928-43-4
2,4-DP	2-(2,4-dichlorophenoxy)propanoic acid	Dichlorprop	120-36-5
2,4-DB	4-(2,4-Dichlorophenoxy)butanoic acid		94-82-6
MCPA	2-(4-chloro-2-methylphenoxy)acetic acid		94-74-6
MCPP	2-(4-chloro-2-methylphenoxy)propanoic acid	Mecoprop	93-65-2
2,4,5-T	2-(2,4,5-trichlorophenoxy)acetic acid		93-76-5
	2,4,5-trichlorophenoxypropionic acid	Fenoprop, Silvex	93-72-1



Carcinogénicité

- IARC : 2B (depuis 1987) : tous les herbicides chlorophenoxy-
- IARC (2018) : la classification (2B) a été maintenue spécifiquement pour le 2,4-D ; Données animales : stress oxydant et immunosuppression.
- L'EFSA (2016) et (+/-) HEALTH CANADA (1993) considère comme improbable que le 2,4-D soit cancérigène (données de génotoxicité in vitro).
- OMS (2003), malgré la classification 2B, a établi des valeurs limites dans l'eau basées sur des effets non cancérigènes.
- Pas de données humaines pour dériver un ERU à partir d'un RR.

➔ SPAQuE ne peut pas établir des ERU ou des VTR à seuil basées sur des effets cancérigènes.

Toxicité non-cancérogène

VTR par voie orale

- WHO 0,01 mg/kg j (2003) ;
- EFSA 0,02 mg/kg j (2016) ;
- US-EPA 0,01 mg/kg j (1983) ;
- ATSDR (draft ; subchronique) 0,009 mg/kg j (2017)).

SPAQuE estime qu'une valeur de 0,01 mg/kg j est représentative des avis.

Attention: VTR établies sur des études voire des substances différentes.

Attention aux esters !!

VTR voie respiratoire

Les VLEP (8h-TWA) Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord à 10 mg/m³ (BE, FR, UK, USA-NIOSH) sauf Allemagne (2 mg/m³) et Suisse (4 mg/m³).

La conversion de la VLEP (correction temporelle (4,2) et UF (100)) conduit à une VTR respiratoire de 20 µg/m³.

209 – 2,4-dinitrotoluene

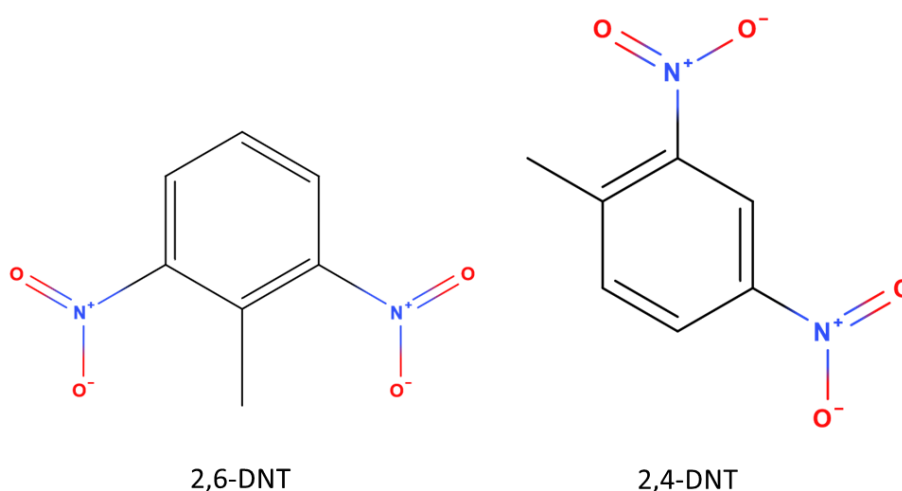
210 – 2,6-dinitrotoluene

Mise à jour – SPAQuE, 2020

Dinitrotoluènes: 6 isomères de position (2,3- ; 2,4- ; 2,5- ; 2,6- ; 3,4- ; 3,5-). Les plus utilisés : 2,4- et 2,6-

Isomère 2,4- est le précurseur principal (80% - 20% pour le 2,6-) du diisocyanate de toluène utilisé comme monomère pour la production de polyuréthane.

2,4- et 2,6- intermédiaires de la nitrification du toluène en vue de produire l'explosif 2,4,6-trinitrotoluène (TNT).



2,4-dinitrotoluène

L'isomère 2,4- est repris à la BD PNN V4 avec des VTR à seuil et sans seuil de :

- VTR orale à seuil : $1 \cdot 10^{-3}$ mg/kg j MRL chronique (ATSDR, 2016).
- VTR respiratoire à seuil : $3,5 \cdot 10^{-3}$ mg/m³ dérivation voie à voie (SPAQuE).
- VTR orale sans seuil : $3,1 \cdot 10^{-1}$ (mg/kg j)⁻¹ Oral Slope Factor (OEHHA, 2011).
- VTR respiratoire sans seuil : $8,9 \cdot 10^{-2}$ (mg/m³)⁻¹ Inhalation Unit Risk (dérivation voie à voie) (OEHHA, 2011).

Carcinogénicité

Le 2,6-dinitrotoluene est un cancérigène probable pour

- IARC (2B) (IARC, 1996),
- UE (1B) (UE, 2020),
- US-EPA (2B) (US-EPA, 1990) et
- OEHHA (listé depuis 1995 en proposition 65) (OEHHA, 2020).

L'analyse par défaut -> OSF à $1,5$ (mg/kg j)⁻¹ (US-EPA, 2013).

Cette OSF est 5 fois plus élevé (5 fois plus « toxique ») que celui de l'isomère 2,4-.

Les données épidémiologiques (IARC, 1996) : exposition possible par voies respiratoire (excrétion urinaire de métabolites du 2,6-dinitrotoluène chez des sujets avec prélèvement d'air individuel $\sim 0,06$ à $0,59 \text{ mg/m}^3$) et transcutanée.

Comme l'OEHHA (2011), dérivation voie à voie basée sur un volume inhalé quotidien de 20 m^3 et un poids de 70 kg . L'IUR correspondant s'élève à $4,3 \cdot 10^{-1} (\text{mg/m}^3)^{-1}$.

Toxicité non-cancérogène

- US-EPA (2013): chronic p-RfD de $0,0003 \text{ mg/kg j}$
- ATSDR (2016): MRL intermédiaire de $0,004 \text{ mg/kg j}$.
- MRL intermédiaire \sim VTR subchronique (donc « 10 fois supérieure » à une VTR chronique), les deux VTR sont équivalentes.

➔ VTR de l'US-EPA (2013) $0,0003 \text{ mg/kg j}$, comme VTR orale chronique systémique.

➔ VTR par voie respiratoire: dérivation voie à voie qui mène à une VTR respiratoire de $0,001 \text{ mg/m}^3$.

- VTR orale avec seuil : $0,0003 \text{ mg/kg j}$ (US-EPA (PPRTV) 2013);
- VTR respiratoire avec seuil : $0,001 \text{ mg/m}^3$ (SPAQuE dérivation voie à voie) ;
- VTR orale sans seuil : $1,5 (\text{mg/kg j})^{-1}$ Oral Slope Factor (US-EPA (PPRTV) 2013).
- VTR respiratoire sans seuil : $4,3 \cdot 10^{-1} (\text{mg/m}^3)^{-1}$ Inhalation Unit Risk (SPAQuE dérivation voie à voie).

Définition du cadre

Les carburants sont des mélanges complexes constitués d'une multitude de substances en quantités variables. Dans cette section, il a été décidé de se focaliser sur les additifs oxygénés de type éthers et alcools ajoutés à l'essence.

Le diesel comporte également des additifs oxygénés, mais, selon le BRGM, 2013 [1] : « Les informations collectées révèlent une fréquence d'utilisation des esters méthyliques d'acides gras et des teneurs dans les carburants diesel fortes. Toutefois, chimiquement, ces composés sont des esters d'acides gras produits majoritairement à partir d'huile de colza et dans une moindre mesure d'huile de tournesol. Aucune documentation consultée ne fait état d'enjeux environnementaux ou sanitaires associés à la présence de ces composés dans les milieux. »

Les additifs oxygénés utilisés dans les carburants diesel constitueraient donc une préoccupation environnementale mineure, ils n'ont donc pas été pris en compte dans ce travail.

Les additifs oxygénés ajoutés à l'essence ont pour fonction d'améliorer la combustion des carburants et/ou augmenter l'indice octane.

Les éthers et alcools retrouvés le plus souvent dans l'essence sont analysés par la méthode ATSM (American Society for Testing Materials) D4815 (ASTM D4815 - 15b(2019)³⁴ : Standard Test Method for Determination of MTBE, ETBE, TAME, DIPE, tertiary-Amyl Alcohol and C1 to C4 Alcohols in Gasoline by Gas Chromatography).

Tableau 1: additifs oxygénés de type éther repris dans l'ATSM D4815

MTBE – methyl tert-butyl ether	CAS 1634-04-4
ETBE – ethyl tert-butyl ether	CAS 637-92-3
TAME – tert-amyl methyl ether	CAS 994-05-8
TAEE – tert-amyl ethyl ether	CAS 919-94-8
DIPE – di-isopropyl ether	CAS 108-20-3

Tableau 2 : additifs oxygénés de type alcool repris dans l'ATSM D4815

Méthanol	CAS 67-56-1
Ethanol	CAS 64-17-5

³⁴ ASTM D4815-15b(2019), Standard Test Method for Determination of MTBE, ETBE, TAME, DIPE, tertiary-Amyl Alcohol and C1 to C4 Alcohols in Gasoline by Gas Chromatography, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2019, www.astm.org/standards/D4815.htm

Isopropanol	CAS 67-63-0
tert-Butanol	CAS 75-65-0
n-Propanol	CAS 71-23-8
sec-Butanol	CAS 78-92-2
iso-Butanol	CAS 78-83-1
tert-Amylalcool (2-methyl-2-butanol)	CAS 75-85-4
n-Butanol	CAS 71-36-3

Utilisation des composés oxygénés dans l'essence en Belgique

Aucune donnée émanant des compagnies pétrolières n'a été relevée concernant la composition et l'évolution dans la composition des carburants qu'elles distribuent.

« Les teneurs des différents additifs ajoutés à chaque type de carburant commercialisé relèvent du secret industriel de chaque compagnie », BRGM, 2013 [1].

Dès lors, d'autres sources d'informations ont dû être consultées.

Les données disponibles proviennent essentiellement d'une organisation, « the oil companies' European association for environment, health and safety in refining distribution » en abrégé, CONCAWE qui est une organisation regroupant 43 compagnies pétrolières disposant de capacités de raffinage en Europe et qui mène des travaux de recherche sur les problématiques environnementales, sanitaires et de sécurité associées à l'industrie pétrolière.

Un rapport du CONCAWE de 2012 [2] et son addendum de 2018 [3], portant sur les additifs oxygénés de l'essence et leur devenir et transport dans l'environnement a été consulté.

Ces rapports se focalisent sur les additifs oxygénés les plus répandus en Europe soit, le MTBE, l'ETBE, tert amyl methyl ether (TAME), le diisopropyl ether (DIPE), le tertiary amyl ethyl ether (TAE), le tertiary, hexyl methyl ether (THxME), le tertiary hexyl ethyl ether (THxEE), le tert butyl alcohol (TBA) et l'éthanol (EtOH).

Tendances générales en Europe

Les additifs oxygénés à base d'éther ont été développés à partir des années 1970 pour augmenter l'indice octane et remplacer, notamment pour des raisons environnementales, les alkyles de plomb.

L'utilisation des additifs oxygénés a varié au cours du temps et à travers les pays de l'Union Européenne. On peut néanmoins estimer que le MTBE est venu remplacer peu à peu les alkyles de plomb à partir des années 70, que l'ETBE est apparu dans les années 90 et qu'il a peu à peu remplacé le MTBE et que l'éthanol remplace à l'heure actuelle de plus en plus l'ETBE.

Les propos ci-dessus concernant le MTBE et l'ETBE sont illustrés à la figure 1 ci-dessous.

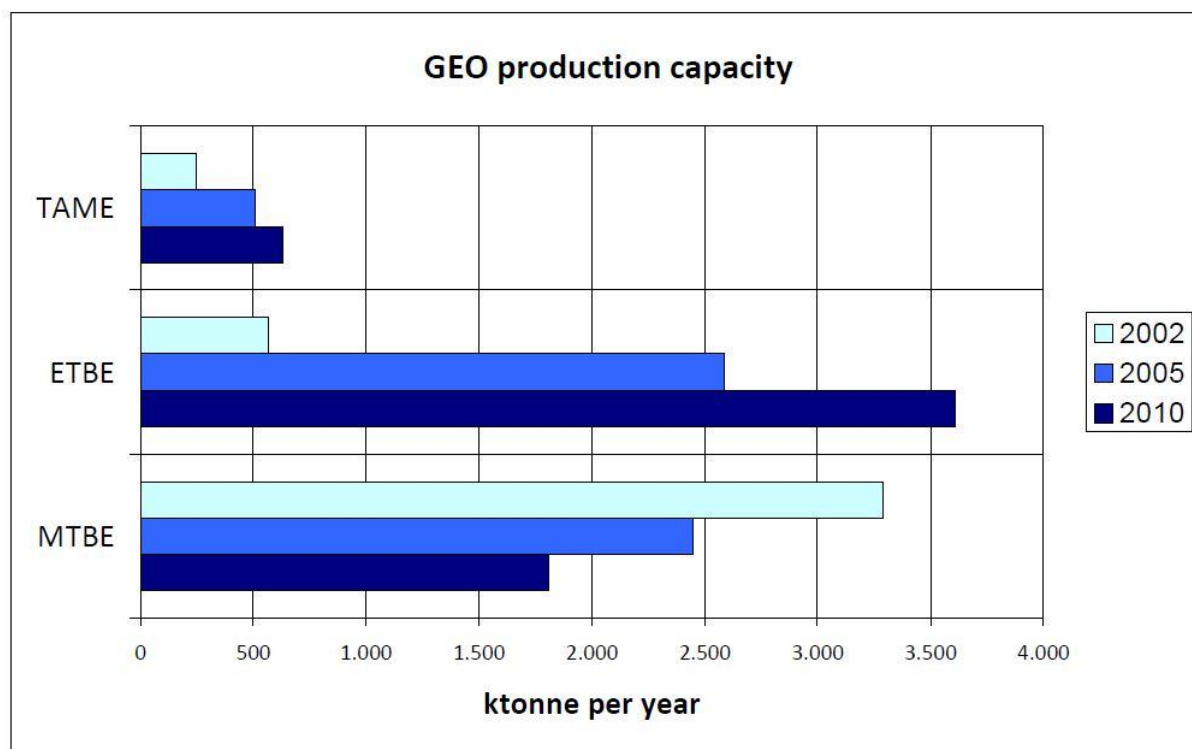


Figure 1 : Production européenne de MTBE, ETBE, et TAME en 2002, 2005 et 2010 (CONCAWE, 2012)

La Figure 1 ci-dessus illustre la diminution continue de la production européenne de MTBE en 2002, 2005 et 2010 et l'augmentation continue de la production d'ETBE. Ces données de production ne peuvent être assimilées directement à des données d'utilisation à travers l'Europe puisque les exportations/importations sont inconnues (hormis pour les Etats-Unis) mais donnent une idée globale de la tendance.

D'une manière générale, les additifs oxygénés les plus souvent rencontrés sont entre 2004 et 2009 le MTBE et l'ETBE, loin devant le tert amyl methyl ether (TAME), le diisopropyl ether (DIPE) et le tert butyl alcohol (TBA).

Entre 1999 et 2010, le MTBE est l'additif oxygéné le plus souvent rencontré dans l'essence, l'ETBE lui succède entre 2010 et 2015. La présence de TAME, DIPE et TBA reste faible et constante pour les périodes considérées.

Les dernières tendances indiquent (2010-2015), à la faveur d'une politique d'encouragement de l'utilisation de carburants d'origine renouvelable, une nette progression de l'utilisation de l'éthanol au dépend des additifs oxygénés à base d'éthers.

En Belgique

Les données pour la Belgique sont parcellaires et issues de 40 échantillons d'essence (20 échantillons d'essence 95 et 20 échantillons d'essence 98) entre 1999 et 2009 prélevés par l'organisation CONCAWE.

Entre l'été 2000 et l'hiver 2004, les données ne concernent que l'essence 98. Entre l'été 2005 et l'hiver 2009, les données ne concernent que l'essence 95.

Les figures 2 et 3 ci-dessous illustrent ces données :

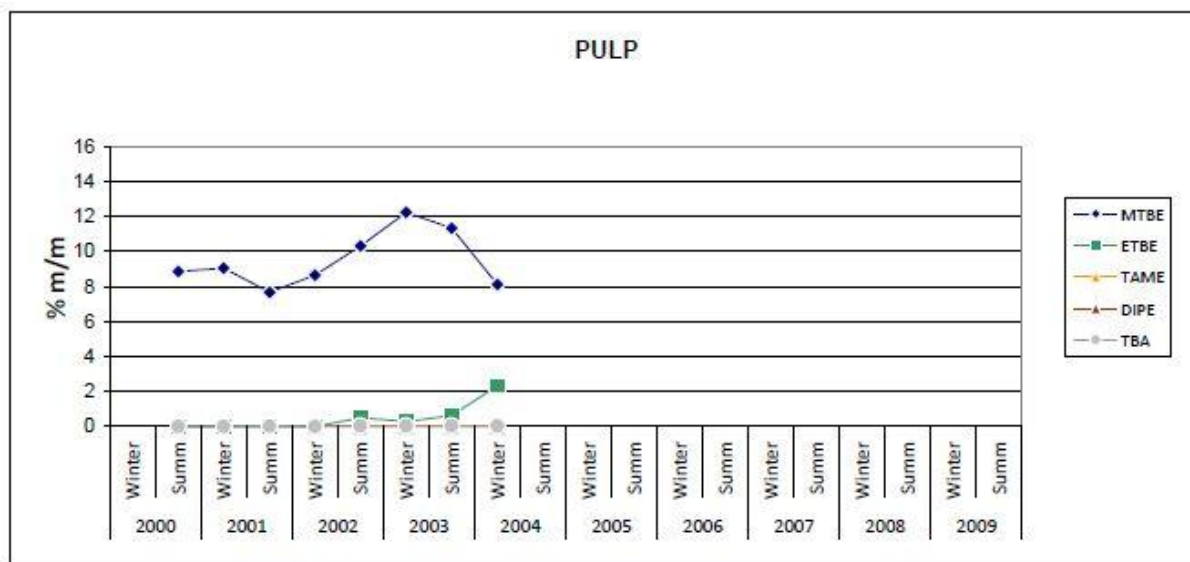


Figure 2 : teneur en pourcentage massique dans l'essence PULP (Super Premium Unleaded Gasoline = essence 98) d'additif oxygénés entre l'été 2000 et l'hiver 2004 (CONCAWE, 2012) [2]

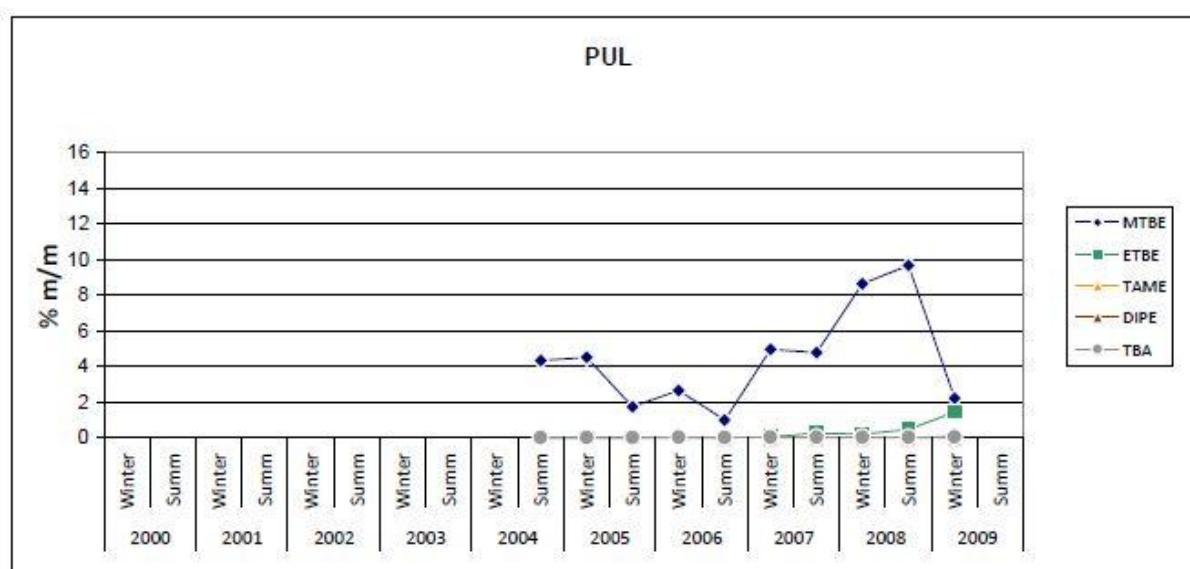


Figure 3 : teneur en pourcentage massique dans l'essence PUL (Premium Unleaded Gasoline = essence 95) d'additif oxygénés entre l'été 2004 et l'hiver 2009 (CONCAWE, 2012) [2].

Les données représentées aux figures 2 et 3 indiquent :

- Une très faible présence des additifs oxygénés TAME, DIPE, TBA ;
- L'utilisation de l'ETBE débute en 2007 pour l'essence 95 et 2002 pour l'essence 98 et croît les années suivantes ;
- L'utilisation du MTBE est variable d'une année à l'autre entre 2000 et 2009

Pour la Belgique, aucune autre donnée n'a pu être récoltée après 2009.

Il est probable que les tendances observées en Belgique après 2009 suivent globalement les tendances décrites ci-dessus après 2010 en Europe.

Ainsi, pour la Belgique, on peut conclure que les additifs oxygénés essentiellement utilisés sont, historiquement, le MTBE, qui a ensuite été remplacé jusqu'à nos jours par l'ETBE, qui est lui-même à l'heure actuelle remplacé par des alcools tels l'éthanol. Selon les données à disposition, les autres

additifs oxygénés de type éther et alcools repris au Tableau 1 et 2 ne seraient présents que de manière anecdotique dans les essences.

Priorisation des substances pertinentes à analyser

La priorisation des substances pertinentes à analyser dans le cas d'une pollution en carburants doit être réalisée en prenant en considération :

- Leur utilisation (voir point 4) ;
- Les propriétés physico-chimiques (modulant la distribution dans les matrices environnementales) ;
- La toxicité.

Les propriétés physico-chimiques des additifs oxygénés présentés au tableau 1 et 2 du point 3 ont été analysées dans l'étude du BRGM, 2013 [1].

D'une manière générale, ils présentent des propriétés physico-chimiques similaires. Ils sont tous solubles à très solubles, hydrophiles, volatils en phase pure et volatil à faiblement volatils (pour les alcools) en phase dissoute. La biodégradation des additifs oxygénés de type éther est faible au contraire des additifs de type alcool qui est forte.

Les additifs oxygénés sont donc des polluants mobiles dans l'air et les eaux souterraines et ne restent pas fixés aux particules de sol.

Pour les additifs oxygénés de type alcools, l'étude du BRGM, 2013 [1] conclut : « L'ensemble des données précédentes mettent en évidence le caractère très soluble, hydrophile et volatil des alcools. Ils présentent donc une forte mobilité dans les eaux souterraines et l'air, mais leurs possibilités de transfert sont limitées par leur dégradation. Il est à noter que, à première vue, l'éthanol ne pose aucun problème environnemental car il se dégrade facilement en toute condition et aucun de ses produits intermédiaires n'est toxique. Cependant, sa présence peut avoir un impact sur la biodégradation des hydrocarbures. ».

Les additifs oxygénés de type éther sont peu dégradables et présentent une certaine toxicité.

Au vu de ce qui précède (présence, comportement dans l'environnement et toxicité des additifs) le MTBE et l'ETBE sont les substances prioritaires à analyser.

Les valeurs toxicologiques de références et les valeurs limites à considérer pour le MTBE et l'ETBE sont reprises dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : comparaison des VTR, valeur seuil pour la santé humaine (VS_H) du MTBE et des valeurs limites de l'ETBE :

Substances	VTRor à seuil (mg/kg.j)	VTRor ss seuil (mg/kg.j) ⁻¹	VTRin h à seuil (mg/m ³)	VTRin h ss seuil (mg/m ³) ⁻¹	VS _H et VLH I (mg/kg)	VS _H et VLH II (mg/kg)	VS _H et VLH III (mg/kg)	VS _H et VLH IV (mg/kg)	VS _H et VLH V (mg/kg)	VS et VLnapp e volatilisation (µg/l)	VS et VLnapp e volatilisation (µg/l)	VLN type V (mg/kg)
MTBE	0,01	-	3	2,60E-04	7378	1,51	2,24	43,48	43,48	300	5,75E+04	8,23
ETBE	1	-	40	8,00E-05	3,357+05	13,39	13,39	104,8	104,8	70	6,40E+04	0,90

Les valeurs seuils et valeurs limite calculées pour ces deux substances sont globalement dans le même ordre de grandeur.

Au-delà de leur toxicité, les propriétés organoleptiques de ces substances doivent attirer notre attention. En effet, elles possèdent des seuils de détection du goût et de l'odeur très bas.

Le Tableau 4 ci-dessous reprend les seuils de détection du goût et de l'odeur dans l'eau pour le MTBE et l'ETBE rapportés dans plusieurs études (tableau récapitulatif de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, AFSSA [4]).

Tableau 4 : seuils de détection du goût et de l'odeur pour le MTBE et l'ETBE dans l'eau (afssa, 2010) [4]

MTBE			ETBE		
Seuil de détection de goût (µg/L)	Seuil de détection d'odeur (µg/L)	Référence	Seuil de détection de goût (µg/L)	Seuil de détection d'odeur (µg/L)	Référence
15	7	Van Wesel <i>et al.</i> , 2009	2	1	Van Wesel <i>et al.</i> , 2009
48	34 (moyenne géométrique) 15 (borne inférieure)	Young <i>et al.</i> , 1996	50	50	Vetrano, 1993
24-37	43-71	Dale <i>et al.</i> , 1997	47	13	US EPA, 1999
15	15	Pirnie, 1998 ; Stocking <i>et al.</i> , 2001	-	5	Durand et Dietrich, 2007
7,3	7,4	Danish EPA, 2000			
-	180	Prah <i>et al.</i> , 1994			
-	18	Campden, 2003 in Suffet, 2007			
39	45	American Petroleum Inst., 1993			

Les seuils de détection organoleptiques du MTBE et de l'ETBE sont de l'ordre de 7 à 180 µg/l et de 1 à 50 µg/l, respectivement. Ces seuils de détection sont inférieurs aux VL_{nappe} recommandées.

Dès lors, bien que des effets sanitaires ne soit pas attendus en dessous des VL_{nappe} du MTBE et de l'ETBE reprises au Tableau 3, des impacts sur la qualité gustative de l'eau pourraient être rencontrés.

A ce titre, il est conseillé d'être particulièrement attentif au contexte dans lequel l'étude de sol est réalisée, une pollution en MTBE ou en ETBE située en zone de recharge d'un aquifère exploité pour la production d'eau potable pourrait avoir un impact sur la qualité gustative de cette dernière à des concentrations inférieures aux valeurs seuils ou valeurs limites préconisées dans l'eau.

Volet analytique

Les méthodes CWEA d'analyse E-III-1.2 (référant à l'ISO 20595 :2018) pour l'eau et S-III-1.2 (référant à l'ISO 22155) pour les sols peuvent être utilisées pour la détermination des éthers MTBE, ETBE, TAME. Ces méthodes sont basées sur le principe méthodologique de l'analyse de l'espace de tête de l'échantillon par une méthode chromatographique couplée à un détecteur FID ou GC/MS (plus spécifique).

Les limites de quantification pour l'eau et les sols sont respectivement de 0,1 µg/l et de 0,5 mg/kg environ.

La méthode d'analyse du MTBE et de l'ETBE est identique.

Ces composés sont également détectés dans la fraction C5-C8 des hydrocarbures pétroliers (Méthode CWEA S-III-4 par GC-MS qui permet de déterminer la nature du composé observé). Les autres additifs oxygénés de type éther présentés au tableau 1 peuvent également être détectés.

Il est recommandé aux experts, si la réponse de l'analyse en hydrocarbures C5-C8 est liée à la présence d'additifs oxygénés de type éther, de se référer aux valeurs limites spécifiques pour ces composés.

Par ailleurs, et au vu des seuils de perception organoleptiques du MTBE et de l'ETBE, il est important d'être attentif sur les contaminations en MTBE ou ETBE dans l'eau souterraine. Ainsi une pollution en MTBE ou ETBE localisée dans une zone de recharge d'un aquifère exploitable et/ou exploité pourra dégrader les qualités organoleptiques des masses d'eau souterraine sans que les VS ou VL ne soient dépassées.

Recommandations en Région wallonne

Cette analyse indique que l'investigation des additifs oxygénés MTBE et ETBE est pertinente de par leur présence dans les essences ainsi que leurs propriétés physico-chimiques, toxicologiques et organoleptiques.

L'intérêt de l'analyse du MTBE et/ou de l'ETBE est fonction de l'historicité des pollutions.

Pour une source de pollution antérieure aux années 90, l'investigation du MTBE est pertinente mais pas celle de l'ETBE. A partir des années 90 jusque nos jours, l'analyse de l'ETBE devient de plus en plus pertinente avec le caractère « récent » de la pollution, tandis que l'analyse du MTBE l'est de moins en moins.

Le MTBE et l'ETBE ainsi que les autres additifs oxygénés de type éther sont détectés dans la fraction C5-C8 des hydrocarbures pétroliers.

Il est recommandé aux experts, si la réponse de l'analyse en hydrocarbures C5-C8 est liée à la présence d'additifs oxygénés de type éther, de se référer aux valeurs seuils et valeurs limites spécifiques pour ces composés.

La composition des carburants étant en perpétuelle évolution et ceux-ci étant une source non négligeable de pollution du sol, des recherches plus approfondies, l'accès ou la récolte de données sur la composition des carburants ainsi qu'une veille sur les éléments à analyser dans le cadre de pollutions aux carburants est recommandée.

Références

- [1] Additifs oxygénés et composés NSO dans les carburants: quelle prise en compte dans la gestion des sites pollués – Rapport final – BRGM, 2013. <http://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-63966-FR.pdf>.
- [2] "Gasoline ether oxygenate occurrence in Europe, and a review of their fate and transport characteristics in the environment" (CONCAWE report 4/12), CONCAWE, 2012, https://www.concawe.eu/wp-content/uploads/2017/01/report-no-4_12.pdf
- [3] Addendum to "Gasoline ether oxygenate occurrence in Europe, and a review of their fate and transport characteristics in the environment" (Concawe Report 4/12); Addition of more recent datasets. CONCAWE, 2018 https://www.concawe.eu/wp-content/uploads/2018/02/Rpt_18-3.pdf
- [4] Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'éthyl-tert-butyl-éther (ETBE) dans les eaux destinées à la consommation humaine. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2009sa0235.pdf>

Mise à jour – SPAQuE 2021

Dès les années 1940, il a été établi que la thiourée [62-56-6] (Figure 1 (a)) contrecarrait l'hyperthyroïdisme (p. ex. chez un patient souffrant de la maladie de Graves-Basedow). La thiourée induit clairement une hypothyroïdie. Les thiourées empêchent la formation des hormones thyroïdiennes (triiodothyronine (T3) et thyroxine ou tétraiodothyronine (T4)).

Le methimazole [60-56-0] (Figure 1 (b)) qui a été introduit en 1949 est moins toxique que la thiourée. Le methimazole (ou thiamazole, Strumazol® de Takeda®) et le propylthiouracil (Figure 1 (c)) (Propylthiouracile® de Takeda®) sont encore aujourd'hui les antithyroïdiens de référence utilisés pour le traitement de la maladie de Graves-Basedow. Le pharmacophore responsable de l'action de ces molécules est la fonction thiourée ($R_1/R_2-N-C(=S)-N-R_3/R_4$) ou peut-être simplement la fonction thioamide ($R_1/R_2-N-C(=S)-R_3$) (Farwell & Braverman, 2001 ; Burch & Cooper, 2018 ; CBIP, 2020).

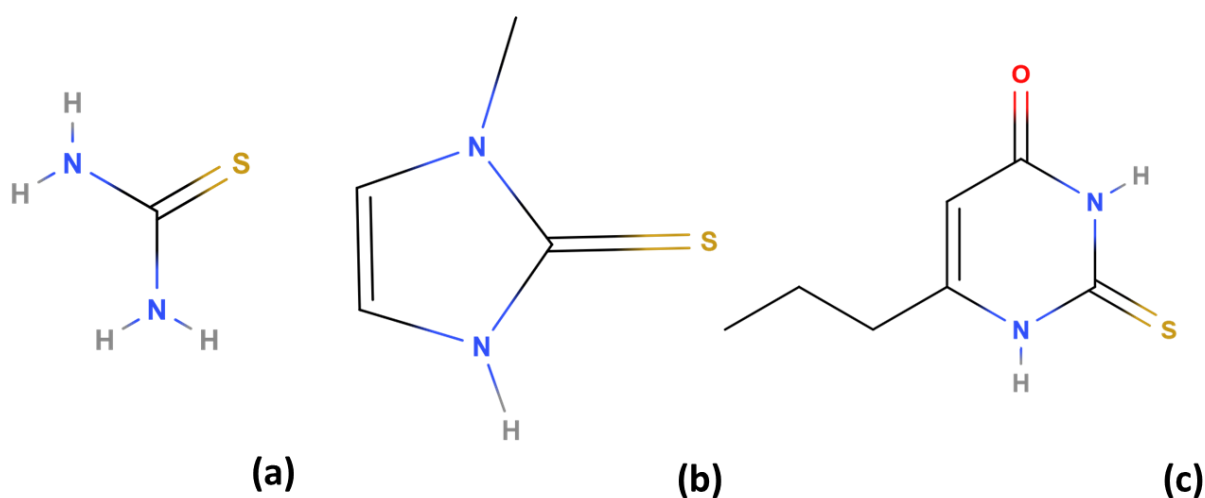


Figure 1. (a) thiourée [62-56-6], (b) methimazole [60-56-0] et propylthiouracil [51-52-5]

La posologie recommandée dans les années 40 pour la thiourée était une dose de 75 à 210 mg/jour pour les 4 à 8 premières semaines ; une dose de 15 à 75 mg/jour n'étant pas efficace pour initier le traitement. Une dose de 25 à 70 mg/jour est recommandée pour la poursuite du traitement. Une dose de 10 – 15 mg/jour ($0,13 \cdot 10^{-3}$ mol / $0,2$ mg/kg j) n'est pas suffisante pour supprimer l'activité thyroïdienne (DFG, 1990 citant notamment Winkler et al., 1947 ; WHO-CICAD, 2003).

Cancérogénicité / génotoxicité

La thiourée est classée comme cancérogène par l'OEHA (2020) [inscription à la Proposition 65 en 1988 sur base d'une évaluation par les SQE (State's Qualified Experts)], par l'ECHA (Carc. 2 / H351). Le NTP (2016) la considère comme *reasonably anticipated to be a human carcinogen* [première inscription dans le RoC 3rd en 1983] alors que l'IARC (2001) adopte la classification 3 (« inclassable »). Selon l'IARC (2001), la thiourée n'a jamais été analysée dans le cadre d'études adoptant les standards actuels en matière de design d'expérimentation animale. Il est probable que cette affirmation soit encore correcte en 2020. Les principales études considérées par les institutions s'étant prononcées sur la cancérogénicité de la thiourée sont reprises au tableau 1.

Tableau 1. Principales études expérimentales

Auteurs	Année	Animaux	véhicule d'exposition	Niveau d'exposition			Durée	Effets
Purves et Griesbach	1947	Rat (M+F)	eau de boisson	0,25%	350 p.c. j	mg/kg	24 mois	adénomes et carcinomes de la thyroïde
Rosin et Ungar	1957	Rat (M)	eau de boisson	0,20%	280 p.c. j	mg/kg	23 mois	carcinomes des cellules pavimenteuses de la glande de Zymbal et des glandes de Meibomius
Ungar et Rosin	1960		ou i.p. + eau de boisson					> 0,25 % - tous les animaux morts autres : adénomes hépatocellulaires
Fitzhugh et Nelson	1948	Rat	diète	1; 0,5; 0,25; 0,1; 0,05; 0,025 et 0,01%	5 mg/kg p.c. j *		24 mois	
Vazquez-Lopez	1949	Souris (F)	eau de boisson	0,1%-0,2%	140 - 280 mg/kg p.c. j		6 mois	tumeurs de la glande mammaire

* a priori équivalent la plus haute concentration (0,25 %) à laquelle les animaux ont survécu.

Le caractère cancérigène de la thiourée chez l'animal ne fait pas de doute. Seul l'OEHHA (1992) propose un OSF (et un IUR dérivé voie à voie) qui s'établit à $7,2 \cdot 10^{-2}$ (mg/kg.j)⁻¹. Selon la documentation (limitée à un paragraphe) de l'OEHHA (1992), l'institution californienne aurait dérivé son OSF de l'étude de Vazquez-Lopez (1949). Le document de l'OEHHA apparaît erroné, l'institution décrivant des études menées chez des rats et justifiant son choix par une publication chez la souris. Peut-être, les *State's Qualified Experts* de l'OEHHA ont-ils confondu la publication de Vazquez-Lopez (1949) avec celles de Rosin & Ungar (1957) et Ungar & Rosin (1960) ? A notre connaissance, les données chiffrées sont peu nombreuses, en particulier parce qu'il n'y a souvent qu'un ou deux niveaux d'exposition testés, à l'exception de Fitzhugh & Nelson (1948). Dès lors, toute extrapolation linéaire des données est impossible (1 niveau) ou hasardeuse (2 niveaux).

Pour l'IARC (2001), Il manque de preuves pour établir la cancérogenèse humaine. Le Tableau 2 (extrait de IARC, 2001) résume l'évaluation finale des agents « *thyrotropic* » (c'est-à-dire des composés exerçant ou caractérisés par une activité directe sur l'activité sécrétoire de la glande thyroïde). Il n'existe aucune preuve adéquate de cancérogenèse humaine pour aucun de ces agents. On notera la classification 2B du propylthiouracil et 3 du methimazole utilisés, encore aujourd'hui, en thérapeutique.

Tableau 2. Résumé de l'évaluation finale (IARC, 2001 ; p 727)

SUMMARY OF FINAL EVALUATIONS

Agent	Degree of evidence of carcinogenicity		Overall evaluation of carcinogenicity to humans
	Human	Animal	
Amitrole	I	S	3*
Chlordane/heptachlor	I	S	2B
2,4-Diaminoanisole	I	S	2B
<i>N,N</i> -Diethylthiourea	I (ND)	L	3
Doxylamine succinate	I	L	3
Ethylenethiourea	I	S	3*
Griseofulvin	I	S	2B
Hexachlorobenzene	I	S	2B
Kojic acid	I (ND)	L	3
Methimazole	I	L	3
Methylthiouracil	I	S	2B
Phenobarbital	I	S	2B
Propylthiouracil	I	S	2B
Spironolactone	I	L	3
Sulfamethazine	I (ND)	S	3*
Sulfamethoxazole	I	L	3
Thiouracil	I	S	2B
Thiourea	I (ND)	L	3
Toxaphene	I	S	2B

S, sufficient evidence of carcinogenicity; L, limited evidence of carcinogenicity; I, inadequate evidence of carcinogenicity; ND, no data; group 2B, possibly carcinogenic to humans; group 3, not classifiable as to its carcinogenicity to humans; for definitions of criteria for degrees of evidence and groups, see preamble, pp. 23–27.

* Overall evaluation downgraded on the basis of mechanistic data

Le mode d'action cancérigène n'est pas clairement établi. La thiourée inhibe une peroxydase thyroïdienne entraînant, d'une part, une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes et, d'autre part, une augmentation de la prolifération due à l'augmentation de la sécrétion de *thyroid-stimulating hormone* (TSH) qui peut mener à la formation de tumeurs. Ce mécanisme est bien connu pour les carcinogènes thyroïdiens non génotoxiques. Le WHO-CICAD (2003) établit que la thiourée n'est pas un cancérigène génotoxique.

Face à ces éléments, l'OSF de l'OEHA établi via un modèle sans seuil (donc pour un génotoxique direct) et sans justification approprié ne peut être retenu à ce stade.

Toxicité non cancérigène

L'effet critique non cancérigène est bien évidemment l'action sur la thyroïde (inhibition de la fonction et hyperplasie (non tumorale)).

Le WHO-CICAD (2003) rapporte les travaux de Talakin et al. (1985) (rédigés en russe et cités par une autre source). Talakin et al. ont observé, chez des travailleurs exposés dans une usine de production de thiourée, une réduction de T3 et T4 (concentrations sanguines probablement) et une hyperplasie thyroïdienne chez 17 des 45 travailleurs exposés à des niveaux entre 0,6 et 12 mg/m³.

Au niveau expérimental, les études de Hartzell (1942 et 1945, citées par Environnement Canada & Santé Canada, 2008 reprenant WHO-CICAD, 2003) renseignent un LOAEL observé pour une exposition chronique menant à une hypertrophie de la thyroïde et une réduction du gain pondéral (général) de 27,5 mg/kg.j chez des rats exposés par voie orale. Sur base de cette observation, une VTR orale s'établirait à $2 \cdot 10^{-2}$ mg/kg.j tenant compte d'une correction allométrique et des facteurs d'incertitude UFA (2,5), UFH (10) et UFL (10). Par dérivation voie à voie, cette VTR s'établirait à $7 \cdot 10^{-2}$ mg/m³. Nous estimons que ce couple de VTR ($2 \cdot 10^{-2}$ mg/kg.j ; $7 \cdot 10^{-2}$ mg/m³) n'est pas assez précautionneux au regard :

- des données humaines (Talakin et al., 1985) ;
- du facteur ~ 5 entre le LOAEL et la LD₅₀ orale chez le rat (125 mg/kg ; Lewis, 1992) ;
- du caractère cancérigène non génotoxique probable.

A notre connaissance, il n'existe pas d'approche mathématique validée pour établir une VTR à seuil pour une substance présentant des propriétés carcinogènes (indirectes) basée sur des effets non cancérigènes.

SPAQuE propose dès lors d'appliquer un facteur d'incertitude supplémentaire arbitraire de 50 posant les VTR à $4 \cdot 10^{-4}$ mg/kg.j et $1,4 \cdot 10^{-3}$ mg/m³.

Conclusions

VTR orale systémique : $4 \cdot 10^{-4}$ mg/kg.j (SPAQuE, 2020) ;

VTR respiratoire systémique : $1,4 \cdot 10^{-3}$ mg/m³ (SPAQuE, 2020).

Références

Burch HB & Cooper DS, 2018. Anniversary Review: Antithyroid drug therapy: 70 years later. Eur J Endocrinol. 179(5):R261-R274.

Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), 2020. Répertoire Commenté des Médicaments. Version on line accédé en septembre 2020.

DFG, 1990. Thiourea. In The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, Allemagne.

ECHA (European Chemical Agency). Base de données de l'inventaire *Classification & Labelling*. <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. accédé juin 2019.

Environnement Canada & Santé Canada, 2008. Évaluation préalable pour le Défi concernant la Thiourée. Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 62-56-6.

Farwell AP & Braverman LE, 2001. Thyroid and antithyroid drugs; in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition; Hardman JG, Limbird LE & Gilman AG Eds. McGraw-Hill Professional New-York.

Fitzhugh OG & Nelson AA. Liver Tumors in Rats Fed Thiourea or Thioacetamide. Science 108(2814):626-8.

Hartzell A, 1942. Adult life span animal feeding experiments with thiourea (thiocarbamide). Contributions from the Boyce Thompson Institute 12:471-480.

Hartzell A, 1945. Thiourea (thiocarbamide): adult life span animal feeding experiments with rats. Contributions from the Boyce Thompson Institute 13:501-513.

IARC, 2001. Some thyrotropic agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 79, Lyon France.

Lewis RJ., 1992. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 8th Ed. Van Nostrand Reinhold NY.

NTP (National Toxicology Program), 2016. Report on Carcinogens. 14th Ed. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14>.

OEHHA, 1992. Expedited Cancer Potency Values and Proposed Regulatory Levels for Certain Proposition 65 Carcinogens.

OEHHA, 2020. The Proposition 65 List. <https://oehha.ca.gov/proposition-65/proposition-65-list>. Accédé en 09/2020.

Purves HD & Griesbach WE. Studies on experimental goitre; thyroid tumours in rats treated with thiourea. Br J Exp Pathol. 28(1):46-53.

Rosin A & Ungar H, 1957. Malignant tumors in the eyelids and the auricular region of thiourea-treated rats. Cancer Res. 17(4):302-5.

Talakin YUN et al., 1985. Functional status of the thyroid gland of workers employed in thiourea manufacture. Gigiena Truda I Professional'nye Zabolevaniya 9:50–51.

Ungar H & Rosin A, 1960. The histogenesis of thiourea-induced carcinoma of the auditory duct sebaceous (Zymbal's) glands in rats. Arch De Vecchi Anat Patol. 31:419-30.

Vazquez-Lopez E, 1949. The effects of thiourea on the development of spontaneous tumours on mice. Br J Cancer. 3(3):401-14.

WHO-CICAD (Concise International Chemical Assessment Document), 2003. Thiourea. CICAD n°49. WHO, Genève Suisse.

Winkler AW et al., 1947. Minimum dosage of Thiourea, given together with iodine medication, necessary for the production and maintenance of a remission in hyperthyroidism. J Clin Invest. 126(3):446-52.

419 – Acrylic acid

Mise à jour – SPAQuE 2021

L'acide acrylique [79-10-7] est un acide carboxylique et un alcène vinylique (Figure 1 (A)). L'acide acrylique et les esters d'acrylates (p.ex. méthacrylates) peuvent polymériser sous la forme de polymères acrylates (Figure 1 (B)) utilisés notamment dans les peintures (Bentley, 1999).

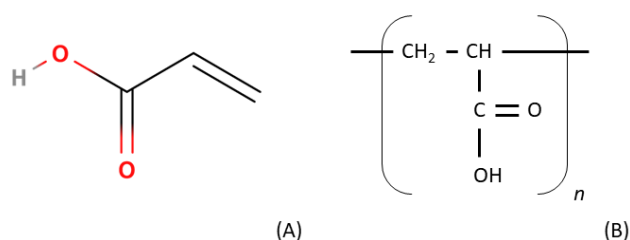


Figure 1. Acide acrylique (A) et polymère acrylate (B)

L'US-EPA (IRIS (1994) et PPRTV (2010)) proposent pour le premier des RfD et RfC (chroniques), et pour le second des p-RfD et p-RfC subchroniques.

Les VTR sont reprises au Tableau 1

Tableau 1. Valeurs toxicologiques de Référence de l'US-EPA

Valeurs toxicologique de Référence (VTR)			Références
Voie orale			
RfD (Xi)	0,5	mg/kg j	US-EPA/IRIS, 1994
p-RfD (sub-Xi)	0,2	mg/kg j	US-EPA/PPRTV, 2010
Voie respiratoire			
RfC (Xi)	0,001	mg/m ³	US-EPA/IRIS, 1994
p-RfC (sub-Xi)	0,0002	mg/m ³	US-EPA/PPRTV, 2010

Xi: chronique

Les VTR subchroniques de l'US-EPA (PPRTV, 2010) sont inférieures aux VTR chroniques de l'US-EPA (IRIS, 1994). Bien que cela témoigne d'une vision plus précautionneuse (normalement les VTR subchroniques sont ~ 10 fois plus élevées que les VTR chroniques), l'US-EPA (PPRTV, 2010) ne remet pas en cause les VTR de l'US-EPA (IRIS, 1994).

Toutefois, les VTR respiratoires présentées se rapportent à un effet local, en l'occurrence la dégénérescence de l'épithélium nasal.

SPAQuE n'estime néanmoins pas nécessaire d'établir une VTR systémique par voie respiratoire sur base de l'argumentation présentée par l'US-EPA (IRIS, 1994).

L'argumentation repose sur les éléments suivants :

- 1) Effet local (*portal-of-entry*) sans ambiguïté ;
- 2) Aucune indication d'effets systémiques ;
- 3) Les études mécanistiques et cinétiques montrent une réactivité limitée, une détoxification rapide et l'absence d'accumulation.

Ces observations suggèrent à l'US-EPA (1994) que l'effet local est un effet sentinelle apparaissant à des concentrations bien inférieures à celles où pourraient subvenir un éventuel effet systémique.

Conclusions et implications pour le calcul des VLH

Pour le calcul des VLH SPAQuE suggère d'utiliser les VTR suivantes :

VTR orale systémique : 0,5 mg/kg j (US-EPA/IRIS, 1994)

VTR respiratoire systémique : 0,001 mg/m³ (US-EPA/IRIS, 1994)

VTR respiratoire locale : 0,001 mg/m³ (US-EPA/IRIS, 1994)

Références

Bentley J, 1999. Organic film formers. In Paint and Surface Coatings - Theory and Practice. Lambourne R & Strivens TA, Eds. Woodhead Publishing Ltd, England.

US-EPA (IRIS), 1994. Chemical Assessment Summary: Acrylic acid (CASRN 79-10-7).

US-EPA (PPRTV), 2010. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Acrylic Acid (CASRN 79-10-7).

420 Dimethyl succinate

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le Dimethylsuccinate [106-65-0] est un diméthyl ester de l'acide succinique [110-15-6] (Figure 1.)

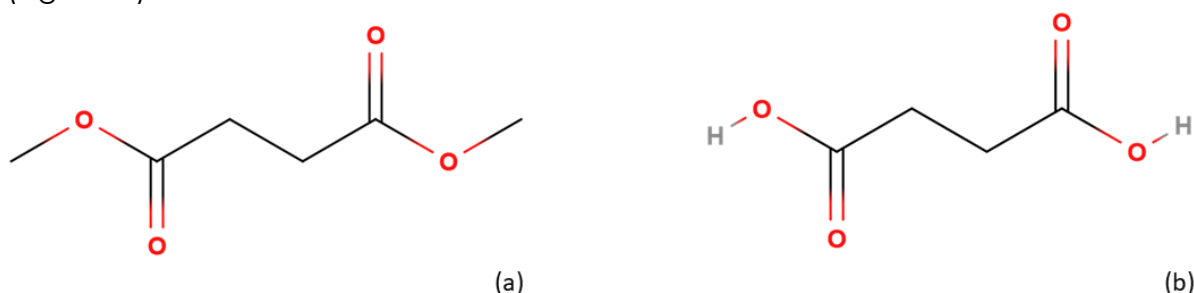


Figure 1. Dimethylsuccinate (a) et acide succinique (b)

Il n'existe pas de données toxicologiques spécifiques de ce composé.

De prime abord, on peut supposer que le diméthyl succinate peut s'hydrolyser et rendre l'acide succinique et le méthanol. L'équation d'hydrolyse (Equation 1.) montre que par mole de diméthylsuccinate, deux moles de méthanol et une mole d'acide succinique sont générées.

Equation 1. Hydrolyse du diméthylsuccinate



L'acide succinique n'est pas objet d'inquiétude puisqu'il est naturellement présent chez l'homme. Pour rappel, l'acide succinique est un des intermédiaires du cycle de Krebs (Mayes, 2000).

Calcul de la VTR

SPAQuE propose d'établir les VTR du dimethylsuccinate sur base de celles du méthanol, corrigées pour le rapport de poids moléculaires et la stœchiométrie de la réaction d'hydrolyse (Equation 2). Cette approche qui palie le manque de données est plus pertinente pour la voie orale que pour la voie respiratoire en raison de la différence de volatilité des composés.

Les VTR systémiques à seuil du méthanol reprises à la BD PNN sont de 2 mg/kg j et de 4 mg/m³ respectivement pour les voies orale et respiratoire.

Equation 2. Equation de conversion des VTR

$$VTR_{\text{méthanol}} \times \frac{146,14 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{32,04 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times \frac{1}{2} = VTR_{\text{dimethylsuccinate}}$$

En application de l'équation 2, les VTR s'établissent à :

VTR orale systémique à seuil : 4,6 mg/kg j

VTR respiratoire : 9,1 mg/m³

Références

Mayes PA., 2000. The citric acid cycle : the catabolism of acetyl-CoA. In Harper's Biochemistry 25th Ed. Murray RK, Granner DK, Mayes PA & Rodwell VW Eds. McGraw-Hill / Appelton & Lange. New York.

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le triethylester d'acide phosphorique est le produit de la condensation d'une molécule d'acide phosphorique [7664-38-2] avec 3 molécules d'éthanol [64-17-5]. Parmi les institutions référencées dans l'approche par défaut, SPAQuE n'a identifié aucune source d'information. La seule source identifiée par ailleurs est un Screening Information Dataset (SIDS) de l'OECD (1998).

Structuellement, la molécule peut être classée comme un organophosphoré (Figure 1.)

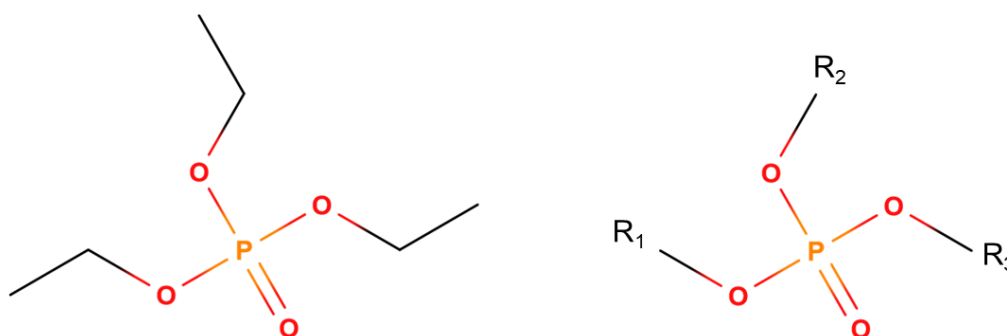


Figure 1. Triethylester d'acide phosphorique et structure de base d'un organophosphoré.

Les organophosphorés (famille à laquelle appartiennent de nombreux pesticides) agissent notamment par inhibition de l'action des cholinestérases. L'OECD (1998) rapporte que cet effet d'inhibition n'apparaît qu'à hautes concentrations.

Bien qu'aucune VTR n'ait été développée, sur base de l'analyse de la littérature effectuée par l'OECD, il est possible d'extrapoler des VTR orale et respiratoire à seuil. Toutefois ces VTR sont hautement spéculatives.

Sur base d'un NOEL expérimental estimé de 670 mg/kg observé chez le rat dans une étude subchronique où les effets critiques sont des modifications du poids des organes (Gumbmann, 1968, non référencée dans le document disponible sur internet), SPAQuE peut établir une VTR orale à seuil tenant compte d'une correction allométrique et des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5) ; UFH (10) ; UFS (10) et UFD (10). La VTR s'établit à $\sim 5 \cdot 10^{-2}$ mg/kg j.

Sur base d'un NOEC expérimental de 366 mg/m³ observé chez la souris dans une étude subaiguë où les effets critiques ne sont pas décrits (Eastman Kodak, 1984, non référencée dans le document disponible sur internet), SPAQuE peut établir une VTR respiratoire à seuil tenant compte d'une correction temporelle limitée à la journée (5/24) et des facteurs d'incertitude UFA , UFH , UFD et UFS (10⁴). La VTR s'établit à 10⁻² mg/m³.

Conclusions

VTR orale systémique avec seuil : $5 \cdot 10^{-2}$ mg/kg j.

VTR respiratoire systémique avec seuil : 10⁻² mg/m³

SPAQuE a une confiance extrêmement limitée dans ces valeurs.

Références

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) - Screening Information Dataset (SIDS), 1998. Triethyl phosphate

Mise à jour – SPAQuE 2021

Les isothiocyanates sont des molécules de structure $R-N=C=S$ telles que le méthyl isothiocyanate [556-61-6] avec $R=CH_3-$, l'éthyl isothiocyanate [542-85-8] avec $R=CH_3-CH_2-$ et l'allyl isothiocyanate [57-06-7] avec $R=CH_2=CH-CH_2-$.

L'éthyl isothiocyanate n'est pas réputé cancérigène.

Parmi les bases de données consultées, aucune ne présente de VTR relative à l'éthyl isothiocyanate.

Le JECFA (WHO, 2009) conclut pour l'usage de l'éthyl isothiocyanate comme additif alimentaire à l'absence de préoccupation en termes de sécurité au vu des niveaux actuels d'exposition. Le JECFA (WHO, 2009) tire ses conclusions principalement d'une part des travaux du NTP (1982) restreints au seul allyl isothiocyanate [57-06-7] et d'autre part des travaux d'Akagi et al. (2003) qui ont comparé plus d'une dizaine d'alkyl/aryl isothiocyanates. Akagi a constaté dans le décours d'exposition orale subaiguë (14 jours) que certaines substances provoquaient des lésions hyperplasiques de la vessie chez le rat mâle (incorporation de BrdU et immunohistochimie avec anticorps anti-BrdU). A la dose journalière d'exposition de 80 mg/kg (voie orale, substances incorporées dans l'alimentation après dissolution dans l'huile de maïs), l'éthyl isothiocyanate ne produit pas d'effet.

Sur base d'un NOAEL de 80 mg/kg j, d'une conversion allométrique à partir du rat pour la composante toxicocinétique, des facteurs d'incertitude UFA (2,5), UFH (10), UFS (10) et d'un facteur d'incertitude de 5 appliqué de manière arbitraire pour une étude subaiguë, la VTR orale systémique (chronique) s'établit à $1,1 \cdot 10^{-2}$ mg/kg j arrondi à 0,01 mg/kg j (Nair & Jacob, 2016 Dourson & Stara, 1983 Renwick, 1993).

L'éthyl isothiocyanate est volatil ($P_{vap} > 1500$ Pa). Aucune étude n'a pu être identifiée mettant en œuvre ce composé. Par défaut, SPAQuE préfère se référer aux données disponibles pour le méthyl isothiocyanate [556-61-6]. L'ECHA (2020) a collationné plusieurs études sur le méthyl isothiocyanate dont les références ne sont pas accessibles. L'ECHA (2020) a notamment basé le calcul de sa DNEL workers sur l'observation d'un NOAEC de 19,9 mg/m³ chez le rat dans le cadre d'une étude d'exposition subaiguë (28 jours). Sur base de ce NOAEC, d'une correction temporelle appropriée, des facteurs d'incertitude UFA (2,5), UFH (10), UFS (10) et d'un facteur d'incertitude de 5 appliqué de manière arbitraire pour une étude subaiguë, la VTR par voie respiratoire s'établit à $7,1 \cdot 10^{-4}$ mg/m³ arrondi à $1 \cdot 10^{-3}$ mg/m³ en raison de la probable plus grande toxicité du méthyl par rapport à l'éthyl.

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : 0,01 mg/kg j (SPAQuE 2020 sur base de Akagi, 2003 cité par JECFA 2009)

VTR respiratoire systémique à seuil : $1 \cdot 10^{-3}$ mg/m³ (SPAQuE 2020 sur base de ECHA)

Références

Akagi K et al., 2003. Involvement of toxicity as an early event in urinary bladder carcinogenesis induced by phenethyl isothiocyanate, benzyl isothiocyanate, and analogues in F344 rats. Toxicol Pathol. 31 (4):388-96.

Dourson & Stara, 1983. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. Regul Toxicol Pharmacol. 3:224-228.

ECHA, 2020. REACH registered substance factsheets: Methyl isothiocyanate. <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/11490/1>. Accédé en août 2020.

Nair & Jacob, 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma. 7:27-31.

NTP, 1982. Carcinogenesis bioassay of allyl isothiocyanate (CAS no. 57-06-7) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage study). National Toxicology Program Technical Report Series No. 234.

Renwick, 1993. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. Food Addit Contam. 10(3):275-305.

WHO, 2009. Safety evaluation of certain food additives Prepared by the Sixty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 60. World Health Organization, Geneva.

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le 3-methylpentane est un hydrocarbure aliphatique ramifié en C6. Le 3-methylpentane (C₆H₁₄) est un isomère du *n*-hexane [110-54-3].

L'INRS (2019), rappelle que le terme « hexane » (pas *n*-hexane !) se rapporte à des mélanges industriels dont le principal constituant est le *n*-hexane. Les autres constituants sont des isomères ramifiés (2-méthylpentane [107-83-5], 3-méthylpentane [96-14-0], 2,2-diméthylbutane [75-83-2] et 2,3-diméthylbutane [79-29-8]) ou cycliques (cyclohexane [110-82-7] et le méthylcyclopentane [96-37-7]). Ces deux derniers composés n'étant pas des isomères isobariques, juste des composés aliphatiques (en l'occurrence alicyclique) en C6.

Selon l'INRS, la dénomination isohexane se rapporte soit au 2-methylpentane spécifiquement soit à des mélanges d'isomères contenant moins de 5 % en poids de *n*-hexane. La dénomination isohexane est associée au CASRN 73513-42-5.

En termes de toxicité, Galvin & Bond (1999) citant entre autres les études de Frontali (1981) et Ono (1981) considèrent que le 3-methylpentane partage les propriétés physicochimiques des hydrocarbures aliphatiques légers. A la différence du *n*-hexane qui exerce son activité neurotoxique via son métabolite 2,5-hexanedione [110-13-4], les composés aliphatiques cités plus haut ne sont pas métabolisés par cette voie et ne présentent donc pas de neurotoxicité. Les NOAELs observés correspondant manifestement aux doses maximales testées, il serait inopportun d'en déduire une VTR. SPAQuE préfère, pour l'exposition par voie orale, se rapporter à la fraction aliphatique EC 5-6 dont les VTR sont reprises en annexe B2 du GRER (SPW-ARNE, 2019). En effet sur base de la Figure 2 du volume III des travaux du TPHCWG (Gustafson et al., 1997) ainsi que des données physicochimiques (température d'ébullition) collationnées au Tableau 1 sur base des données de PubChem (2020), il apparaît que la fraction précitée doit contenir le composé d'intérêt.

Tableau 1. Température d'ébullition de quelques composés aliphatiques en C5 à C7

Substance	Température d'ébullition (°C)
n-pentane [109-66-0] C5	36,0
2-methylpentane [107-83-5] C6	60,2
3-methylpentane [96-14-0] C6	63,2
n-hexane [110-54-3] C6	68,7
n-heptane [142-82-5] C7	98,5

La VTR orale (chronique, systémique) s'établit donc à 5 mg/kg j (SPW-ARNE, 2019).

Pour les raisons exposées plus haut, les travaux de Galvin & Bond (1999) ne sont pas utilisables en vue de déterminer une VTR respiratoire. S'agissant de réglementation et/ou de recommandations en milieu professionnel (ici par voie respiratoire), les avis des institutions proposant des VLEP (p.ex. en Belgique (Arrêté Royal, 2012), en Allemagne (DFG, 2018) ou aux Etats-Unis (CDC, 2020)) divergent fortement à la seule exception qu'ils excluent tous du mélange « isohexane » la présence de *n*-hexane. La

DFG (2018) ne se limite pas à des composés isobariques alors que le CDC (2020) semble le faire. Seule la Belgique exprime ses VLEP en regard du CASRN 73513-42-5 précité. Quelques VLEP sont reprises au tableau 2.

Tableau 2. Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

	8 h (mg/m ³)	TWA 15 minutes (mg/m ³)
Belgique	1786	
Allemagne	1800	3551
États-Unis	350	1800

En considérant la VLEP 8h-TWA (NIOSH REL) du CDC (2020), il revient que la VTR par voie respiratoire s'établit après correction temporelle et application d'un facteur 10 (US-NY State-DEC, 2001) à 8 mg/m³ ce qui est de l'ordre de grandeur des VTR pour les fraction EC 5-6 aliphatiques présentées dans l'annexe B2 du GRER (SPW-ARNE, 2019).

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : 5 mg/kg j (SPW-ARNE (DAS & DPS), 2019)

VTR respiratoire systémique à seuil : 8 mg/m³ (SPAQuE dérivation VLEP)

Références

Arrêté royal du 11 mars 2002 relatif à la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (MB 14.3.2002, Ed. 2; erratum M.B. 26.6.2002, Ed. 2)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), 2018. List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 54. Wiley-VCH / DFG. Bonn Allemagne.

Frontali N et al., 1981. Experimental neurotoxicity and urinary metabolites of the C5–C7 aliphatic hydrocarbons used as glue solvents in shoe manufacture. Clin. Toxicol. 18:1357–1367.

Galvin JB & Bond G, 1999. 3-Methylpentane. CAS# 96-14-0. J Toxicol Environ Health A. 58(1-2):93-102.

Gustafson JB, Tell JG & Orem D, 1997. Selection of Representative TPH Fractions Based on Fate and Transport Considerations. Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group Series - Volume 3. Amherst Scientific Publishers, Massachusetts USA.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles), 2019. Fiches toxicologiques : Hexane.

Ono Y et al., 1981. A comparative study on the toxicity of n-hexane and its isomers on the peripheral nerve. Int. Arch. Occup. Environ. Health 48:289–294.

PubChem (2020). National Institutes of Health - National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. accédé en août 2020.

SPW-ARNE (DAS & DPS), 2019. Décret du 1er mars 2018 relatif à la gestion et à l'assainissement des sols - Code Wallon de Bonnes Pratiques - Guide de Référence pour l'Étude de Risques - Annexe B-2 Actualisation des valeurs toxicologiques de référence (VTR) à utiliser en Wallonie pour les polluants normés.

US-CDC-NIOSH (National Institute for Occupational and Safety Health), 2020 . REL (Recommended exposure limits) <https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>. Accédé en août 2020.

US-NY State-DEC (New York State Department of Environmental Conservation), 2001. DAR-1 Guidelines for the Evaluation and Control of Ambient Air Contaminants Under Part 212.

406 - di- "isodecyl" phthalate

Mise à jour – SPAQuE 2021

Note liminaire : S'agissant d'un composé appartenant à une famille dont les membres sont notoirement toxiques, il est important de souligner que cette analyse toxicologique ne prend pas en compte les interactions ou les effets cumulatifs entre phtalates.

Le phtalate de diisodecyle (DIDP) est un mélange complexe de phtalates de dialkyles majoritairement des alkyles en C10 ramifiés (INRS, 2017 citant EC-JRC 2003).

Les CARSN [26761-40-0 ; 68515-49-1] correspondent à deux substances (Figure 1) synthétisées par des méthodes différentes (INRS, 2017). La terminologie anglaise utilisé pour l'évaluation des risques par l'EC-JRC (2003) est significativement plus large : *1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-"isodecyl" phthalate (DIDP)*. Les analyses toxicologiques portent sur l'ensemble des isomères de manière indistincte.

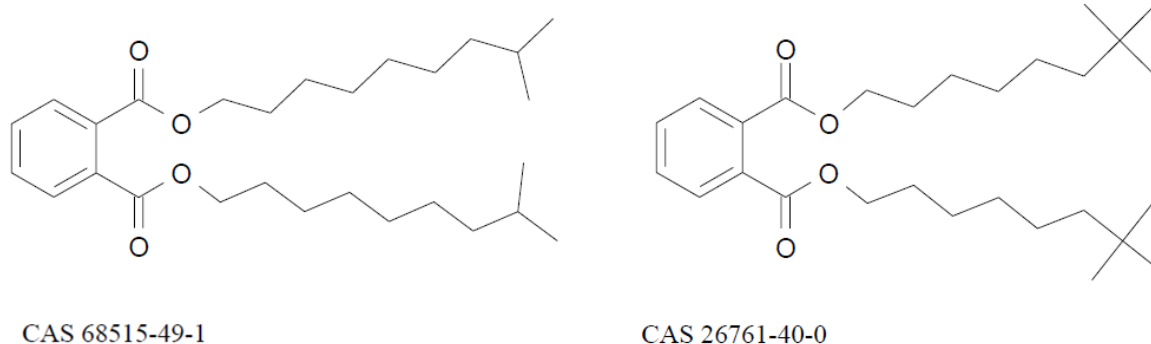


Figure 1. Structure des isomères C10 du phtalate de diisodecyle (EC-JRC, 2003).

Le DIDP n'est pas considéré comme cancérigène. Il est toutefois repris à la « proposition 65 » de l'OEHA depuis 2007 pour ses propriétés reprotoxiques. Il convient également de noter que le diisononylphthalate [28553-12-0] est classé cancérigène par le seul OEHA.

Les phtalates étant potentiellement présents dans des matériaux en contact avec les aliments, les analyses de risque les plus récentes (Health Canada - Environment Canada, 2015 ; Australian Government - Department of Health, 2015) reposent sur une estimation de l'exposition et l'usage d'une *Margin of Exposure*.

Seule l'EFSA (2005) propose une TDI de 0,15 mg/kg j basée sur les études d'Hazeltan laboratories (1968) réalisées sur des chiens (étude subchronique de 13 semaines permettant d'identifier une NOAEL de 15 mg/kg j). L'EFSA écarte les études les plus récentes réalisées sur des rongeurs et utilisant comme effet critique la prolifération peroxisomique au niveau hépatique. L'EFSA estime en effet qu'il existe un doute sur le caractère transposable de ces observations chez l'homme.

L'OEHA (2010) propose une MADL (*maximum allowable dose level*) pour un effet reprotoxique de 2200 µg/j pour une femme enceinte de 58 kg (convention OEHA)

ce qui équivaut à une VTR orale de 38 µg/kg j. Cette VTR est établie sur base d'un NOAEL de 38 mg/kg j.

La conversion par l'EFSA d'un NOAEL issu d'une étude subchronique chez le chien avec un facteur d'incertitude total de 100, nous apparaît peu précautionneuse au regard de l'approche de l'OEHHA. Pour ces raisons, nous sélectionnons la VTR de l'OEHHA.

Aucune VTR n'a été identifiée par voie respiratoire.

Les rares données de VLEP posent la VLEP TWA 8h entre 3 et 5 mg/m³. A titre d'exemple, la Suède recommande une VLEP à 3 mg/m³ (Arbetsmiljöverket, 2018).

La dérivation voie à voie de la VTR orale établirait une VTR respiratoire à 0,133 mg/m³ tandis que la dérivation à partir de la VLEP (méthodologie du US-NY State-DEC, 2001) conduit à une VTR respiratoire de l'ordre de $7 \cdot 10^{-3}$ mg/m³. SPAQuE sélectionne cette dernière qui semble plus compatible avec les valeurs précédemment sélectionnées pour des esters de l'acide phtalique substitués par des longues chaînes hydrocarbonées. Cette valeur est supposée être associée à un effet systémique. Cette valeur est en outre compatible avec le *long-term* ESL Texan de 5 µg/m³ (TCEQ, 2012).

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : $38 \cdot 10^{-3}$ mg/kg j (OEHHA, 2010)

VTR respiratoire systémique : $7 \cdot 10^{-3}$ mg/m³ (SPAQuE dérivation à partir d'une VLEP).

Références

Arbetsmiljöverket (Autorité Suédoise en charge de l'environnement de travail) (föreskrifter och allmänna råd om hygieniska gränsvärden - réglementations et conseils généraux sur les valeurs limites d'hygiène), 2018. Hygieniska gränsvärden. Stockholm.

Australian Government - Department of Health, 2015. National Industrial Chemicals - Notification and Assessment Scheme. Diisodecyl phthalate, Di-n-octyl phthalate. Priority Existing Chemical Assessment Report 39. Sydney.

EC-JRC (Joint Research Centre), 2003. 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and Diisodecyl phthalate Cas N° 68515-49-1 and 26761-40-0. Report No 36. European Union Risk Assessment Report on Existing Substances.

EFSA (Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC)), 2005. Opinion on Diisodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. EFSA Journal 245: 1-14

Hazleton Laboratories, 1968. 13-week dietary administration - dogs plasticiser (DIDP).

Health Canada - Environment Canada, 2015. State of the Science Report. Phthalates Substance Grouping Long-chain Phthalate Esters: 1,2-Benzenedicarboxylic acid, diisodecyl ester (diisodecyl phthalate; DIDP) and 1,2-Benzenedicarboxylic acid, diundecyl ester (diundecyl phthalate; DUP). Chemical Abstracts Service Registry Numbers 26761-40-0, 68515-49-1; 3648-20-2.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles), 2017. Fiches toxicologiques n°246 : Phtalate de diisodécyle.

OEHHA, 2010. Proposition 65 Maximum Allowable Dose Level (MADL) for Reproductive Toxicity for Diisodecyl Phthalate (DIDP).

OEHHA. The Proposition 65 List. <https://oehha.ca.gov/proposition-65/proposition-65-list>.
Accédé en 08/2020.

TCEQ, 2012. Texas Air Monitoring Information System (TAMIS) Web Interface. Recherche du 31 août 2020, données du 23 octobre 2012.

US-NY State-DEC (New York State Department of Environmental Conservation), 2001. DAR-1 Guidelines for the Evaluation and Control of Ambient Air Contaminants Under Part 212.

407 – dimethylnaphthalene
408 – 1,3-dimethylnaphthalene
409 – 1,4-dimethylnaphthalene
410 – 1,5-dimethylnaphthalene
411 – 2,3-dimethylnaphthalene
412 – 2,6-dimethylnaphthalene

Mise à jour – SPAQuE 2021

Note liminaire : cette analyse s'est limitée à la recherche d'informations spécifiques relatives aux isomères du diméthyl-naphtalène. Une analyse comparative plus large du naphtalène et des alkyls naphtalène (notamment les 1-méthyl- et 2-méthyl-naphtalène) devrait être menée afin de synthétiser l'ensemble des informations. Les diméthyl-naphtalènes appartiennent à la famille des naphtalènes alkylés. Il existe dix isomères différents de cette molécule. La Figure 1 reprend les CASRN des différents isomères.

Isomères	CASRN
1,2-dimethylnaphtalène	573-98-8
1,3-dimethylnaphtalène	575-41-7
1,4-dimethylnaphtalène	571-58-4
1,5-dimethylnaphtalène	571-61-9
1,6-dimethylnaphtalène	575-43-9
1,7-dimethylnaphtalène	575-37-1
1,8-dimethylnaphtalène	569-41-5
2,3-dimethylnaphtalène	581-40-8
2,6-dimethylnaphtalène	581-42-0
2,7-dimethylnaphtalène	582-16-1

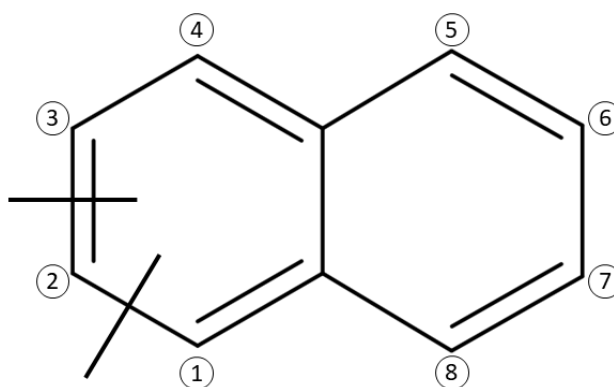


Figure 1. Isomères du diméthyl-naphtalène

Le CASRN [1335-93-9] est obsolète et ne devrait plus être utilisé ; Pour signifier l'ensemble des isomères, il y a lieu d'utiliser le CASRN 28804-88-8.

Deux usages particuliers sont connus pour les diméthyl-naphtalènes : d'une part, l'isomère 1,4- est une substance active phytopharmaceutique autorisée en Europe depuis 2014 (European Commission, 2020), d'autre part, plusieurs isomères (si pas tous) sont présents dans l'encre Offset (NTP, 1992).

Les diméthyl-naphtalènes ne sont pas réputés cancérigènes. En termes de toxicité, WHO (2017) souligne que les naphtalènes alkylés présentent des seuils de goût et d'odeur de quelques microgrammes par litre dans l'eau. Pour cette raison, WHO (2017) n'établit pas de valeur guide dans l'eau basée sur la santé pour ces composés. L'isomère 1,4-diméthyl-naphtalène est une substance active autorisée comme anti-germinateur de pommes de terre (EFSA, 2013 ; EC-SANCO, 2013). Un ADI de 0,1 mg/kg.j a été établi sur base d'une étude de 2 ans d'exposition par voie orale chez

le rat. Des modifications histo-pathologiques ont été observées au niveau du rein. Pour cet effet critique, un NOAEL de 10 mg/kg j a été identifié.

Selon la documentation de l'EFSA (2017), la biotransformation (*a priori* environnementale et chez les rongeurs) du 1,4-diméthylnaphtalène conduit à des métabolites oxydés sur la fonction méthyle principalement les (4-méthyl-1-naphthyl)methanol [57322-44-8] et 4-méthyl-1-naphthoic acid [4488-40-8]. Notons qu'à l'heure de rédiger cette analyse le 1,4-diméthylnaphtalène n'était pas répertorié dans la base de données FOODTOX de l'EFSA (2020) et que la base de données du JMPR n'était pas accessible.

A ce stade, il n'est pas possible d'obtenir d'informations sur la majorité des composés. SPAQuE propose de considérer l'ADI spécifique du 1,4-diméthylnaphtalène (0,1 mg/kg j) pour l'ensemble des isomères.

A notre connaissance, Il n'existe pas de VTR respiratoire spécifique d'un isomère du diméthylnaphtalène. TCEQ (2020 ; date d'évaluation) adopte une *ESL long term* (normalement interprétable comme une VTR) pour le mélange des isomères qui s'établit à 20 µg/m³. TCEQ (2002 ; date d'évaluation) indique qu'il utilise comme substitut le 1-méthylnaphtalène (sur base de données russes que nous n'avons pu identifier). Faute de plus amples informations, SPAQuE adopte la valeur du TCEQ qui est plus conservatrice qu'une transformation voie à voie.

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : 0,1 mg/kg j (EFSA, 2013 ; EC-SANCO, 2013)

VTR respiratoire systémique à seuil : $2 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ (TCEQ, 2002)

Implication pour l'interprétation de la VLH

Les VLH (différents usages) seront calculés pour chaque isomère sur base des caractéristiques physico-chimiques spécifiques à chaque isomère et sur base des mêmes VTR (établies pour le 1,4-diméthylnaphtalène). Un jeu de VLH composite correspondant au minimum par usage de l'ensemble des isomères sera constitué. Les valeurs mesurées dans les sols (représentant la somme des isomères voire la somme des isomères des diméthylnaphtalènes et éthylnaphtalènes s'ils ne peuvent être différenciés) seront comparées au jeu de VLH composite.

Références

EC-SANCO, 2013. Final Review report for the active substance 1,4-dimethylnaphthalene. SANCO/12596/2013 rev 2.

EFSA, 2013. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance 1,4-dimethylnaphthalene. EFSA Journal 11(10):3229.

EFSA, 2017. Technical report on the outcome of the consultation with Member States, the applicant and EFSA on the pesticide risk assessment for 1,4-dimethylnaphthalene in light of confirmatory data. EFSA supporting publication 2017:EN-1225.

EFSA, 2020. OpenFoodTox. <https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/openfoodtox>. accédé en août 2020.

European Commission, 2020. EU Pesticides database. <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>. Accédé en août 2020.

NTP (National Toxicology Program), 1992. NTP Technical report on Toxicity Studies of Black Newsprint Inks Administered Topically to F344/N Rats and C3H Mice. NTP TR series number 17.

TCEQ. Texas Air Monitoring Information System (TAMIS) Web Interface. Recherche du 1^{er} septembre 2020

WHO, 2017. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum. WHO Genève.

89 – butanone

413 – pentan-2-one

Mise à jour – SPAQuE 2021

La 2-pentanone ou méthyl propylcétone (MPK) [107-87-9] et la 2-butanone ou méthyl éthylcétone (MEK) [78-93-3] sont des cétones secondaires de composés aliphatiques acycliques saturés de formule $\text{CH}_3\text{-CO-R}$.

La 2-butanone est présente dans la BD PNN (v4.0). Elle a été évaluée avant 2017. Les VTR sélectionnées sont celles de l'US-EPA/IRIS (2003). Aucune valeur postérieure à 2017 n'a été identifiée.

Les VTR de la 2-butanone sont dérivées d'observations réalisées dans des études utilisant le 2-butanol [78-92-2], un précurseur métabolique de la 2-butanone. Les conclusions portent sur des effets critiques liés à la fonction reproductive.

2-Butanone et 2-pentanone sont examinées conjointement par WHO/JECFA (1999) et plus récemment par Health Canada (2019). La toxicité (effets critiques et niveaux des NOAEL/C) des deux composés apparaissent similaires dans des études *a priori* non publiées et dont seules les données résumées sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne des Produits Chimiques et sur le site de l'Agence américaine de l'environnement (US-EPA/HPVIS (High Production Volume Information System)). En pratique, nous n'avons eu accès à aucune de ces études, la dernière source de données n'étant pas publique.

Des VLEP (TWA 8-h) spécifiques de la 2-pentanone existent dans plusieurs pays (mais pas en Belgique). Elles sont très majoritairement de l'ordre de 700 mg/m^3 (IFA).

Sur base de ces éléments, il est raisonnable d'étendre les VTR choisies par l'US-EPA pour la 2-butanone à la 2-pentanone.

Conclusions

VTR orale systémique à seuil: $0,6 \text{ mg/kg j}$ (US-EPA, 2003 pour la 2-butanone)

VTR respiratoire systémique à seuil: 5 mg/m^3 (US-EPA, 2003 pour la 2-butanone)

Références

WHO/JECFA, 1999. Saturated aliphatic acyclic secondary alcohols, ketones, and related saturated and unsaturated esters. Safety evaluation of certain food additives, WHO Food Additives Series: 42. World Health Organization, Geneva.

US-EPA/IRIS, 2003. Chemical Assessment Summary; Methyl ethyl ketone (MEK) (CASRN 78-93-3).

Health Canada & Environment and Climate Change Canada, 2019. Draft Screening Assessment Ketones Group Chemical Abstracts Service Registry Numbers 78-93-3, 107-87-9, 108-10-1, 110-12-3, 123-42-2, 513-86-0, 123-54-6, 431-03-8, 600-14-6, 141-79-7.

IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung). GESTIS. limitvalue.ifa.dguv.de/. accédé en septembre 2020.

414 dibenzothiophene

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le dibenzothiophène est un hydrocarbure aromatique polycyclique (HAP) hétérocyclique appartenant plus particulièrement à la famille des PASH (*polycyclic aromatic sulfur heterocycles*). Le dibenzothiophène est un homologue hétérocyclique de l'anthracène [120-12-7] (Figure 1).

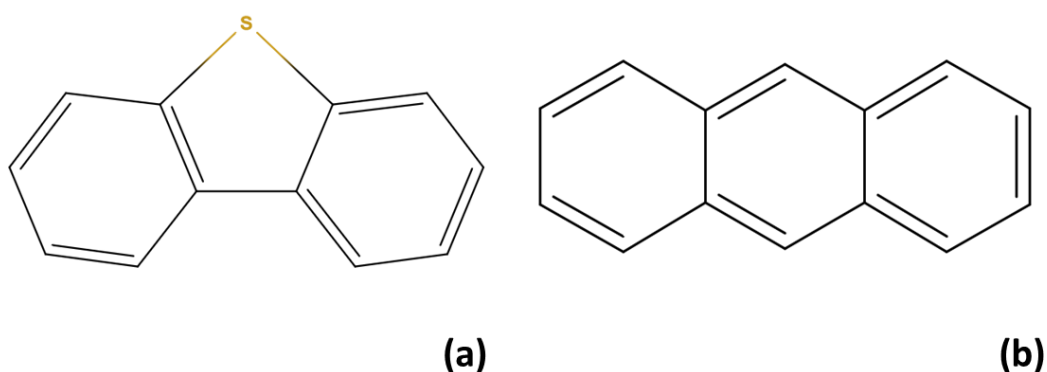


Figure 1. Dibenzothiophene [132-65-0] (a) et anthracène [120-12-7] (b)

Métabolisme

Le dibenzothiophène est majoritairement métabolisé en dibenzothiophene 5-oxide [1013-23-6] (métabolite majoritaire) et en dibenzothiophene 5,5-dioxide [1016-05-3] (IARC, 2013).

Cancérogénicité

Bien que structurellement proche de l'anthracène, le dibenzothiophène n'est pas réputé cancérigène. Il reste tout de même « classé » 3 (c'est-à-dire inclassable) par l'IARC (2013). L'absence de cancérogénicité pourrait être attribuée à l'absence d'oxydation des liaisons carbone-carbone dont la formation d'un époxyde est à la base de la formation des adduits à l'ADN par les HAPs (IARC, 2013 ; WHO, 2000; Moorthy et al., 2015). En outre, l'IARC rapporte que si l'on compare d'autres PASH notamment les naphtho[1,2-b]thiophene [234-41-3] et naphtho[2,1-b]thiophene [233-02-3] seul le premier dont la fonction soufrée est située dans la région de baie présente une réponse biologique (Figure 2). Sur base de ces observations, l'hypothèse que le dibenzothiophène, de par sa structure, ne puisse pas former des métabolites pouvant fixer l'ADN peut être énoncée.

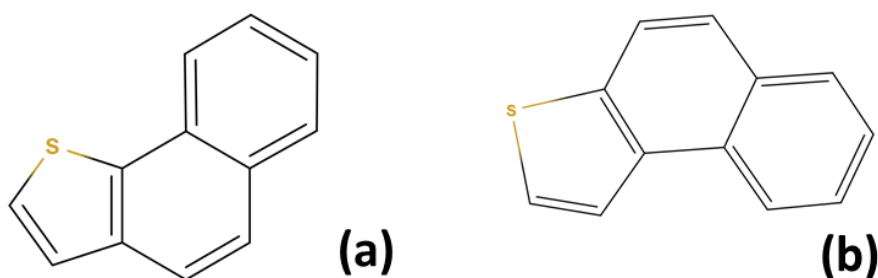


Figure 2. Naphtho[1,2-b]thiophene [234-41-3] (a) et naphtho[2,1-b]thiophene [233-02-3] (b)

Toxicité non cancérogène

Seul l'US-EPA/PPRTV propose une VTR. En l'occurrence, il s'agit d'une *screening chronic provisional-RfD*, soit la VTR la moins fiable produite par l'US-EPA. Cette VTR s'élève à $1 \cdot 10^{-2}$ mg/kg.j et est basée sur l'étude de Thomas datant de 1942. Des rats y sont exposés pendant 165 jours via l'alimentation à du dibenzothiophene dont la pureté ne peut être évaluée ; les effets critiques retenus portent sur le poids du foie et des modifications anatomo-pathologiques (US-EPA/PPRTV, 2013). La VTR est établie après allométrie en tenant compte des facteurs incertitude UFA ($\sqrt{10}$), UFH (10), UFD (10).

En outre le dibenzothiophene peut être considéré comme un perturbateur endocrinien (Wassenberg et al., 2005 ; Brinkmann et al., 2014).

Les PASH sont de manière générale considérés comme plus toxiques pour l'environnement que leur homologue homocyclique (Eastmond et al., 1984). A ce titre, les *screening levels* dans les sols de l'US-EPA sont plus faibles pour le dibenzothiophene que pour l'anthracène (US-EPA/RSL, 2020).

Les VTR de l'anthracène (polluant normé) s'établissent à 0,3 mg/kg.j pour la voie orale et 1,05 mg/m³ pour la voie respiratoire (SPW-ARNE, 2019). Pour la voie respiratoire, il s'agit d'une dérivation voie à voie.

Sur base de l'ensemble des données en particulier l'approche de l'US-EPA (PPRTV, 2013), SPAQuE estime plus prudent de considérer une VTR orale systémique de $1 \cdot 10^{-3}$ mg/kg.j. Le facteur 10 additionnel doit notamment couvrir le facteur UFS (durée de l'exposition) qui est, semble-t-il, négligé dans l'approche de l'US-EPA. En effet, nous ne pouvons qualifier d'exposition chronique, une exposition de 165 jours chez le rat.

Faute d'éléments supplémentaires, SPAQuE à l'instar de ce qui a été fait pour l'anthracène (homologue homocyclique) établit une VTR pour la voie respiratoire par dérivation voie à voie. La VTR s'élève à $3,5 \cdot 10^{-3}$ mg/m³

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : $1 \cdot 10^{-3}$ mg/kg.j (SPAQuE sur base de l'US-EPA (PPRTV)

VTR respiratoire systémique à seuil : $3,5 \cdot 10^{-3}$ mg/m³ (SPAQuE dérivation voie à voie)

Références

Brinkmann M et al., 2014. Heterocyclic Aromatic Hydrocarbons Show Estrogenic Activity upon Metabolization in a Recombinant Transactivation Assay. Environ. Sci. Technol. 48(10):5892–5901.

Eastmond, DA et al., 1984. Toxicity, accumulation, and elimination of polycyclic aromatic sulfur heterocycles in *Daphnia magna*. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 13:105–111.

IARC, 2013 Bitumens and Bitumen Emissions, and some N- and S-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 103, Lyon France.

Moorthy B, Chu C, Carlin DJ, 2015. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. Toxicol Sci. 145(1):5-15.

SPW-ARNE (DAS & DPS), 2019. Décret du 1er mars 2018 relatif à la gestion et à l'assainissement des sols - Code Wallon de Bonnes Pratiques - Guide de Référence

pour l'Étude de Risques - Annexe B-2 Actualisation des valeurs toxicologiques de référence (VTR) à utiliser en Wallonie pour les polluants normés.

US-EPA/PPRTV, 2013. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Dibenzothiophene (CASRN 132-65-0).

US-EPA/RSL, 2020. Regional Screening Levels (RSLs) - Generic Tables.

Wassenberg DM et al., 2005. Effects of the polycyclic aromatic hydrocarbon heterocycles, carbazole and dibenzothiophene, on in vivo and in vitro CYP1A activity and polycyclic aromatic hydrocarbon-derived embryonic deformities. *Environ Toxicol Chem.* 24(10):2526-32.

WHO, 2000. Air quality guidelines for Europe. Second edition. WHO Regional Publications, European Series, No. 91

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le methyl acetate est un ester qui par hydrolyse rend l'acide acétique [64-19-7] et le méthanol [67-56-1].

Il existe un jeu (quasi) complet de VTR défini par l'US-EPA PPRTV (2010) qui s'établit comme suit :

Valeur toxicologique de référence pour la voie orale

VTR orale à seuil systémique : 1 mg/kg j

Cette valeur est une *screening chronic pRfD* établie sur base de la VTR du méthanol, développée par l'US-EPA en 1993, à savoir 0,5 mg/kg j corrigée pour les rapports de poids moléculaires ($74,08 \text{ g/mol} \div 32,04 \text{ g/mol}$).

La VTR du méthanol (US-EPA, 1993 (cité par US-EPA/PPRTV 2010)) a été remplacée en 2013 par une VTR plus permissive de 2 mg/kg j (US-EPA, 2013). Dans le cadre de cette sélection de VTR, SPAQuE estime pouvoir conserver la VTR proposée par le PPRTV et ne pas devoir remplacer la VTR du méthanol (0,5 mg/kg j - plus contraignante) par la nouvelle VTR.

Valeurs toxicologiques de référence pour la voie respiratoire

Pour l'exposition par voie respiratoire, l'étude clef utilisée par l'US-EPA/PPRTV est le rapport de Hofmann (1999) (non disponible) qui décrit l'exposition de rats pendant 6h/j, 5j/semaine durant 28 jours à 0, 227, 1060, et 6060 mg/m³.

Une VTR respiratoire à seuil locale de 0,1 mg/m³ est déduite des observations de Hofmann. Cette VTR est basée sur un NOAEL ajusté à l'homme de 31 mg/m³ associé à un effet de dégénération de l'épithélium olfactif.

Le NOAEL pour l'effet systémique est de 189 mg/m³. En se calquant sur les hypothèses d'incertitudes retenues par l'US-EPA/PPRTV pour l'effet local, à savoir un UF composite de 300, la VTR respiratoire à seuil systémique s'établirait à 0,63 mg/m³.

Conclusions

VTR orale à seuil systémique : 1 mg/kg j

VTR respiratoire à seuil locale : 0,1 mg/m³

VTR respiratoire à seuil systémique : 0,63 mg/m³

Références

Hofmann T., 1999. Methyl acetate: 28 days inhalation toxicity study in rats. Prepared for Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH.

US-EPA/IRIS, 1993. IRIS Summary of Methanol (CASRN 67-56-1). Cite par US-EPA/PPRTV (2010)

US-EPA/IRIS, 2013. Chemical Assessment Summary. Methanol (CASRN 67-56-1).

US-EPA/PPRTV, 2010. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Methyl Acetate (CASRN 79-20-9).

442 - 2-mercaptoethanol

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le 2-mercaptoéthanol [60-24-2] (Figure 1 (a)) connu sous la dénomination IUPAC 2-sulfanyléthanol et les noms thioglycol et 2-hydroxyéthanethiol est un agent réducteur qui se dimérise sous forme oxydée en 2-hydroxyethyl disulfure [1892-29-1] (Figure 1 (b)). Le 2-mercaptoéthanol est utilisé comme intermédiaire de synthèse des composés organostanniques utilisés comme stabilisateurs thermiques pour les plastiques (p.ex. PVC) (OECD, 2005).

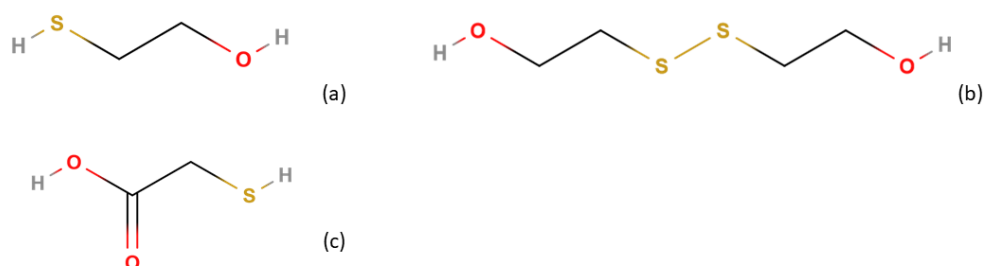


Figure 1. Mercaptoéthanol (a), 2-Hydroxyethyl disulfure [1892-29-1] et acide thioglycolique [68-11-1] (c).

Toxicocinétique

Le 2-mercaptoéthanol est absorbé par voie orale, transdermique et probablement par inhalation (OECD, 2005). Le 2-mercaptoéthanol est principalement métabolisé en 2-mercaptoacétate [367-51-1, pour le sel sodique], l'ion correspondant à l'acide thioglycolique [68-11-1] (Figure 1 (c)).

Toxicité orale

L'EU-ECHA rapporte les résultats d'une étude de toxicologie avec exposition répétée (BASF, 2003 référence non identifiée) et d'une étude de reprotoxicité (non référencée).

L'étude de toxicité subchronique (7 semaines) menée par BASF décrit l'exposition de rats mâles et femelles à 15, 50 et 75 mg/kg.j. Les auteurs concluent à un NOAEL de 15 mg/kg.j. Les effets observés aux plus hautes doses sont variés. Ils touchent tant le foie (atteinte histologique et fonctionnelle (biochimique)) que le poids des individus ou les sécrétions buccales (ptyalisme).

L'étude de reprotoxicité (avec un design d'exposition assez similaire) conclut au même NOAEL.

Health Canada (2018) considère le 2-mercaptoéthanol comme une substance appartenant à la classe I de la classification de Cramer (1978) et lui attribue une VTR

orale sur base du principe TTC de 0,03 mg/kg j en accord avec les travaux de Munro (1996 ; 2008).

Pour être complet, il convient de citer le rapport conjoint WHO & FAO (2011). WHO & FAO (2011) estime que le NOAEL du 2-mercaptoéthanol est compris entre 11 mg/kg j (sans préciser pourquoi) et les NOAEL des 2-mercapto-3-butanol [37887-04-0 et 54812-86-1], α -méthyl- β -mercaptopropyl sulfure [54957-02-7] et 3-mercapto-2-pentanone [67633-97-0] (Figure 2) qui s'élèvent respectivement à 1,9 ; 2,8 et 1,9 mg/kg j sur base d'exposition à ces substances de rats (probablement par voie orale) pendant 90 jours. WHO & FAO (2011) considère globalement que l'exposition environnementale et alimentaire au 2-mercaptoéthanol n'est pas inquiétante au regard des estimations d'exposition posées par ces institutions et des NOAEL précités.

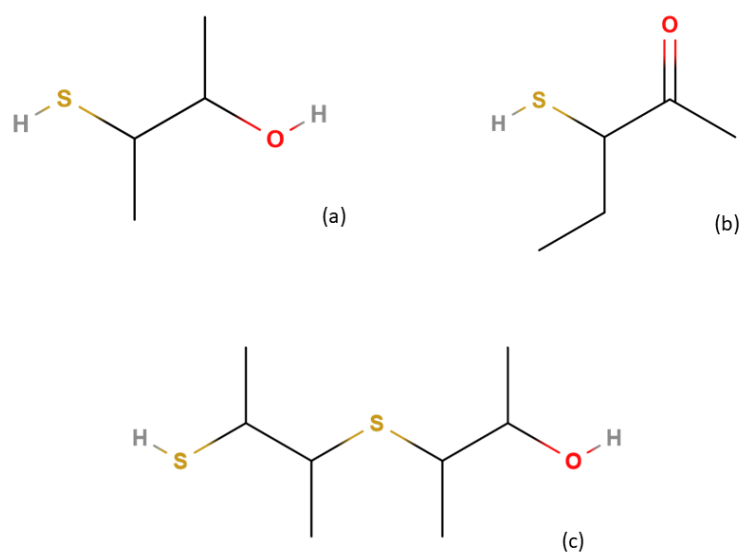


Figure 2. 2-mercapto-3-butanol [37887-04-0 et 54812-86-1] (a), 3-mercapto-2-pentanone [67633-97-0] (b) et α -méthyl- β -mercaptopropyl sulfure [54957-02-7] (c)

Sur base des informations disponibles, SPAQuE choisit de ne pas retenir l'étude de reprotoxicité comme étude critique car SPAQuE n'applique pas de correction pour la durée d'exposition dans le cadre des études de reprotoxicité (Kimmel & Kimmel, 1994). Il y a dès lors lieu d'établir la VTR sur base du NOAEL observé dans le cadre de l'exposition subchronique.

La VTR s'établit tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFA_{TK}), des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5), UFH (10) et UFS (10) à 0,011 mg/kg j. SPAQuE n'estime pas à ce stade devoir tenir compte d'un facteur modificateur pour intégrer les informations délivrées par WHO & FAO (2011) et Health Canada (2018).

Toxicité par inhalation

Les seuils de perception olfactive (odeur désagréable (œufs pourris)) décrits les plus bas pourraient approcher les 0,1 ppm soit ~ 0,3 mg/m³ à 20°C et 1 atm.

Une WEEL (Workplace Environmental Exposure Levels) de l'AIHA (American Industrial Hygiene Association) est citée dans plusieurs MSDS (outdated) comme reprise par l'OSHA. Elle s'établirait à 0,2 ppm mais n'a pu être retrouvée dans les documentation de l'OSHA.

La VTR respiratoire s'établirait par conversion voie à voie sur base de la VTR orale à 0,038 mg/m³. Cette dernière valeur est retenue faute de mieux dans le cadre de l'utilisation du logiciel S-RISK.

Conclusions

La VTR orale systémique à seuil s'établit à 0,011 mg/kg j (SPAQuE sur base de EU-ECHA citant BASF).

La VTR respiratoire systémique à seuil s'établit à 0,038 mg/m³ (SPAQuE v@v).

Références

Cramer GM et al., 1978. Estimation of toxic hazard--a decision tree approach. Food and Cosmetics Toxicology 16, 255-276.

EU-ECHA. REACH Registered substances factsheets: 2-mercaptoethanol. EC number: 200-464-6 Accédé le 16/2/2021.

Health Canada, 2018. Screening Assessment Substances Identified as Being of Low Concern Using the Ecological Risk Classification of Organic Substances and the threshold of Toxicological Concern (TTC)-based Approach for Certain Substances.

Kimmel CA & Kimmel GL, 1994. Risk assessment for developmental toxicity. In Kimmel CA & Buelke-Sam J Eds Developmental Toxicology 2nd edition. Raven Press. New York.

Munro IC et al., 1996. Correlation of structural class with no-observed effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. Food Chem. Toxicol. 34 (9): 829-867.

Munro IC et al., 2008. The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment. Toxicol Lett. 15;180(2):151-6.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) - Screening Information Dataset (SIDS), 2005. 2-Mercaptoethanol - Initial Assessment.

WHO & FAO, 2011. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 960.

443 - cyclohexane

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le cyclohexane [110-82-7] est un composé organique alicyclique obtenu par distillation du pétrole ou par hydrogénation du benzène. En fonction de sa qualité le cyclohexane peut contenir des traces de benzène.

Le cyclohexane sert principalement à la production du caprolactame et de l'acide adipique (qui interviennent dans la synthèse du polyamide (Nylon)) (Figure 1) (Schuchardt (2001) & US-EPA (2003)).

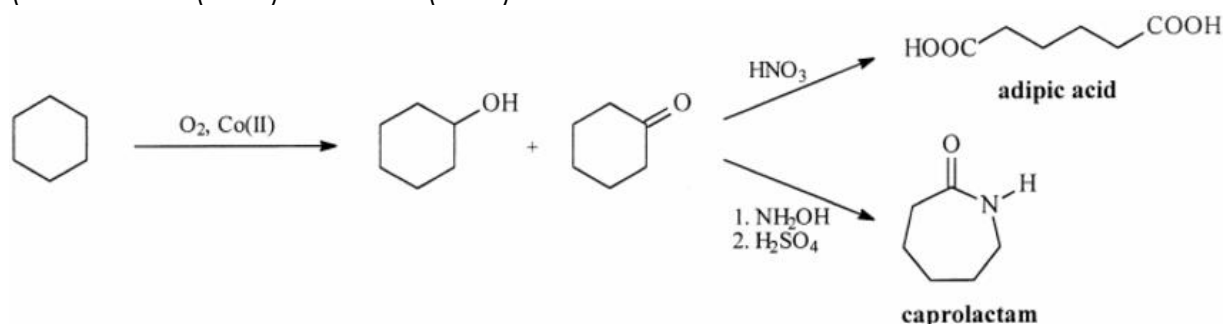


Figure 1. Synthèse de l'acide adipique et du caprolactam extrait de Schuchardt (2001)

Toxicocinétique

Le cyclohexane est liquide aux température et pression usuelles. Dès lors les voies d'exposition orale, respiratoire et transcutanée doivent être prises en considération. La voie respiratoire est la plus pertinente. Le cyclohexane est rapidement et complètement absorbé via toutes les voies (US-EPA (2003), ECB (2004)).

Toxicologie

Connaître la contamination en benzène du cyclohexane est cruciale dans l'évaluation des études toxicologiques menées sur ce composé.

L'US-EPA-IRIS (2003) établit une RfC à 6 mg/m^3 sur base des études menées par Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine pour le Groupe chimique industriel DuPont (Kreckmann et al., 2000 et un rapport non publié / non aisément accessible). La publication de Kreckmann (DuPont) est cosignée par des auteurs affiliés notamment à Chevron et Sun Company. Le travail est sponsorisé par The Cyclohexane Panel, Chemical Manufacturers Association.

Des rats (mâles et femelles) de souche Sprague-Dawley (30/sexe/niveau d'exposition) ont été exposés dans le cadre d'une étude de reprotoxicité sur 2 générations (F0, F1 et F2). Les animaux ont été exposés à une atmosphère de 0 ; 1721 ; 6886 ou 24101 mg/m^3 (valeurs équivalentes à 0 ; 500 ; 2000 et 7000 ppm) pendant 10 semaines (6h/j,

5j/semaine) avant croisement. Des animaux F0 de même niveau d'exposition ont été croisés ensemble.

Les femelles ont été exposées quotidiennement dès après le croisement à l'exception de la période s'étendant du jour 21 de gestation au jour 4 de lactation. Pour rappel la gestation chez le rat est comprise entre 21 et 24 jours et le sevrage à 21 – 23 jours. Les rats F1 ont été affectés de manière aléatoire au groupe d'exposition. L'exposition des F1 a un design similaire à celle des rats F0.

L'US-EPA-IRIS (2003) prend en compte le NO(A)EL (6886 mg/m³) décrit par Kreckmann (2000) pour l'étude de reprotoxicité, à savoir une modification du poids des rats nouveaux-nés. L'US-EPA (dépositaire des données brutes ?) recalcule une BMCL_(1sd) HEC qui servira de PoD. Cette BMCL s'élève à 1822 mg/m³.

SPAQuE s'interroge néanmoins sur l'abstraction faite par l'US-EPA-IRIS du NOEL proposé pour la toxicité systémique (absence de réponse à stimulus sonore) par Kreckmann (2000). Ce NOEL systémique qui est observé à 1721 mg/m³ (4 fois moins que le NOEL reprotoxique) est probablement moins adapté à une approche benchmark dose.

US-EPA-IRIS (2003) utilise les UFs suivants : UFA_{TD} : $\sqrt{10}$ (~3), UFA_{TK} étant réglé par la conversion HEC, UFH : 10 et un UFD : 10.

ECB (2004) rapporte les résultats négatifs d'études investiguant la capacité du cyclohexane à produire des effets neurotoxiques similaires à ceux du n-hexane. ECB rapporte également de très légères perturbations hépatiques à des concentrations élevées.

Sur base de cette analyse la RfC de l'US-EPA est sélectionnée.

Les différents rapports consultés ne font état d'aucune VTR construite pour la voie orale. Au vu des caractéristiques du produit, une dérivation voie à voie est envisagée. L'absorption étant supposée complète tant pas la voie orale que respiratoire, la VTR orale s'établit à 1,7 mg/kg j.

Conclusions

VTR respiratoire systémique (reprotoxique) : 6 mg/m³ (US-EPA, 2003)

VTR orale systémique : 1,7 mg/kg j (SPAQuE v@v)

Références

European Chemicals Bureau (ECB), 2004. Cyclohexane CAS No: 110-82-7 EINECS No: 203-806-2. European Union Risk Assessment Report, Volume 41. Institute for Health and Consumer Protection. Joint Research Centre.

Kreckmann KH et al., 2000. Inhalation developmental toxicity and reproduction studies with cyclohexane. *Drug Chem Toxicol* 23(4):555-73.

Schuchardt U., 2001. Cyclohexane oxidation continues to be a challenge. *Applied Catalysis A: General*, 211(1):1-17

US-EPA (IRIS), 2003. Chemical Assessment Summary: cyclohexane.

US-EPA, 2003. Toxicological review of cyclohexane (CAS No. 110-82-7). EPA 635/R-03/008. Washington USA.

445 – Isovaleraldehyde

Mise à jour – SPAQuE 2021

Du point de vue de la nomenclature, on peut considérer de manière simplifiée que les termes suivants se rapportent aux mêmes molécules : 3-methylbutan- ; isoamyl- ; isopentan- ; isovaleric.

Le 3-methylbutanal [590-86-3] (Figure 1 (a)), peut-être plus connu sous la dénomination isovaleraldéhyde est un aldéhyde aliphatique au même titre que l'acétaldéhyde [75-07-0], le propionaldéhyde [123-38-6], le *n*-butyraldéhyde [123-72-8] et l'isobutyraldéhyde [78-84-2] (Figure 1 (b, c, d et e)).

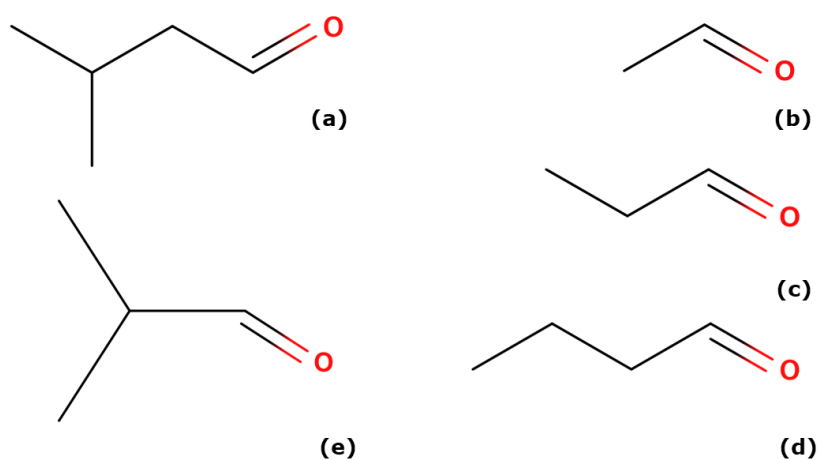


Figure 1. 3-methylbutanal [590-86-3] (a), acetaldehyde [75-07-0] (b), propionaldehyde [123-38-6] (c), *n*-butyraldehyde [123-72-8] (d) et isobutyraldehyde [78-84-2] (e).

Métabolisme et biochimie

Le 3-methylbutanal [590-86-3] est compris dans le triptyque d'oxydation (alcool – aldéhyde – acide carboxylique) avec l'alcool isoamylique [123-51-3] et l'acide isovalérique [503-74-2] (Figure 2).

L'acide isovalérique intègre le catabolisme des acides aminés ramifiés qui inclut une étape de transformation de l'isovaleryl-CoA en β -méthylcrotonyl-CoA dans la dégradation de la leucine. Cette réaction est catalysée par isovaleryl-CoA déshydrogénase dont la déficience est un trouble métabolique inné conduisant à une acidémie isovalérique (Rodwell (2000) ; Longo (2001)).

Le 3-methylbutanal est donc un composé dont la présence est attendue dans l'organisme animal (Kubow, 1981).

Il est raisonnable de penser, en l'absence de données humaines, que le 3-méthylbutanal puisse être oxydé en acide isovalérique. Cette réaction et celle avec

un groupe thiol sont les principales voies de métabolisation des aldéhydes (OECD (2000) ; HSDB citant Patty's Industrial Hygiene and Toxicology (1981)).

Toxicité

Le 3-méthylbutanal est un irritant des yeux et de la peau. L'exposition environnementale à de hautes concentrations est dès lors peu probable. Aucune information spécifique n'a pu être recueillie concernant la toxicité systémique du 3-méthylbutanal.

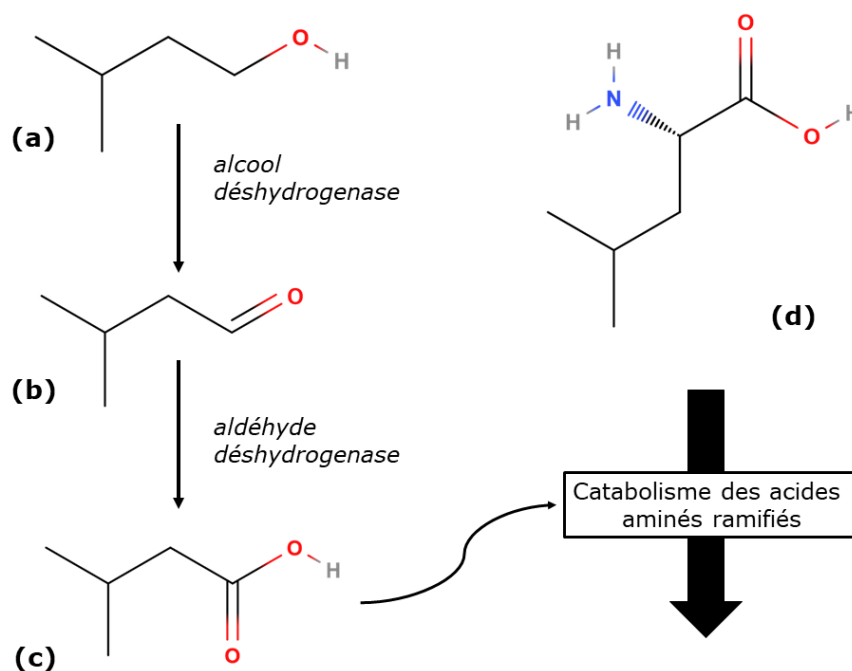


Figure 2. Voie d'oxydation métabolique de l'alcool isoamyle (a) [123-51-3] en 3-méthylbutanal (b) et en acide isovalérique (c) [503-74-2] et incorporation dans le catabolisme des acides aminés ramifiés (leucine (d)).

Aucune information ne laisse penser à la possibilité d'une acidémie isovalérique chez un sujet non déficient en isovaleryl-CoA déshydrogénase suite à une exposition au 3-méthylbutanal.

Le 3-méthylbutanal est suspecté de jouer un rôle dans certaines encéphalopathies hépatiques (Marshall, 1985), le rôle potentiel du composé dans le déclenchement d'une acidocétose (métabolique) n'est pas établi.

L'OECD (2000) base son approche sur la similarité de réponse attendue pour le 3-méthylbutanal en comparaison avec d'autres aldéhydes aliphatiques cités ci-avant. Du rapport de l'OECD (citant Ballantyne et al., 1986 non disponible) on peut retenir l'identification d'un NOAEC local (irritation) par voie respiratoire s'établissant à 51 ppm de n-butyraldéhyde [123-72-8] pour une exposition de 12 ou 13 semaines (6h/j, 5j/semaine). Après expression du NOAEC en mg/m³ à 20°C et 1 atmosphère et tenant

compte d'une correction pour le rapport de masse moléculaire, SPAQuE a appliqué une correction temporelle et les facteurs de sécurité UFA (10), UFH (10) et UFS (10). La VTR respiratoire locale s'établit $3,3 \cdot 10^{-2}$ mg/m³.

La VTR systémique par voie respiratoire peut être basée sur un NOAEC de 150 ppm observé pour le propionaldéhyde [123-38-6]. Le rapport de l'OECD ne fournit comme seule information que l'adéquation de l'étude aux lignes directrices OECD 422 (Étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement). SPAQuE dérive donc une VTR en considérant une exposition subchronique (6h/j, 5j/semaine). Après expression du NOAEC en mg/m³ à 20°C et 1 atmosphère et tenant compte d'une correction pour le rapport de masse moléculaire, SPAQuE a appliqué une correction temporelle et les facteurs de sécurité UFA (10), UFH (10) et UFS (10).

La VTR respiratoire systémique s'établit à $9,6 \cdot 10^{-2}$ mg/m³.

La VTR systémique par voie orale peut être basée sur un NOAEL de 300 mg/kg j observé pour le *n*-butyraldéhyde [123-72-8] dans une étude au design d'exposition subchronique chez le rat. Tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFA_{TK}), des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5), UFH (10), UFS (10) et d'un facteur modificateur de 10 lié au caractère peu documenté des données, la VTR orale systémique à seuil s'établit à 0,026 mg/kg j.

Conclusions

VTR respiratoire locale : $3,3 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ (SPAQuE sur base d'un NOAEC du *n*-butyraldéhyde (OECD))

VTR respiratoire systémique : $9,6 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ (SPAQuE sur base d'un NOAEC du propionaldéhyde (OECD)).

VTR orale systémique à seuil : 0,026 mg/kg j (SPAQuE sur base d'un NOAEL du *n*-butyraldéhyde (OECD))

Références

HSDB (Hazardous Substances Data Bank). National Institutes of Health (NIH), US National Library of Medicine (NLM), Toxicology data network (TOXNET).

Kubow S. et al., 1981. 3-methylbutanal metabolism in the adult rat. Clin Sci (Lond). 61(4):451-5.

Longo N., 2001. Inherited disorders of amino acid metabolism and storage. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Ed. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL & Jameson JL (Eds). McGraw-Hill, New York.

Marshall AW. et al., 1985. Plasma 3-methylbutanal in man and its relationship to hepatic encephalopathy. Clin Physiol. 5(1):53-62.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) - Screening Information Dataset (SIDS), 2000. 3-methylbutanal- Initial Assessment Report for 10th SIAM (Tokyo, March 10-17, 2000).

Rodwell VW., 2000. Catabolism of the Carbon Skeletons of Amino Acids: the catabolism of acetyl-CoA. In Harper's Biochemistry 25th Ed. Murray RK, Granner DK, Mayes PA & Rodwell VW Eds. McGraw-Hill / Appelton & Lange. New York.

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le Benzotriazole [95-14-7] (Figure 1 (a)) appartient à la grande famille des azoles, des cycles à 5 atomes contenant un atome d'azote et au minimum un autre hétéroatome. Parmi les azoles, on distingue particulièrement les imidazoles (Figure 1 (b)) et les triazoles (Figure 1 (c et c')). Dans le cadre de la constitution de la BD PNN plusieurs de ces composés ont déjà été traités : le cyazofamide (un imidazole), le propiconazole et le tebuconazole (deux triazoles)

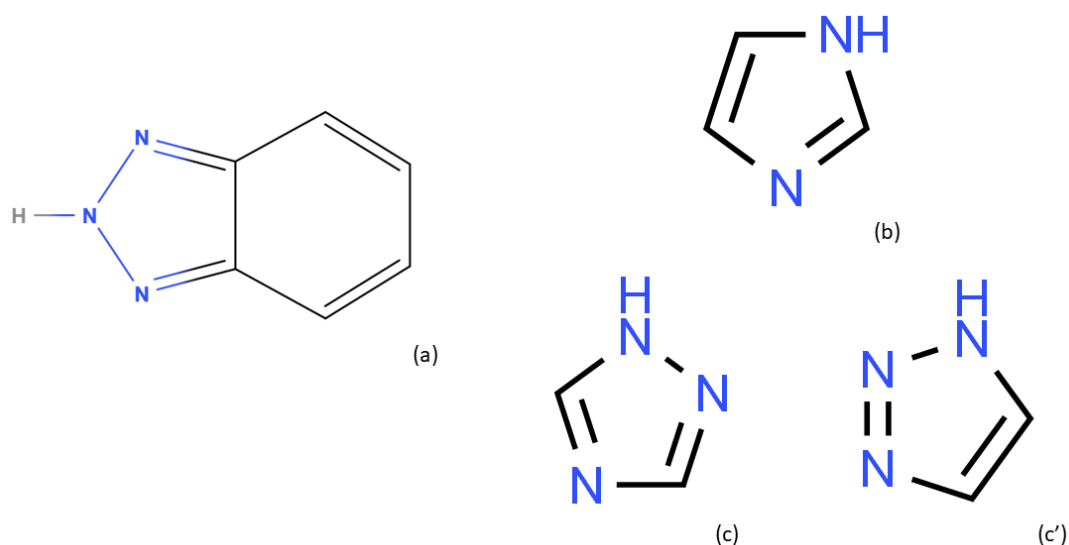


Figure 1. Benzotriazole (a), imidazole (b), 1H-1,2,4-triazole (c), 1H-1,2,3-triazole (c').

Le benzotriazole est utilisé dans les liquides de dégivrage des avions³⁵, dans les produits de développement photographique, comme inhibiteur de la corrosion du cuivre, comme intermédiaire dans la synthèse des colorants et comme fongicide (HSDB; Beltoft, 2013).

Les triazoles (et les imidazoles) sont des fongicides perturbant la biosynthèse des membranes cellulaires du champignon. Par inhibition de la 14- α -déméthylase, les triazoles empêchent la biosynthèse de l'ergostérol menant à l'accumulation de 14- α -méthylstéroïls. Les méthylstéroïls empêchent le positionnement correct des chaînes phospholipidiques de la membrane. En conséquence, des systèmes enzymatiques liés à la membrane (ATPase, transport d'électrons) sont perturbés et la croissance du champignon est inhibée. (Bennett, 2001).

Le benzotriazole est allergisant et suspecté d'être un disrupteur endocrinien (ECHA, 2020).

³⁵ Au Danemark, le benzotriazole a été détecté dans les eaux de drainage de la plateforme aéroportuaire de Kastrup.

Hoffmann et Pooth (1982 cité par Beltoft, 2013) ont montré que dans des microsomes hépatiques de rat, le benzotriazole était métabolisé par hydroxylation en position 4 et 5.

La seule étude de toxicité (à doses répétées) exploitable est celle conduite par le National Cancer Institute (NCI) et le National Toxicology Program (NCI, 1978 citée par Beltoft, 2013). Dans cette étude chronique (78 semaines) des rats F344 (50 individus/sexe/groupe) ont été exposés via l'alimentation à des doses de 0, 335 et 605 mg/kg j.

Le LOAEL le plus faible a été observé chez les rats et s'élève à 335 mg/kg j. Une diminution de la croissance et des effets cellulaires dans différents tissus (foie, rein, prostate, utérus) ont été observés sans être dépendants des doses d'exposition.

Beltoft et al., (2013)³⁶ ont établi une TDI de 0,0067 mg/kg j sur base du LOAEL et d'un facteur d'incertitude global de 50000, composé d'un UFA (10), d'un UFH (10) et d'un UF mixte (500) tenant compte du doute quant aux propriétés génotoxiques et carcinogéniques du composé. SPAQuE retient cette TDI comme VTR orale.

Le composé semble très peu volatil ($P_{vap} \sim 10^{-3}$ Pa) et à notre connaissance, il n'existe pas de VLEP à l'exception de celle proposée par la Lituanie qui renseigne une VLEP de 5 mg/m³.

Dans le cadre de l'utilisation du logiciel S-RISK, SPAQuE estime que la dérivation voie à voie qui conduit à une VTR respiratoire de $2,35 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ calculée à partir de la TDI est suffisamment précautionneuse.

Conclusions

- VTR orale systémique : $6,7 \cdot 10^{-3}$ mg/kg j (Beltoft et al., 2013);
- VTR respiratoire systémique : $2,35 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ (SPAQuE 2021, dérivation voie à voie à partir de Beltoft et al., 2013).

Références

Beltoft V. et al., 2013. Benzotriazole and Tolyltriazole. Evaluation of health hazards and proposal of health based quality criteria for soil and drinking water. The Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen, Denmark.

Bennett JE, 2001. Antifungal agents; in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition; Hardman JG, Limbird LE & Gilman AG Eds. McGraw-Hill Professional New-York.

ECHA Base de données de l'inventaire C&L

³⁶ Beltoft a déterminé cette TDI afin de calculer des critères de qualité pour le sol (potentiellement de type usage III ou IV) et l'eau de boisson. Ces critères de qualité s'établissent à 30 mg/kg de sol et 20 µg/l pour l'eau de boisson.

Hoffmann H & Pooth R, 1982. Biotransformation von 1H-Benzotriazol und N-1-Alkylbenzotriazolen in vitro. Arch Pharm (Weinheim) 315(5):422-8.

HSDB (Hazardous Substances Data Bank). National Institutes of Health (NIH), US National Library of Medicine (NLM), Toxicology data network (TOXNET).

NCI (National Cancer Institute), 1978. Bioassay of 1H-Benzotriazole for possible carcinogenicity (CASRN 95-14-7). NCI Technical report series N°88. NCI-CG-TR-88.

426 - 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one

427 - 5-chloro-2-methyl-2H-isothiazol-3-one

428 - 2-methyl-2H-isothiazol-3-one

Mise à jour – SPAQuE 2021

Chimie

Les 1,2-benzothiazol-3-one [2634-33-5] (BIT), 5-chloro-1,2-thiazol-3-one [26172-55-4] (CMIT), 2-méthyl-1,2-thiazol-3-one [2682-20-4] (MIT) (Figure 1.) sont des isothiazolinones (1,2-thiazol-3-one) [1003-07-2] construites sur base d'un cycle isothiazole (1,2-thiazole) [288-16-4].

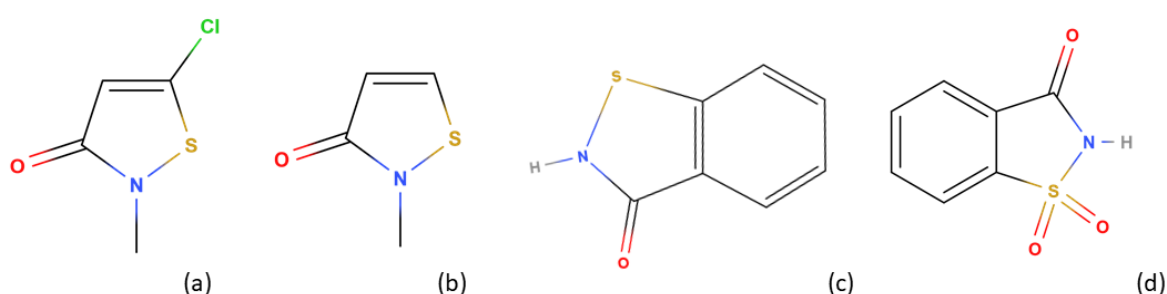


Figure 1. CMIT (a), MIT (b), BIT (c) et saccharine (d)

Le BIT est une impureté de synthèse de la saccharine [81-07-2] (EFSA, 2006). Le CMIT et le MIT sont considérés en mélange sous le nom commercial Kathon et sous le numéro CAS [55965-84-9].

Usages

Les isothiazolinones possèdent de remarquables propriétés antifongiques et antibactériennes. Pour ces propriétés, elles sont utilisées dans de nombreux domaines d'activités : pesticides, cosmétiques (BIT y est interdite), fabrication de papier, huile de coupe, peintures et vernis, ... (Silva et al., 2020). Les isothiazolinones ont été présentées comme substituants des parabens interdits au vu de leurs capacités à perturber le fonctionnement du système endocrinien (Murawski et al., 2020).

Métabolisme et dégradation

La zone du cycle isothiazoline Souffre-Azote (position 1,2) est un groupe électrophile qui peut facilement réagir avec des substances nucléophiles. Cette interaction est à la base du mode d'action antibactérien. Dans le CMIT, l'instabilité de la liaison S-N est augmentée par la structure chlorovinyle adjacente ce qui renforce les propriétés antibactériennes. La Figure 2 montre la réaction d'ouverture du cycle isothiazolinone au contact d'un nucléophile (ici un thiol de glutathion). Le produit d'ouverture du cycle est oxydé in fine en acide N-méthylmalonamique [42105-98-6] qui est utilisé

comme biomarqueur d'exposition humaine à certaines isothiazolinones (Murawski et al., 2020).

D'une manière générale les isothiazolinones sont connues pour se dégrader rapidement dans les sols ($T_{1/2} < 10$ jours) (Bollmann et al., 2017).

La dégradation environnementale du CMIT et du MIT par hydrolyse, décomposition photo-chimique et par action biologique est rapide tant dans l'environnement aquatique que terrestre (Krzeminski et al., 1975a). Le processus de dégradation (Figure 3) vers le dioxyde de carbone / le bicarbonate implique notamment la formation des acides malonamique, malonique, acétique et formique. En outre l'éthylène glycol et l'urée peuvent également être des produits de dégradation (Krzeminski et al., 1975b).

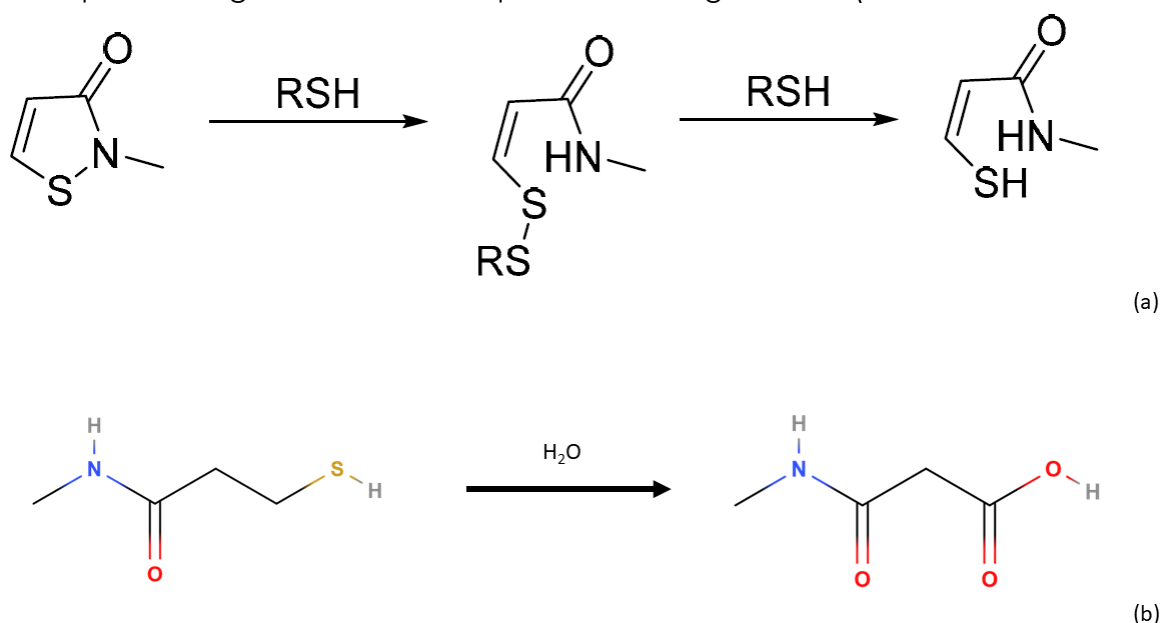


Figure 2. (a) Réaction de l'isothiazoline avec un nucléophile (p.ex le glutathion), (b) transformation du N-méthyl-3-sulfanylpropanamide [52334-99-3] en acide N-Méthylmalonamique [42105-98-6]

Le BIT est un toxique environnemental pour les organismes aquatiques (H400). Au niveau des sols, il semble comme le CMIT et le MIT se dégrader rapidement (US-EPA, 2005). Selon Varga et al. (2020) qui ont étudié expérimentalement la dégradation photochimique du BIT, de nombreux produits de dégradation résultant d'hydrolyse, d'hydroxylation et/ou d'isomérisation peuvent être attendus. Ces produits semblent moins toxiques que le BIT.

Toxicité

Les isothiazolinones sont des composés allergisants. Elles peuvent causer des dermatites de contact allergique d'origine professionnelle (p.ex. esthéticiennes).

1. BIT

Le BIT a été étudié comme contaminant de la saccharine. Deux TDI (voie orale) sont citées par l'EFSA (2006). La première se réfère à une TDI établie par le comité scientifique européen pour l'alimentation (SCF, 1995) à hauteur de 0,02 mg/kg j sur base d'études néerlandaises chez le chien et le rat (EFSA, 2006). La seconde, sélectionnée par l'International Sweeteners Association (ISA) dans le cadre de la consommation de la saccharine, repose sur l'étude de Fricke de 1993 (non disponible) dans laquelle l'auteur a exposé des rats (mâles et femelles) au BIT via l'alimentation pendant 90 jours. Sur base d'un effet non transposable à l'homme (altération des cellules de l'épithélium de la crête limitant l'estomac antérieur), une TDI (précautionneuse selon l'ISA) de 0,015 mg/kg j a été établie.

La TDI de 0,015 mg/kg j est sélectionnée comme VTR orale dans le cadre de cette évaluation.

Le composé est peu volatil (0,00037 Pa à 25 °C) et non repris dans les bases de données usuelles de valeurs limites d'exposition professionnelle. Afin d'établir une VTR par voie respiratoire, la dérivation voie à voie semble ici suffisamment précautionneuse. La VTR respiratoire s'établit à 0,0525 mg/m³.

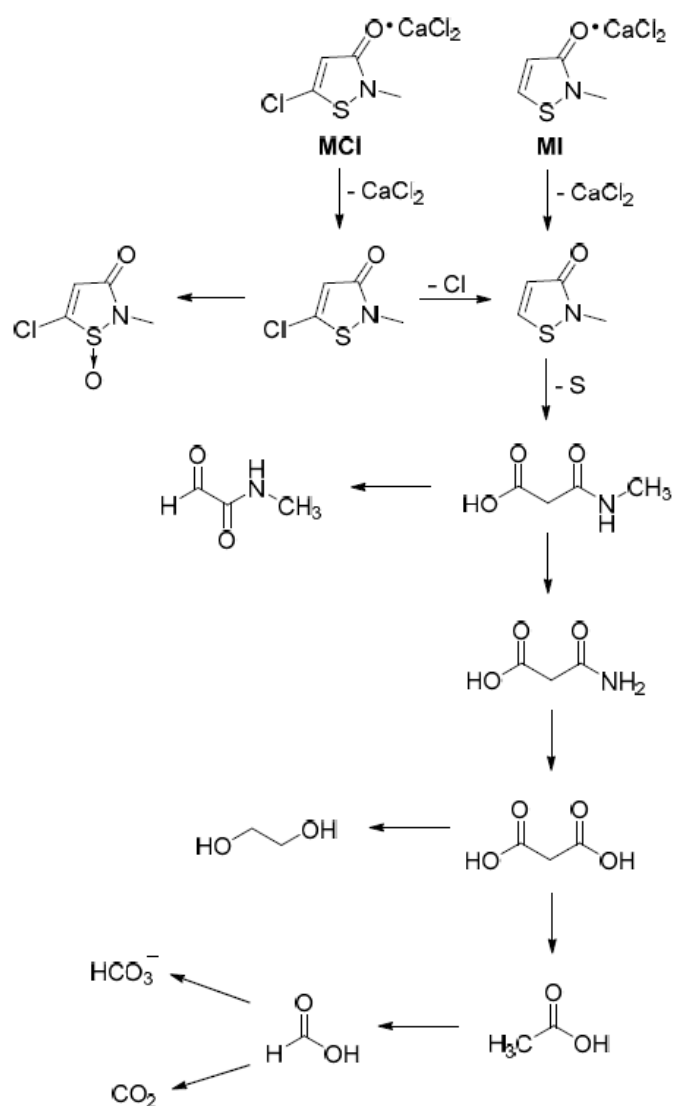


Figure 3. Schéma de dégradation du CMIT (MCI) et du MIT (MI) (Silva et al., 2020).

2. CMIT/MIT

Au vu de leurs caractéristiques chimiques et toxicologiques, les composés sont pris en considération uniquement en mélange.

Le mélange CMIT/MIT (3:1) est commercialisé sous le nom Kathon™. Il existe de nombreuses variantes. Il n'existe pas de VTR mais bien des limites d'exposition professionnelle. Les composés sont des allergisants cutanés (notifiés Sh par la DFG (2018) et classés H317 allergisant cutané par l'ECHA)).

L'Allemagne (DFG) et la Suisse (SUVA) imposent une VLEP de 0,2 mg/m³ pour la fraction inhalable tandis que l'Autriche impose une concentration de 0,05 mg/m³ (sans spécification).

Toutefois, sur base de la documentation de la DFG (DFG, 2007) et de la revue de la littérature de Kim (2019), SPAQuE préfère dériver une VTR respiratoire locale à partir du NOEL de 0,34 mg/m³ (effets irritatifs) et systémique à partir du NOEL de 2,64 mg/m³ identifiés dans l'étude de Rohm et Haas de 1984 (non publiée) au cours de laquelle des rats ont été exposés pendant 13 semaines (6 heures / jours ; 5 jours / semaine). Les VTR respiratoires locale et systémique s'établissent respectivement à 6·10⁻⁵ mg/m³ et 4,7·10⁻⁴ mg/m³.

Sur base d'autres travaux de Rohm et Haas (non publiés), Kim et al (2019) identifient un NOEL orale dans une étude subchronique (3 mois) à hauteur de 6,28 mg/kg j (mâles) pour une irritation glandulaire de l'estomac. Bien qu'il s'agisse d'un effet local, SPAQuE choisit d'établir sur base de ce NOEL, une VTR orale (systémique et locale) qui s'élève à 4,5 10⁻³ mg/kg j.

Discussion et conclusions

Vu la dégradation des composés CMIT et MIT, il semble opportun de recommander la mesure de l'éthylène glycol [107-21-1] voire éventuellement de l'acide N-méthylmalonamique [42105-98-6].

Au niveau de la base de données PNN, les mêmes informations toxicologiques doivent apparaître sous les numéros CAS [2682-20-4] (MIT), [26172-55-4] (CMIT) et [55965-84-9] (mélange CMIT/MIT).

Les VTR se résument comme suit :

BIT	orale systémique :	1,5 10 ⁻²	mg/kg j	SPAQuE sur base de Fricke, 1993
	respiratoire systémique :	5,25 10 ⁻²	mg/m ³	SPAQuE (v@v)
CMIT / MIT	orale locale :	4,5 10 ⁻³	mg/kg j	SPAQuE sur base de Rohm et Haas (1984) cités par DFG (2007)
	orale systémique :	4,5 10 ⁻³	mg/kg j	SPAQuE sur base de Rohm et Haas (1984) cités par DFG (2007)
	respiratoire locale :	6,0·10 ⁻⁵	mg/m ³	SPAQuE sur base de Rohm et Haas (1984) cités par DFG (2007)
	respiratoire systémique :	4,7·10 ⁻⁴	mg/m ³	SPAQuE sur base de Rohm et Haas (1984) cités par DFG (2007)

Références

Bollmann UE et al., 2017. Biocide Runoff from Building Facades: Degradation Kinetics in Soil. *Environ Sci Technol*. 51(7):3694-3702.

Cóllier PJ et al., 1990. Chemical reactivity of some isothiazolone biocides. *J Appl Bacteriol*. 69(4):578-84.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), 2007. 5-Chloro-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-one and 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-one. In *The MAK-Collection Part I: MAK Value Documentations*, Vol. 23. Ed. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Allemagne.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), 2018. List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 54. Wiley-VCH / DFG. Bonn Allemagne.

ECHA (European Chemical Agency). Base de données de l'inventaire Classification & Labelling. <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database..>

EFSA (Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC)), 2007. Scientific Opinion related to a 16th list of substances for food contact materials. Question N° EFSA-Q-2005-153, EFSA-Q-2003-180, EFSA-Q-2007-083, EFSA-Q-2007-010, EFSA-Q-2005-284, EFSA-Q-2004-101, EFSA-Q-2007-005, EFSA-Q-2007-011, EFSA-Q-2007-003. *EFSA Journal* 555-563:1-31

EFSA (Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food), 2006. Opinion on the presence of 1,2-Benzisothiazolin-3-one as an impurity in saccharin used as a food additive. Question n° EFSA-Q-2004-133. *EFSA Journal*, 416.

Kim MK et al., 2019. Risk Assessment of 5-Chloro-2-Methylisothiazol-3(2H)-One/2-Methylisothiazol-3(2H)-One (CMIT/MIT) Used as a Preservative in Cosmetics. *Toxicol Res*. 35(2):103-117.

Krzeminski SF et al., 1975a. Fate of microbicidal 3-isothiazolone compounds in the environment: modes and rates of dissipation. *J Agric Food Chem*. 23(6):1060-8.

Krzeminski SF et al., 1975b. Fate of microbicidal 3-isothiazolone compounds in the environment: products of degradation. *J Agric Food Chem*. 23(6):1068-75.

Murawski A et al., 2020. The methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone metabolite N-methylmalonic acid (NMMA) in urine of children and adolescents in Germany - Human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014-2017 (GerES V). *Int J Hyg Environ Health*. 227:113511.

Rohm and Haas, 1984. Kathon 886 MMPA process. 13-week inhalation toxicity study in rats. Protocol No. 82P-093, report no. 92R-245, revised version from 10.12.1984, non publié (cité par DFG 2007).

SCF, 1995. Reports of the Scientific Committee for Food (33rd series) First report of the Scientific Committee for Food on certain additives used in the manufacture of plastic materials intended to come into contact with foodstuffs (opinions expressed until 3 May 1992).

Silva V et al., 2020. Isothiazolinone Biocides: Chemistry, Biological, and Toxicity Profiles. *Molecules*. 23;25(4):991.

Varga Z. et al., 2020. Photodegradation of benzisothiazolinone: Identification and biological activity of degradation products. *Chemosphere* 240:124862.

Williams TM, 2007. The mechanism of action of isothiazolone biocides. PowerPlant Chemistry 9(1):14–22.

430 - 2-phenoxyethanol

Mise à jour – SPAQuE 2021

Structurellement le phénoxyéthanol [122-99-6] (Figure 1.) est un éther de glycol ou un phénol mono éthoxylé.

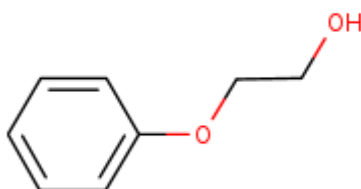


Figure 1. Phénoxyéthanol

Le phénoxyéthanol est un conservateur antimicrobien utilisé en cosmétique et dans des formulations pharmaceutiques à usage topique ainsi que dans des vaccins (Rowe, 2009).

La toxicité du composé a été étudiée dans plusieurs études non publiées reprises dans des rapports institutionnels et des publications dont parmi les plus récents : ANSM, 2009 ; DFG, 2019 ; Dréno, 2019 ; ECHA ; SCCS, 2016). La molécule fait l'objet de divergences en termes de recommandations (p. ex. annulation en France par le Conseil d'Etat d'une recommandation de l'ANSM suite à une plainte de la fédération des entreprises de la beauté).

Dreno et al., (2019) notent que bien que le phénoxyéthanol soit structurellement un éther de glycol, ses propriétés physiques et chimiques diffèrent des autres éthers de glycol (plus faible volatilité, ...). En outre, il n'est pas considéré comme toxique pour la reproduction ni comme perturbateur endocrinien.

Concernant l'exposition par inhalation, les travaux de la Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF) de 2007, non publiés mais consulté par le SCCS (2016) et la DFG (2019) rapportent les résultats d'une étude subaiguë de 14 jours pendant laquelle des rats Wistars (5 animaux par sexe et par dose) ont été exposés à 0 ; 48,2 ; 246 et 1070 mg/m³ (concentrations mesurées) 6 heures par jour, 5 jours par semaine. Des effets locaux (hyperplasie, dégénération et métaplasie de l'épithélium respiratoire de la cavité nasale) ont été observés. Le NOAEC est fixé à 48,2 mg/m³.

Sur base d'une correction temporelle hebdomadaire et des facteurs d'incertitude UFA (10), UFH (10) et UFS (10) et d'un facteur modificateur additionnel de 10 (données

d'exposition subaigües), la VTR orale à seuil locale s'établit à $3,4 \cdot 10^{-3} \text{ mg/m}^3$. Cette valeur est également considérée pour la protection contre les effets systémiques.

Concernant l'exposition par voie orale, les résultats de plusieurs études (non publiées) sont présentés notamment dans le rapport du SCCS (2016). L'ECHA, dans le cadre de la procédure REACH, sélectionne une BMDL₁₀ de 369 mg/kg j à partir de plusieurs études chroniques et subchroniques menées chez le rat. L'effet (le plus critique) identifié est une hyperplasie rénale chez le rat mâle. SPAQuE choisit de suivre la sélection de l'ECHA et dérive une VTR sur base de cette BMDL₁₀ en tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFA_{TK}), des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5), UFH (10) et UFS (10), et d'un facteur modificateur de 10. La VTR orale systémique à seuil s'établit à $2,6 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg j}$.

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : $2,6 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg j}$ (SPAQuE sur base de ECHA).

VTR respiratoire à seuil locale et systémique : $3,4 \cdot 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ (SPAQuE sur base de BASF 2007).

Références

ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), 2009 (actualisation, 2016 et 2019). Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques. Paris, France.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), 2019. 2-phenoxyethanol. In The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Vol. 4 n°1. Ed. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Allemagne.

Dréno B et al., 2019. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. J Eur Acad Dermatol Venereol. 33 Suppl 7:15-24.

ECHA. REACH Registered substances factsheets: 2-phenoxyethanol ; EC number: 204-589-7 Accédé le 14/01/2021.

Rowe RC, Sheskey PJ and Quinn ME Eds, 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK. Pharmaceutical Press. UK.

SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), 2016. Opinion on Phenoxyethanol. Bruxelles, Belgique.

431 - 2-methylpentane-2,4-diol

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le 2-méthyl-2,4-pentanediol [107-41-5] plus connu sous la dénomination hexylène glycol (figure 1) est une molécule chirale (C4) produite à partir de 4-hydroxy-4-méthyl-2-pentanone (ou diacétonalcool) [123-42-2] et d'hydrogène [1333-74-0]. Elle existe sous forme racémique. Aucune distinction n'est faite entre les formes.

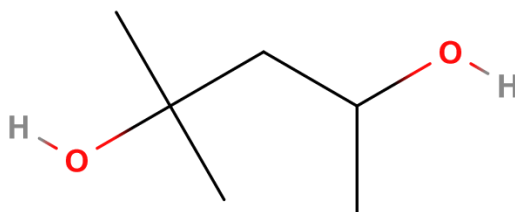


Figure 1. 2-méthyl-2,4-pentanediol

Le 2-méthyl-2,4-pentanediol est un solvant utilisé dans l'industrie des peintures et des encres d'imprimerie, dans la production de fluides hydrauliques, d'agents antigels, d'agents de nettoyage, ... Le 2-méthyl-2,4-pentanediol est également un intermédiaire de synthèse organique (INRS, 2008).

L'évaluation de la toxicité orale repose sur les travaux de Fabreguettes (1999), cités par l'EU-ECHA et l'OECD. Des rats Sprague-Dawley ont été exposés par gavage à des doses de 50, 150 et 450 mg/kg j de 2-méthyl-2,4-pentanediol pendant 90 jours (13 semaines). Certains animaux ont bénéficié d'une période de récupération de 4 semaines après la fin de l'exposition. Bien que le foie et les reins aient été touchés chez les animaux sacrifiés après 90 jours d'exposition, les auteurs estiment sur base des observations réalisées chez les animaux sacrifiés après récupération que les effets observés apparaissaient de manière transitoire. Pour cette raison, les auteurs décrivent un NOEL à 50 mg/kg j et un NOAEL à 450 mg/kg j. Sur base du NOAEL, tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFA_{TK}), des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5), UFH (10) et UFS (10), la VTR orale systémique à seuil s'établit à 0,32 mg/kg j.

Les données relatives aux expositions respiratoires chroniques basées sur des rapports non publiés ne sont pas utilisables (DFG, 2012). En outre, certaines VLEP ne sont pas pertinentes puisque liées à une aérosolisation du composé (pour simuler une aérosolisation des fluides de coupe) non représentative d'une exposition dans le cadre de la contamination des sols. L'exposition par voie respiratoire en milieu professionnel est supposée être faible au regard de la faible pression de vapeur du composé. Sur base des données disponibles, une dérivation voie à voie reste l'option la plus adéquate et conduit à une VTR respiratoire systémique de 1,1 mg/m³.

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : 0,32 mg/kg j (SPAQuE sur base de Fabreguette (199) cité par EU-ECHA).

VTR respiratoire systémique à seuil : 1,1 mg/m³ (SPAQuE v@v)

Références

DFG, 2012. Hexylene glycol [MAK Value Documentation, 2001]. In The MAK-Collection for Occupational Health and Safety.

EU-ECHA. REACH Registered substances factsheets: 2-methylpentane-2,4-diol. EC number: 203-489-0. Accédé le 18/01/2021.

Fabreguettes C., 1999. Hexylene glycol: 13-week study by oral administration (gavage) to rats followed by a four-week treatment-free period. Report from CIT study number 15837 TSR (and addendum) to Elf Atochem SA, France, Sponsor.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles), 2008. Fiches toxicologiques n°167 : 2-Méthyl-2,4-pentanediol.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) - Screening Information Dataset (SIDS), 2001. HEXYLENE GLYCOL - Initial Assessment Report for 13th SIAM (Bern, 6-9th November 2001).

432 - β -Alanine, N-(2-carboxyethyl)-, N-coco alkyl derivs., disodium salts

Mise à jour – SPAQuE 2021

Identité

La dénomination anglaise *β -Alanine, N-(2-carboxyethyl)-, N-coco alkyl derivs., disodium salts* [90170-43-7] (également référencée sous la dénomination *sodium coco β -iminodipropionate*) recouvre des molécules de type acide iminodipropionique substituées par une chaîne alkyle $[R-N-(CH_2CH_2COOH)_2]$.

La chaîne alkyl de type coco est une chaîne naturelle d'acides gras pairs majoritairement en C12 (voir à ce propos le calcul de la VTR de l'oxyde de diméthyl cocoamine). La Figure 1 (a) est une représentation du 3-[2-carboxylatoethyl(dodecyl)amino]propanoate disodique [3655-00-3] (la forme C12 seule) plus couramment dénommé lauriminodipropionate disodique.

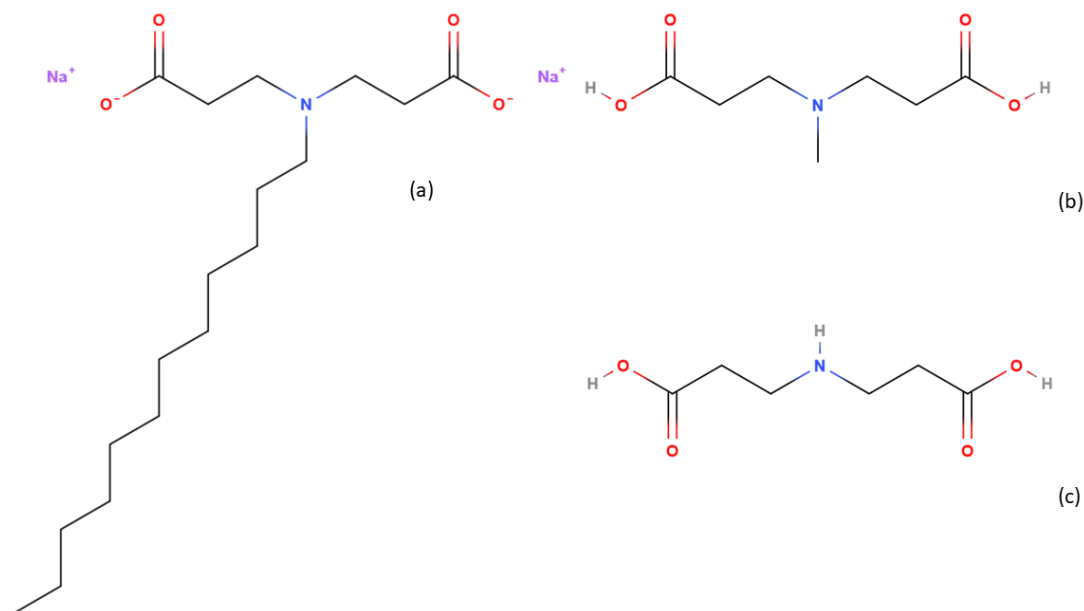


Figure 1. lauriminodipropionate disodique (a), acide 3-[2-carboxyethyl(méthyl)amino]propanoïque (b) et acide 3-[2-carboxyethylamino]propanoïque (c).

Toxicité

Au vu du caractère mixte (chaînes alkyls de longueurs différentes) de la molécule d'intérêt, SPAQuE a tenu à vérifier qu'il n'existait aucune information toxicologique pertinente concernant deux composés similaires et plus simples à savoir les acides iminodipropioniques substitués respectivement par une méthyl [2155-95-3] (Fig 1 (b)) et un proton [505-47-5] (Fig 1 (c)).

Les sels d'acides iminodipropioniques sont excrétés tels quels après conjugaison ou oxydés par la monoamine oxydase au niveau hépatique en N-oxyde conjugable ou clivable en oxime. La chaîne alkyl est métabolisée par β -oxydation.

Aucune VTR n'a pu être identifiée dans les bases de données classiques. Toutefois, l'ECHA renseigne un NOAEL de 43 mg/kg.j issu de travaux de l'US-EPA. Bien qu'introuvable sur le site de l'US-EPA, cette dernière a publié dans le cadre de la réglementation environnementale (*Title 40 of the Code of Federal Regulations*) les résultats d'investigations toxicologiques ainsi que la dérivation d'une VTR orale systémique à partir du NOAEL précité (US-EPA, 2011). La VTR orale s'établit à 0,43 mg/kg.j.

Sur bases des informations reprises par l'ECHA et en les recoupant avec les données de l'US-EPA, il semble que des rats (souches non précisées) ont été exposés (a priori par gavage) au sel sodique de l'acide iminodipropionique N-cocoalkylé. La durée d'exposition serait de 14 jours avant accouplement et continuée pendant 28 jours pour les mâles et jusqu'au jour 4 de la lactation pour les femelles. L'ECHA estime que le protocole suit les règles OCDE 422. Les doses d'exposition seraient (au moins) de 43, 160 et 600 mg/kg.j.

Les investigateurs ont observé une diminution de la consommation et une augmentation du poids chez les mâles et les femelles aux doses de 160 et 600 mg/kg.j. A ces doses les investigateurs ont observé des modifications au foie, à l'estomac et aux reins : augmentation du poids du foie et des reins (600 mg/kg.j), modifications histologiques au niveau du rein (mâles), épaississement de l'épithélium non glandulaire de l'estomac, ... Aucun effet reprotoxique n'a été observé.

La molécule est probablement très peu ou pas volatile. La définition d'une VTR pour la voie respiratoire ne trouve son sens que dans la nécessité de cette dernière pour un calcul via S-RISK. Par défaut, SPAQuE applique la conversion voie à voie, la VTR respiratoire à seuil systémique s'établit à 1,5 mg/m³.

Conclusions

VTR orale à seuil systémique : 0,43 mg/kg.j (US-EPA, 2011)

VTR respiratoire à seuil systémique : 1,5 mg/m³ (SPAQuE v@v).

Ces VTR s'appliquent à toutes les sels (sodiques, potassiques et d'ammonium) des acides iminodipropioniques N alkylés en C8 à C18 (y compris les mélanges) et en particulier les molécules reprises par l'US-EPA portant les CAS-RN suivant :

- 110676-19-2
- 3655-00-3
- 61791-56-8
- 14960-06-6
- 26256-79-1
- 90170-43-7

Les molécules portant les CASRN 91696-17-2 et 97862-48-1 n'ont pu être identifiées avec certitude, mais semblerait appartenir à la même catégorie.

Références

ECHA. REACH Registered substances factsheets: β -Alanine, N-(2-carboxyethyl)-, N-coco alkyl derivs., disodium salts; EC number: 290-476-8. Accédé le 29/01/2021.

US-EPA, 2011. Sodium and Potassium Salts of N-alkyl (C8-C18)-beta-iminodipropionic acid - Exemption From the Requirement of a Tolerance. [EPA-HQ-OPP-2009-0098; FRL-8861-9]. Federal Register Vol 76, No. 24 pp 6335-6341.

434 - Sulfuric acid, mono-C8-10-alkyl esters, sodium salts

Mise à jour – SPAQuE 2021

Les sels d'alkyl sulfate et sels d'alkyl éther sulfate (*parfois dénommés Alcohol ethoxylate sulfate*) sont des agents tensioactifs anioniques répondant respectivement aux formules générales $C_nH_{2n+1}SO_4^- M^+$ et $C_nH_{2n+1}(OCH_2CH_2)_mSO_4^- M^+$.

Dans le cadre de la présente analyse toutes les chaînes des sels alkyls sulfate considérées sont supposées à nombre de carbones pair.

Identité

Alkyl sulfates

Le tableau 1 reprend les numéros CAS des sels sodiques, d'ammonium et potassiques d'alkyl sulfate de C8 à C18 (donc $n=8$ à 18).

Tableau 1. Sels d'alkyl sulfate.

Nb C (n)	Nom	CASRN par contre-ion		
		Na ⁺	NH ₄ ⁺	K ⁺
C8	octyl sulfate	142-31-4	67633-88-9	30862-33-0
C10	decyl sulfate	142-87-0	13177-52-1	7739-63-1
C12	dodecyl sulfate	151-21-3	2235-54-3	4706-78-9
C14	tetradecyl sulfate	1191-50-0	52304-21-9	13419-37-9
C16	hexadecyl sulfate	1120-01-0	4696-47-3	7065-13-6
C18	octadecyl sulfate	1120-04-3	4696-46-2	7739-61-9

En outre les numéros CAS [85338-42-7] (objet de la demande) et [68611-55-2] se rapportent respectivement aux mélanges C8-C10 (sodique) et C10-C16.

Le sodium dodecyl sulfate (SDS) ou lauryl sulfate de soude [151-21-3] sera considéré comme le représentant de cette famille au vu de son usage répandu (pharmacie, cosmétique, laboratoire, industrie, ...).

Alkyl ether sulfate ou alcohol ethoxylate sulfate

Les alkyl éther sulfate sont parfois décrits sur base de la formule C_xEO_nS ou C_xAE_nS (Health Canada, 2019 ; Soap and Detergent Association, 1991)

Le numéro CAS [150413-26-6] (objet de la demande) n'apparaît pas dans les bases de données PubChem (NIH-NCBI) et ChemID (NIH-NLM), selon l'ECHA il se rapporterait

à un sel sodique du sulfate de l'alcool isotricedanol éthoxylé (une chaîne alkyl impaire).

Selon la présentation commerciale disponible sur internet de KLK Kolb Specialties B.V. intitulée Specialised Surfactants for Specific Cleaning Applications, le SERVO SP 2010 ([150413-26-6] (objet de la demande)) serait un alkyl ether sulfate, sans plus d'autres précisions. Les CASRN [68585-34-2] et [67762-19-0] se rapportent aux sels sodique et d'ammonium des alkyl ether sulfate en C10-C16 (Poly(oxy-1,2-ethanediyl), alpha-sulfo-omega-hydroxy-, C10-16-alkyl ethers).

La recherche PubChem pour la structure correspondante non ramifiée et mono éthoxylée [CCCCCCCCCCCCOCCOS(=O)(=O)[O-].[Na+]] renvoie au 2-tridecoxyethyl sulfate de sodium [54116-08-4]. Les structures identiques en C9, C11, C15 n'existent pas dans PubChem. La structure en C17 existe mais n'a pas de CASRN. SPAQuE fait le choix de rechercher les informations disponibles pour des composés proches, à nombre de carbone pair (puisque généralement plus présents), tels qu'ils ont pu être identifiés et repris au tableau 2. Le tableau 2 collationne les numéros CAS des sels sodiques et d'ammonium d'alkyl éther sulfate de C8 à C18 (donc n=8 à 18).

Toxicité

Alkyl sulfates

Les données les plus pertinentes sont extraites du rapport de Santé Canada (Health Canada, 2017). Santé Canada se rapporte aux études subchroniques réalisées chez le rat par Walker et al. (1967) et Henkel KGaA (1987, non publiée). Walker et al. (1967) ont exposé pendant 90 jours des rats à 0, 3, 17, 86, 430 mg/kg j de sodium dodecyl sulfate (SDS) [151-21-3]. Les seuls effets observés touchent le poids des organes (en particulier le foie). Les auteurs établissent le NOAEL à 86 mg/kg j. Ces données sont confirmées par les travaux réalisés par l'industriel allemand Henkel KGaA (1987, non publiés) qui établissent un NOAEL à 90 mg/kg j suite à une exposition de rats par gavage pendant 28 jours. L'effet local irritatif au niveau du tractus gastro-intestinal observé lors de cette étude ne semble pas pertinent pour déduire une VTR orale locale dans le cadre de la recherche de VTR pour S-RISK.

Sur base d'un NOAEL de 86 mg/kg j et tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFA_{TK}), des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5), UFH (10) et UFS (10), La VTR orale systémique à seuil s'établit à $6,2 \cdot 10^{-2}$ mg/kg j. L'exposition par inhalation dans le contexte d'une exposition environnementale n'est pas sujette à inquiétude. Pour l'usage de S-RISK, SPAQuE choisit de dériver voie à voie la VTR orale en VTR respiratoire. La VTR respiratoire systémique s'établit à 0,22 mg/m³.

Alkyl ether sulfates

Il n'existe aucune étude exploitable pour dériver une VTR. Health Canada (2019) n'estime pas la substance préoccupante. Seule l'étude de Tusing et al. (1962), testant le 2-[2-(2-dodecoxyethoxy)ethoxy]ethyl sulfate ou C₁₂EO₃S [13150-00-0] citée par Soap and Detergent Association (The) (1991) peut apporter quelques données chiffrées. Si ces données confirment que les substances sont probablement peu toxiques, malheureusement elles ne sont pas directement exploitables.

Aux fins de détermination d'une VL_H, SPAQuE estime en première intention pouvoir appliquer aux alkyls éther sulfates les VTR des alkyls sulfates.

Conclusions

Pour toutes les substances appartenant aux groupes des sels d'alkyl sulfate et des sels d'alkyl éther sulfate (tableau 2) :

VTR orale systémique : $6,2 \cdot 10^{-2}$ mg/kg j (SPAQuE sur base de Walker (1967)).

VTR respiratoire systémique : 0,22 mg/m³ (SPAQuE v@v).

SPAQuE n'estime pas nécessaire d'étendre la VTR orale à un effet local. SPAQuE souligne toutefois que les substances visées, si elles étaient présentes sous forme pure poseraient un problème en matière de toxicité percutanée.

SPAQuE estime que la toxicité sur les écosystèmes des substances visées doit être investiguée.

Tableau 2. Sels d'alkyl éther sulfate (à nombre de carbone pair)

Nb de C (n)	Nb d'éthoxylation (m)	Nom	CASRN par contre-ion	
			Na ⁺	NH ₄ ⁺
C8	1	2-octoxyethyl sulfate	-	52286-18-7
C10	1	2-decoxyethyl sulfate	55901-67-2	52286-19-8
C12	1	2-dodecoxyethyl sulfate	15826-16-1 9004-82-4	27139-99-7
C14	1	2-tetradecoxyethyl sulfate	3694-74-4	-
C16	1	2-hexadecoxyethyl sulfate	14858-54-9 68187-52-0	-
C18	1	2-octadecoxyethyl sulfate	14858-61-8	-
C8	2	2-(2-octoxyethoxy)ethyl sulfate	-	-
C10	2	2-(2-decoxyethoxy)ethyl sulfate	-	56049-86-6
C12	2	2-(2-dodecoxyethoxy)ethyl sulfate	3088-31-1	27140-00-7
C14	2	2-(2-tetradecoxyethoxy)ethyl sulfate	-	56049-82-2
C16	2	2-(2-hexadecoxyethoxy)ethyl sulfate	14858-55-0	-
C18	2	2-(2-octadecoxyethoxy)ethyl sulfate	-	-
C8	3	2-[2-(2-octoxyethoxy)ethoxy]ethyl sulfate	-	-
C10	3	2-[2-(2-decoxyethoxy)ethoxy]ethyl sulfate	-	67923-90-4
C12	3	2-[2-(2-dodecoxyethoxy)ethoxy]ethyl sulfate	13150-00-0	27140-01-8
C14	3	2-[2-(2-tetradecoxyethoxy)ethoxy]ethyl sulfate	25446-80-4	119105-13-4
C16	3	2-[2-(2-hexadecoxyethoxy)ethoxy]ethyl sulfate	-	56049-85-5
C18	3	2-[2-(2-octadecoxyethoxy)ethoxy]ethyl sulfate	-	-

Références

- Health Canada, 2017. Screening Assessment Alkyl Sulfates and α -Olefin Sulfonate Group Chemical Abstracts Service Registry Numbers 139-96-8, 151-21-3, 2235-54-3 and 68439-57-6. Rapport En14-293/2017E-PDF. ISBN: 978-0-660-23661-2
- Henkel KGaA. 1987. Texapon K 12: 28-Tage-Test mit wiederholter oraler Verabreichung an Ratten. Dusseldorf (DE): Henkel KGaA. 67 p. Report No. 870121. Non Publiée – Citée par Health Canada, 2017..
- Walker AIT et al., 1967. Toxicity of sodium lauryl sulphate, sodium lauryl ethoxysulphate and corresponding surfactants derived from synthetic alcohols. Food Cosmet Toxicol. 5:763–769.
- Health Canada, 2019. Draft Screening Assessment. Poly(alkoxylates/ethers). Group Chemical Abstracts Service Registry Numbers : 9002-92-0, 61791-24-0, 68439-45-2, 9002-93-1, 61791-26-2, 68439-46-3, 9004-82-4, 66455-14-9, 68439-50-9, 9036-19-5, 67762-19-0, 68439-72-5, 25322-69-4, 68002-97-1, 68585-34-2, 28724-32-5, 68131-39-5, 68603-75-8, 30525-89-4, 68155-39-5, 68951-67-7.
- Soap and Detergent Association (The), 1991. Environmental and Human Safety of Major Surfactants. Volume I. Anionic Surfactants. Part 2. Alcohol Ethoxy Sulfates. Final Report. New York.
- Tusing TW et al., 1962. . Toxicologic studies on sodium lauryl glyceryl ether sulfonate and sodium lauryl trioxyethylene sulfate. Toxicol Appl Pharmacol. 4:402-9.

451 - propane-1,2-diol

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le propylène glycol dénommé selon la nomenclature IUPAC propane-1,2-diol ou encore 1,2-propanediol ou 1,2-dihydroxypropane est le monomère des oligomères de glycols de la série P (voir notre avis dans le cadre du dossier 1268).

Le propylène glycol est un solvant et un véhicule largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique et agro-alimentaire (Rowe, 2009 ; Fowles, 2013).

Toxicocinétique

L'absorption du propylène glycol après inhalation n'est pas documentée. La principale voie de métabolisation passe par le lactaldéhyde et le lactate sous l'action respectivement de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénase. Le lactate entre dans cycle de néoglucogenèse.

Toxicité

Le propylène glycol apparaît peu toxique par voie orale (Fowles, 2013). Des VTR pour des expositions répétées sont disponibles. Ces VTR s'établissent autour des 20 mg/kg j (EFSA, 2011 reprenant JECFA 1974, US-EPA-PPRTV, 2008).

Par inhalation, l'ATSDR (1997) propose un MRL de 0,009 ppm (voie respiratoire durée intermédiaire) [0,028 mg/m³ à 1 atmosphère et 20°C]. Le MRL proposé par l'ATSDR (1997) est basé sur les travaux de Suber et al. (1989). Toutefois, l'US-EPA-PPRTV (2008) qui a revu la toxicité du propylène glycol 10 ans après l'évaluation de l'ATSDR, exclut la possibilité d'établir une VTR par inhalation sur base de l'étude de Suber au motif que le mode d'exposition des rats n'est pas représentatif d'une exposition humaine. Suber et al. (1989) ont, effectivement, exposé les rats « nose-only » avec une atmosphère générée par nébulisation subsonique (Wright jet baffle nebulizer).

Les valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP) s'établissent pour les plus faibles d'entre-elles à 155 mg/m³ (Ontario, 2020). Cette valeur est applicable uniquement aux vapeurs et non aux particules. D'autres institutions (Royaume-Uni, Irlande, Australie, ...) établissent leur VLEP à ± 470 mg/m³.

En outre, l'US-EPA-PPRTV (2008) souligne que la pression de vapeur du composé à température ambiante est très faible (< 0,15 mm Hg) et que sa demi-vie dans l'air est inférieure à un jour.

La dérivation voie à voie conduit à une VTR respiratoire de 70 mg/m³. La dérivation à partir de la VLEP s'établit à 4 mg/m³ tenant compte de la correction temporelle et d'un facteur de sécurité de 10.

Bien que SPAQuE ne puisse scientifiquement pas prendre position dans l'évaluation de la pertinence du travail de Suber et al. (1989), il est manifeste que la différence entre les VLEP (155 ou 470 mg/m³) et la VTR respiratoire intermédiaire (0,028 mg/m³ voire 0,0028 mg/m³ si l'on considère le caractère intermédiaire (subchronique) des travaux de Suber et al.) est anormalement élevée.

Au regard des données, SPAQuE propose d'établir le jeu de VTR à 20 mg/kg.j pour la voie orale et arbitrairement à 1 mg/m³ pour la voie respiratoire.

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : 20 mg/kg.j (JECFA, 1974)

VTR respiratoire systémique à seuil : 1 mg/m³ (SPAQuE)

Références

ATSDR, 1997. Toxicological profile for propylene glycol. ATSDR, Atlanta USA.

EFSA (Panel on Contaminants in the Food Chain -CONTAM), 2011. Scientific Opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the Annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils – Part I of III. EFSA Journal 9(12):2482-2543.

Fowles JR et al., 2013. A toxicological review of the propylene glycols. Crit Rev Toxicol. 43(4):363-90.

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), 1974. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series No. 5. Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO, Geneva, Switzerland.

Ontario (Ministry of labour), 2020. Current Occupational Exposure Limits for Ontario Workplaces Required under Regulation 833. https://www.labour.gov.on.ca/english/hs/pubs/oel_table.php.

Rowe RC, Sheskey PJ and Quinn ME Eds, 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK. Pharmaceutical Press. UK.

Suber RL et al., 1989. Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. Food Chem Toxicol. 27(9):573-83.

US-EPA-PPRTV, 2008. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values Propylene glycol (CASRN 57-55-6).

447 - Oxydipropanol

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le dipropylène glycol est un dimère de propylène glycol [57-55-6] obtenu par condensation / déshydratation. Comme le propylène glycol est un diol (non symétrique), il existe trois molécules distinctes résultant de cette condensation à savoir les 2-(1-hydroxypropan-2-yloxy)propan-1-ol [108-61-2] (Figure 1 (a)), 1-(2-hydroxypropoxy)propan-2-ol [110-98-5] (Figure 1 (b)) et 2-(2-hydroxypropoxy)propan-1-ol [106-62-7] (Figure 1 (c)).

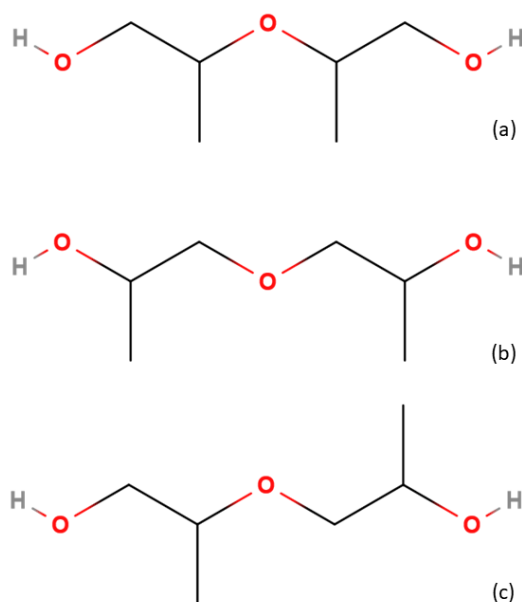


Figure 1. Isomère de position du dipropylène glycol : 2-(1-hydroxypropan-2-yloxy)propan-1-ol [108-61-2] (a), 1-(2-hydroxypropoxy)propan-2-ol [110-98-5] (b) et 2-(2-hydroxypropoxy)propan-1-ol [106-62-7] (c).

La recherche des données toxicologiques s'est opérée sur les CASRN [25265-71-8], [106-62-7], [108-61-2], [110-98-5] et [25332-63-4] (équivalent au 106-62-7). Aucune VTR n'a été identifiée. La DFG (2018) propose une VLEP de 100 mg/m³.

L'étude critique pour la détermination d'une VTR est l'étude chronique menée chez le rat par voie orale par le NTP en 2004. Cette étude fait partie d'un ensemble d'études avec expositions subaiguë, subchronique et chronique menées tant chez le rat que chez la souris. Les expérimentateurs du NTP ont exposé pendant 2 ans des rats F344/n (50 mâles et 50 femelles) au dipropylène glycol via l'eau de boisson. L'eau de boisson contenait 0, 2500, 10000 ou 40000 ppm de dipropylène glycol. Ces doses sont équivalentes à des doses journalières moyennes de 115, 470, et 3040 mg/kg (mâles) et 140, 530, et 2330 mg/kg (femelles).

Des effets rénaux, hépatiques et au niveau de l'épithélium olfactif (après exposition orale) ont été observés.

Les effets rénaux à savoir une néphropathie progressive chronique (*chronic progressive nephropathy* CPN) n'ont pas été pris en considération car non pertinents pour une extrapolation à l'homme (Hard, 2013).

Les effets hépatiques sont d'une part des inflammations localisées chez les mâles et d'autre part l'hyperplasie du conduit biliaire observable chez les deux sexes mais à des niveaux de concentrations différents.

Enfin, les effets olfactifs sont caractérisés par une dégénérescence de l'épithélium (nasal). Le rapport du NTP (2004) ne mentionne pas de NOAEL mais bien les chiffres bruts tel que repris ci-dessous.

TABLE 9
Incidences of Nonneoplastic Lesions of the Kidney, Liver, and Nose in Rats
in the 2-Year Drinking Water Study of Dipropylene Glycol

	0 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm	40,000 ppm
Male				
Kidney ^a	47	50	50	48
Nephropathy ^b	41 (2.1) ^c	47 (2.2)	50* (2.8)	48* (3.9)
Transitional Epithelium, Hyperplasia	1 (1.0)	3 (1.3)	7* (1.3)	9** (1.0)
Liver	50	50	49	48
Inflammation, Focal, Granulomatous	22 (1.0)	26 (1.1)	42** (1.5)	27* (1.4)
Inflammation, Focal, Histiocytic	18 (1.1)	27 (1.2)	46** (1.5)	48** (2.9)
Bile Duct, Hyperplasia	34 (1.5)	38 (1.5)	43 (1.4)	44** (1.4)
Basophilic Focus	24	35*	26	45**
Clear Cell Focus	22	22	23	2**
Centrilobular, Necrosis	15 (1.9)	11 (1.7)	12 (1.8)	3* (2.7)
Nose	46	50	50	49
Olfactory Epithelium, Atrophy	4 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.0)	34** (1.0)
Olfactory Epithelium, Degeneration	0	0	0	7** (2.4)
Thrombosis	2 (3.0)	5 (2.4)	4 (2.0)	9** (2.9)
Female				
Liver	50	50	50	49
Inflammation, Focal, Granulomatous	30 (1.2)	33 (1.2)	37 (1.1)	26 (1.2)
Bile Duct, Hyperplasia	2 (1.5)	3 (1.0)	7 (1.1)	18** (1.2)
Clear Cell Focus	10	16	20*	17
Mixed Cell Focus	1	7*	7*	4
Nose	48	48	46	49
Olfactory Epithelium, Degeneration	0	0	0	9** (2.4)

* Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group by the Poly-3 test
** $P \leq 0.01$
^a Number of animals examined microscopically
^b Number of animals with lesion
^c Average severity grade of lesions in affected animals: 1=minimal, 2=mild, 3=moderate, 4=marked

Extrait du rapport du NTP (2004)

L'ECHA estime les études menées par le NTP appropriées pour la dérivation des DNEL (derived no-effect level). Pour l'ECHA, le NOAEL est fixé à 470 et 530 mg/kg j respectivement pour les mâles et les femelles sur base de l'hyperplasie du conduit biliaire et de la dégénération de l'épithélium olfactif.

Hartwig & MAK Commission (2018) (pour la DFG) considèrent, eux, un NOAEL à 115 mg/kg j pour l'inflammation hépatique chez le mâle.

SPAQuE considère qu'il est approprié de définir le NOAEL à 115 mg/kg j.

Sur la base d'un NOAEL de 115 mg/kg j et tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFA_{TK}), des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5) et UFH (10). La VTR orale systémique à seuil s'établit à ~ 1 mg/kg j.

Les NOAEL rapportés dans les documents de l'OCDE (2001) et antérieurs à la publication du rapport du NTP (2004) sont systématiquement supérieurs à ceux déterminés sur base des données du NTP.

En l'absence de données d'exposition par inhalation et tenant compte de l'action sur l'épithélium olfactif (action considérée comme systémique puisque résultant d'une exposition par voie orale même si elle s'exerce au niveau local lors d'une exposition par inhalation), SPAQuE procède pour l'usage avec S-RISK à une dérivation voie à voie. La VTR respiratoire systémique à seuil arrondie s'établit à 3 mg/m³.

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : 1 mg/kg j (SPAQuE sur base de NTP, 2004)

VTR respiratoire systémique à seuil : 3 mg/m³ (SPAQuE voie à voie)

Références

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), 2018. List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 54. Wiley-VCH / DFG. Bonn Allemagne.

ECHA. REACH Registered substances factsheets: 1,1'-Oxybis(2-propanol); EC number: 246-770-3 Accédé le 08/04/2021.

Hard GC et al., 2013 Consideration of rat chronic progressive nephropathy in regulatory evaluations for carcinogenicity. Toxicol Sci. 132(2):268-75.

Hartwig A & MAK Commission, 2018. Dipropylene glycol, In The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Vol. 3 n°3. Ed. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Allemagne.

NTP (National Toxicology Program), 2004. NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of Dipropylene glycol (CAS no. 25265-71-8) in F344/n rats and B6C3F1 mice (drinking water studies) NTP TR 511.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) - Screening Information Dataset (SIDS), 2001. Dipropylene glycol (mixed isomers and dominant isomer) CAS N°:25265-71-8 & 110-98-5) - Initial Assessment Report for 11th SIAM (USA, January 23-26, 2001).

399 - Acrylonitrile

Mise à jour – SPAQuE 2021

L'acrylonitrile (Figure 1) est un composé organique très réactif utilisé notamment dans la production de fibres acryliques et de résines (p.ex. acrylonitrile – butadiène – styrène).

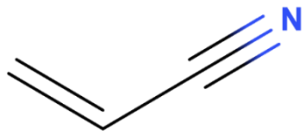


Figure 1 : Acrylonitrile

Effets cancérogènes

L'acrylonitrile est un composé cancérogène (avéré ou suspecté) pour l'ensemble des institutions consultées (tableau 1).

Tableau 1. Classification actuelle en termes de cancérogenèse

Institution	Classification	Date d'évaluation
IARC, 1999	2B*	1999
USEPA, 1991	B1	1987
EU	1B (H350)	-
NTP, 2016	RAHC	1981
OEHHA, 2011	list 65	1987

* classé 2A en 1982

La VTR orale sans seuil de l'US-EPA (IRIS, 1991) fixée en 1987 à 0,54 (mg/kg j)⁻¹ est préférée à celle de l'OEHHA (2011) (1 (mg/kg j)⁻¹) qui semble être une simple dérivation voie à voie. La VTR de l'US-EPA peut être appliquée tant aux effets locaux que systémiques puisqu'elle repose à la fois sur une atteinte cérébrale (astrocytomes) et stomacale (papillomes et carcinomes).

Par voie respiratoire, les données sont d'une interprétation plus complexe. WHO (2000) émet un IUR arbitraire (qui ne repose pas sur un effet) de 0,02 (mg/m³)⁻¹. Plusieurs IUR (US-EPA/IRIS 1987 ; OEHHA, 1998) dérivent de l'étude épidémiologique de O'Berg (1980) étudiant l'incidence des cancers du poumon. L'OEHHA établit, en 1988, un IUR révisé à hauteur de 0,29 (mg/m³)⁻¹. Cet IUR est préféré à celui de WHO (2000) et à celui de l'US-EPA (1987) dont il dérive parce qu'il intègre une période d'exposition plus importante et tient compte plus adéquatement de l'incertitude des observations. Toutefois cet IUR doit être considéré comme se référant à un effet local.

Le seul IUR pouvant être attaché à un effet systémique est celui présenté par HEALTH-CANADA (1999). Sur base d'une TC₀₅ de 6,0 mg/m³, un IUR basé sur des effets systémiques (tumeurs cérébrale et de la moelle épinière) de 8,3·10⁻³ (mg/m³)⁻¹ est proposé. Le document du CICAD (2000) clarifie l'exposé de HEALTH-CANADA (1999).

Effets non cancérigènes

La VTR orale à seuil systémique sélectionnée est celle proposée par l'ATSDR (1990) pour des effets hématologiques. Elle s'établit à 0,04 mg/kg.j. Toutefois, il est nécessaire de souligner que l'ATSDR a proposé une VTR orale à seuil systémique subchronique de 0,01 mg/kg.j basée sur une diminution du nombre de spermatozoïde chez la souris. La VTR subchronique est ici inférieure à la VTR chronique ! Néanmoins, au vu de la faible différence (facteur 4) SPAQuE conserve le MRL chronique de l'ATSDR.

Une seule VTR respiratoire à seuil chronique a été identifiée : celle proposée par l'US-EPA/IRIS (1991) qui s'élève à $2 \cdot 10^{-3}$ mg/m³. L'effet critique observé dans l'étude de Quast et al. (1980) est une dégénération et une inflammation de l'épithélium respiratoire du nez. Les auteurs observent également une hyperplasie des cellules sécrétant le mucus.

Les valeurs limites d'exposition professionnelle (TWA 8 heures) en Belgique, en France et au Royaume-Uni sont de 2 ppm (~ 4,4 mg/m³). Au vu du caractère cancérigène, certaines institutions (DFG, SUVA) ne proposent pas de VLEP. Comme souvent, on ne dispose pas d'informations précises relatives à l'effet critique sur lequel est basée la VLEP. Le *Committee for Risk Assessment* sous l'égide de l'ECHA (2018) qui propose une VLEP (TWA 8 heures) à 1 mg/m³ soutient que l'effet principal est celui causant des cancers à de multiples localisations. La VLEP n'est donc pas utilisable pour en dériver une VTR respiratoire systémique chronique à seuil.

La dérivation voie à voie sur base de la VTR orale (0,04 mg/kg.j) conduit à une VTR respiratoire de 0,14 mg/m³. SPAQuE suggère donc de considérer la VTR ainsi dérivée comme VTR respiratoire systémique chronique à seuil.

Conclusions

Les VTR sélectionnées sont :

VTR sans seuil

OSF locale et systémique : 0,54 (mg/kg.j)⁻¹ (US-EPA/IRIS, 1987)

IUR systémique : $8,3 \cdot 10^{-3}$ (mg/m³)⁻¹ (HEALTH-CANADA, 1999 ; CICAD, 2000)

IUR local : 0,29 (mg/m³)⁻¹ (OEHHA, 1988)

VTR à seuil

Orale systémique chronique : 0,04 mg/kg.j (ATSDR, 1990)

Respiratoire systémique chronique : 0,14 mg/m³ (SPAQuE dérivation voie à voie)

Respiratoire locale chronique : $2 \cdot 10^{-3}$ mg/m³ (US-EPA/IRIS, 1991)

Références

Arrêté royal du 11 mars 2002 relatif à la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (MB 14.3.2002, Ed. 2; erratum M.B. 26.6.2002, Ed. 2)

ATSDR (US-CDC-Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 1990. Toxicological profile for acrylonitrile. ATSDR, Atlanta USA.

CICAD (WHO-Concise International Chemical Assessment Document), 2002. Acrylonitrile. n°39. WHO, Genève Suisse.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), 2018. List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 54. Wiley-VCH / DFG. Bonn Allemagne.

ECHA (EU-ECHA-Committee for Risk Assessment), 2018. Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Acrylonitrile.

ECHA Base de données de l'inventaire C&L. <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. accédé en juillet 2020.

Health Canada, 2000. Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List. Supporting documentation for acrylonitrile. Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate.

HSE-COSHH (Health and Safety Executive-Control of Substances Hazardous to Health, 2005. EH40/2005 Workplace exposure limits. Third edition 2018.

IARC, 1999. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 71, Lyon France.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles). <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65>. Accédé mai 2019.

NTP (National Toxicology Program), 2016. Report on Carcinogens. 14th Ed. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14>.

O'Berg MT, 1980. Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile. J. Occup. Med. 22(4): 245-252.

OEHHA, 2011. Technical Support Document for Cancer Potency Factors 2009. Appendix B: Chemical-Specific Summaries of the Information Used to Derive Unit Risk and Cancer Potency Values.

Quast JF et al., 1980. A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile following inhalation exposure of rats. Dow Chemical Co., Toxicology Research Laboratory, Midland, MI.

SUVA [Schweizerische Unfallversicherungsanstalt]. <https://www.suva.ch/fr-CH/materiel/directives-et-textes-de-lois/grenzwerte-am-arbeitsplatz-mak-werte-applikation/#59317A47178F431595269A7BB5018B2A=%3Fflang%3Dfr-CH>. Accédé en mai 2019

US-EPA (IRIS), 1991. Chemical Assessment Summary: Acrylonitrile - CASRN 107-13-1.

WHO, 2000. Air quality guidelines for Europe. Second edition. WHO Regional Publications, European Series, No. 91. Geneva Suisse.

400 - Butyl acrylate

Mise à jour – SPAQuE 2021

Le butylacrylate [141-32-2] (Figure 1) est un intermédiaire dans la production de résines polymériques.

Toxicocinétique et métabolisme

Chez le rat, le butylacrylate est rapidement absorbé et métabolisé par hydrolyse du lien ester en acide acrylique [79-10-7] et en butanol [71-36-3] (Figure 1).

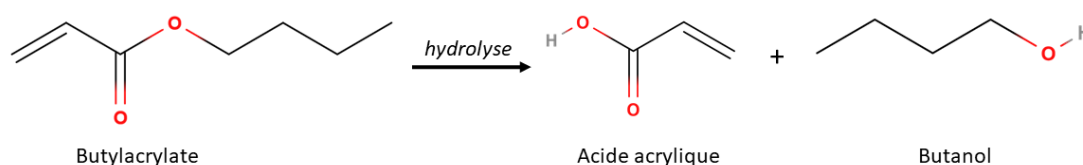


Figure 1. Hydrolyse du butylacrylate en acide acrylique et en butanol
Il n'existe pas à notre connaissance de VTR relative au butylacrylate.

Effets cancérigènes

Le butylacrylate n'est pas suspecté d'être cancérigène. L'IARC (1999) le classe en catégorie 3.

Effets toxiques non cancérigènes

HEALTH-CANADA (2018) a publié une « évaluation préalable du Groupe des acrylates et méthacrylates » qui reprend les grandes lignes du document SIDS (Screening Information Dataset) de l'OECD (2002). Le rapport de l'OECD s'appuie sur des études non publiées de la Badische Anilin- & Soda-Fabrik (BASF, 1978 & 1979). Les seules publications disponibles ont été rédigées d'une part par Reininghaus (1991) et des collaborateurs du département de toxicologie de BASF à Ludwigshafen et d'autre part par Gorzinski (Dow Chemical) sous la forme d'un abstract présenté lors de la Conférence annuelle de la *Society of Toxicology* en 1982.

Nous n'avons pas trouvé traces de travaux sur le butylacrylate réalisés par des équipes indépendantes de l'industrie chimique.

Une VTR orale à seuil systémique chronique peut être dérivée des observations de Gorzinski et al (1982). Ces derniers ne rapportent, dans le cadre d'une étude d'exposition subchronique (90 jours) de rats (mâles et femelles), qu'une diminution de consommation d'eau et une légère diminution de poids. L'OCDE fixe le NOAEL à 84 mg/kg j c'est-à-dire la plus haute dose testée chez les mâles. Tenant compte des facteurs d'incertitude UFA (2,5), UFH (10) et UFS (10) et d'une correction allométrique, la VTR orale s'établit à $6 \cdot 10^{-2}$ mg/kg j.

Au vu des données disponibles, il est opportun de proposer des VTR respiratoires à seuil locale et systémique (reprotoxique). L'OECD (2002) rapporte les résultats d'une première étude lors de laquelle des rats ont été exposés pendant 2 ans à des concentrations de 0, 15, 45, ou 135 ppm. L'étude met en évidence une légère atrophie de la partie nerveuse de l'épithélium olfactif dès une exposition de 15 ppm³⁷.

Si cette valeur est considérée comme un LOAEL, la VTR qui en dérive sur base des facteurs d'incertitude UFA, UFH et UFL (10^3) est de $1,4 \cdot 10^{-2}$ mg/m³.

L'OECD (2002) citant BASF (1979) relate les conclusions d'une étude de toxicologie de la reproduction au cours de laquelle des rats Sprague Dawley ont été exposés au butylacrylate à hauteur de 25, 135 et 250 ppm pendant 6 heures par jour, des jours 6 à 15 de la gestation. Les auteurs identifient un NOAEL à hauteur de 25 ppm tant pour la toxicité maternelle (p.ex. réduction du poids) que pour la toxicité sur le développement (perte d'embryon après implantation).

SPAQuE dérive une VTR respiratoire systémique (reproduction) de $2,4 \cdot 10^{-1}$ mg/m³ sur base des facteurs d'incertitude UFA et UFH (10^2). SPAQuE n'applique pas de correction pour la durée d'exposition (9 jours) dans le cadre des études de reprotoxicité et considère bien cette VTR comme se rapportant à une exposition chronique (Kimmel & Kimmel, 1994).

Conclusions

Les VTR sélectionnées applicables dans S-RISK sont :

VTR orale à seuil systémique chronique : $6 \cdot 10^{-2}$ mg/kg j (SPAQuE sur base de Gorzinski, 1982)

VTR respiratoire à seuil locale chronique : $1,4 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ (SPAQuE sur base de OECD, 2002)

VTR respiratoire à seuil systémique chronique : $2,4 \cdot 10^{-1}$ mg/m³ (SPAQuE sur base de BASF, 1979)

Références

Arrêté royal du 11 mars 2002 relatif à la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (MB 14.3.2002, Ed. 2; erratum M.B. 26.6.2002, Ed. 2)

BASF, 1978. Report on the study of the subacute toxicity of n-butyl acrylate in the 13-week inhalation study on Sprague-Dawley rats, Department of Toxicology. Unpublished study (XXVI/352).

³⁷ Pour cet avis, SPAQuE s'inscrit dans les règles de conversions utilisées dans le cadre de l'Arrêté royal du 11 mars 2002 relatif à la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail et décide de convertir les fractions volumiques aux conditions suivantes : température 20 °C (293,15 K); pression 1 atmosphère (101325 Pa).

BASF, 1979. *n*-Butyl Acrylate: Prenatal inhalation toxicity in the rat. Department of Toxicology. Unpublished study (78/638).

Gorzinski S.J. et al., 1982. Butyl and Methyl Acrylate; 13-week oral toxicity studies in CDF Fischer 344 rats. Abstracts of the annual conference. Toxicologist, 2, 33.

Health-Canada, 2018. Screening Assessment - Acrylates and Methacrylates Group - CASRN 79-10-7; 79-41-4; 97-88-1; 103-11-7; 141-32-2; 7534-94-3. Environment and Climate Change Canada. Health Canada.

Kimmel CA & Kimmel GL, 1994. Risk assessment for developmental toxicity. In Kimmel CA & Buelke-Sam J Eds Developmental Toxicology 2nd edition. Raven Press. New York.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) - Screening Information Dataset (SIDS), 2002. *n*-butyl acrylate - Initial Assessment Report for 15th SIAM (Boston, Massachusetts, October 22-25, 2002).

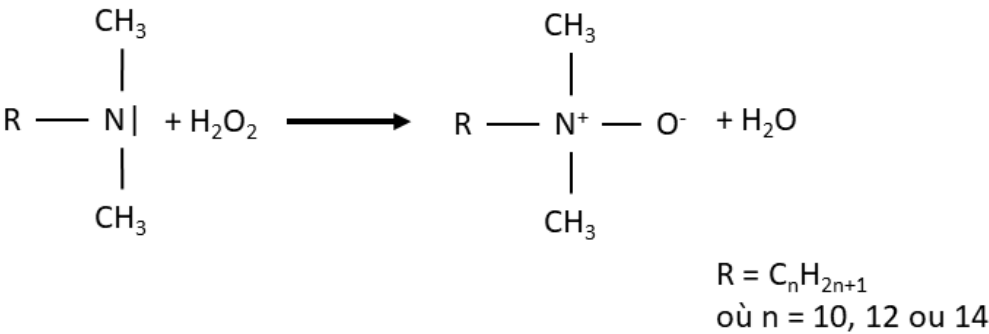
Reininghaus W et al., 1991. Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and *n*-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats. Food Chem Toxicol. 29(5):329-39.

436 - Amines, coco alkyldimethyl, N-oxides

Mise à jour – SPAQuE, 2021

Chimie

Les alkyls dimethyls amine oxydes sont des agents tensioactifs amphotériques (Cardin et al., 1985) à pH compris entre 6 et 8 et cationique à pH < 3. Ils sont synthétisés par réaction des amines tertiaires correspondantes avec du peroxyde d'hydrogène (Olsen, 1989) (Figure 1). Ils sont utilisés comme agents moussants, mouillants, antistatiques, (Collectif, 1994).



Aucune VTR spécifique n'existe dans les bases de données. Seule l'EFSA (2007) propose une TDI 0,5 mg/kg j pour les diméthyl amine oxydes substituée en C₁₂ à C₂₀. Cette TDI est issue (probablement) des travaux de Cardin et al (1985). Cardin a exposé des rats pendant deux ans via l'alimentation. Les doses d'exposition ont comme valeurs cibles : 0% ; 0,01% ; 0,1% et 0,2% exprimées en % poids/volume. OECD (2006, table 9 du rapport) suggère que les doses correspondent respectivement chez le mâle et la femelle à 0 ; 4,24 ; 42,3 et 87,4 et à 0 ; 5,23 ; 52,6 et 107 mg/kg j. Les principaux effets observés sont des modifications du poids des organes. Les études de toxicité de la reproduction conduisent à un NOAEL similaire. L'EFSA indique dériver sa TDI d'un NOAEL de 50 mg/kg j qui correspondrait donc à la deuxième dose (42,3 & 52,6 mg/kg j) en appliquant un facteur d'incertitude de 100. Les données disponibles à l'ECHA ne reposent pas sur les mêmes études mais bien sur des travaux non publiés réalisés par les Laboratoires Hazelton et arrivant à des NOAEL beaucoup plus élevés (1000 mg/kg j) observés dans le cadre d'études subchroniques.

Tableau 2 : Composition de l'huile de noix de coco

Nom commun (C:D)	composition (%)
Acide caprylique (8:0)	8
Acide caprique (10:0)	7
Acide laurique (12:0)	49
Acide myristique (14:0)	8
Acide palmitique (16:0)	8
Acide stéarique (18:0)	2
Acide oléique (18:1)	6
Acide linoléique (18:2)	2

Les données disponibles par inhalation lors d'expositions aiguës reposent sur l'usage de laque pour les cheveux contenant un faible pourcentage (<1%) de diméthyl amine oxyde (OECD, 2006). Il n'apparaît pas pertinent d'en déduire une VTR respiratoire dans le cadre d'une exposition à partir du sol.

Les données physicochimiques calculées rapportent une très faible pression de vapeur de l'ordre de 5·10⁻⁵ Pa (OECD, 2006). Aux seules fins d'usage dans S-RISK, SPAQuE calcule une VTR respiratoire par dérivation voie à voie. La VTR s'établit à 1,75 mg/m³.

Conclusions

VTR orale systémique : 0,5 mg/kg j (EFSA, 2007)
VTR respiratoire systémique : 1,75 mg/m³ (SPAQuE v@v)
Ces VTR s'appliquent aux diméthyls amine oxydes de C₁₀ à C₂₀ en mélange.
Il conviendra donc de sommer l'ensemble des valeurs mesurées dans les sols pour les diméthyls amine oxydes afin de comparer la somme à la VL_H.

Références

Boateng L et al., 2016. Coconut oil and palm oil's role in nutrition, health and national development: A review. *Ghana Med J.* 50(3):189-196.

Cardin CW et al., 1985. Toxicological evaluation of commercial alkyldimethylamine oxides: two-year chronic feeding and dermal studies. *Fundam Appl Toxicol.* 5(5):869-78.

Collectif, 1994. Cosmetic Ingredient Review. Final Report on the Safety Assessment of Lauramine Oxide and Stearamine Oxide. *Journal of American College of Toxicology* 13 (3): 231-45.

ECHA Base de données de l'inventaire C&L

EFSA (Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC)), 2007. Scientific Opinion of the on a request related to a 16th list of substances for food contact materials Question N° EFSA-Q-2005-153, EFSA-Q-2003-180, EFSA-Q-2007-083, EFSA-Q-2007-010, EFSA-Q-2005-284, EFSA-Q-2004-101, EFSA-Q-2007-005, EFSA-Q-2007-011, EFSA-Q-2007-003. *The EFSA Journal* 555-563:1-31.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) - Screening Information Dataset (SIDS), 2006. Amine Oxides - Initial Assessment Report for 22nd SIAM (Paris, April 18-21, 2006).

Olsen DK, 1989. Use of amine oxide surfactants for chemical flooding EOR (enhanced oil recovery). NT Research Institute. National Institute for Petroleum and Energy Research. Bartlesville, Oklahoma.

439 - Phosphoric acid, butyl ester

Mise à jour – SPAQuE, 2021

La substance commerciale dénommée SERVXYL VPIZ 100 et référencée par le demandeur sous le numéro CASRN [12788-93-1] est un surfactant anionique ester de l'acide phosphorique et du butanol (KLK). Le CASRN [12788-93-1] (objet de la demande) serait structuellement (selon PubChem) la forme hydrolysée alors que l'ECHA considère l'ester. Dans le cadre de cette recherche SPAQuE a considéré les numéros CAS spécifiques [1623-15-0] (hydrogénophosphate de n-butyle) (Figure 1 (a)) et [107-66-4] (hydrogénophosphate de dibutyle) (Figure 1 (b)).

Le produit commercial visé par la demande est probablement un mélange de mono- et de di-butyl.

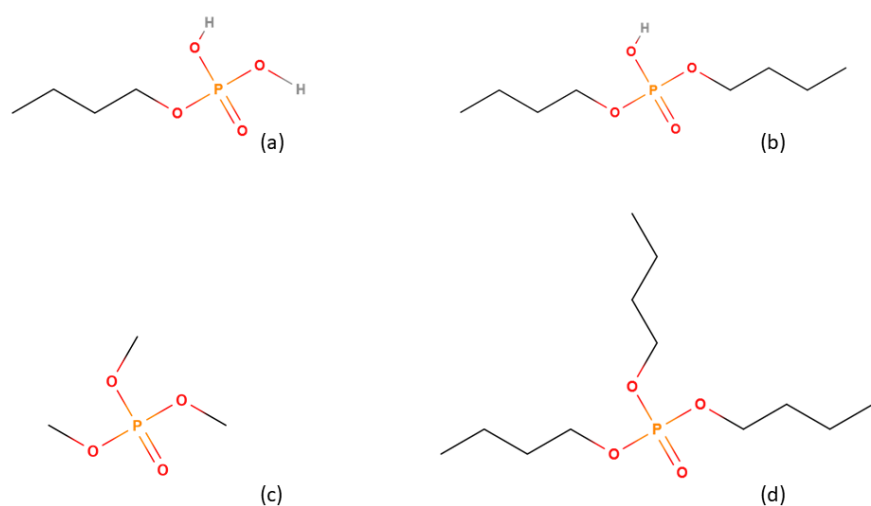


Figure 1. hydrogénophosphate de n-butyle (a), hydrogénophosphate de dibutyle (b), phosphate de triméthyl (c) et phosphate de tributyl (d).

Toxicité

Il n'existe pas de données spécifiques aux hydrogénophosphates de n-butyle et de dibutyle. Structuellement, ces composés sont assimilables à des organophosphorés (Figure 2). Les organophosphorés sont notamment des pesticides réputés toxiques agissant par inhibition des cholinestérases.

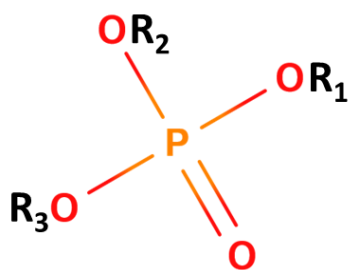


Figure 2. Structure de base d'un organophosphoré.

L'ECHA relève un NOAEL de 400 mg/kg j dans une étude subchronique (90 j) par gavage d'HORDAPHOS MDB. L'HORDAPHOS MDB est un produit commercial qui semble (selon plusieurs sites commerciaux) être équivalent au SERVOXYL VPIZ 100. Dans l'étude décrite des rats ont été exposés à des doses de 50, 200 et 400 mg/kg j sans qu'aucun effet significatif ne soit enregistré. Sur base d'un NOAEL de 400 mg/kg j et tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFA_{TK}), des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5), UFH (10) et UFS (10), La VTR orale systémique à seuil s'établirait à 0,29 mg/kg j. Toutefois, SPAQuE ne connaît d'une part pas la composition exacte du produit commercial utilisé lors du test et d'autre part n'a pas la certitude que les concentrations présentées se rapportent bien au produit pur et non au mélange commercial le cas échéant.

Afin d'obvier à l'absence de données, deux composés pour lesquels des informations toxicologiques existent, ont été sélectionnés afin de comparer leurs VTR à celle(s) (orale(s) systémique(s)) déterminée(s) pour le composé d'intérêt. Ces composés sont le phosphate de triméthyl [512-56-1] (Figure 1 (c)) et le phosphate de tributyl [126-73-8] (Figure 1 (b)). Ces composés sont considérés par certaines institutions comme cancérogènes. A priori, ils sont plus toxiques que les hydrogénophosphates de n-butyle et de dibutyle.

Le Tableau 1 reprend les VTR collationnées.

Tableau 1. VTR orales systémiques du Phosphate de triméthyl et du Phosphate de tributyl

	Phosphate de triméthyl [512-56-1]		Phosphate de tributyl [126-73-8]	
	VTR à seuil (p-RfD) [mg/kg j]	VTR sans seuil (p-OSF, OSF) [(mg/kg j) ⁻¹]	VTR à seuil (p-RfD, MRL) [mg/kg j]	VTR sans seuil (p-OSF) [(mg/kg j) ⁻¹]
PPRTV (2010)	0,01	0,02	0,01	0,009
ATSDR (2012)	-	-	0,08	-
OEHHA (2001)	-	0,029	-	-

Il n'existe pas de données susceptibles d'orienter le choix de SPAQuE sur le caractère cancérogène des composés d'intérêt. SPAQuE estime que sur base des informations dont elle dispose qu'une VTR **arbitraire** orale systémique à seuil de 0,1 mg/kg j est suffisante en l'état.

En matière d'exposition par inhalation, SPAQuE manque de données pour établir une VTR. La dérivation voie à voie est la seule option mathématiquement existante et elle conduit à une VTR respiratoire de 0,35 mg/m³. A titre de comparaison, la VLEP (TWA) belge (arrêté royal du 11 mars 2002) pour le Phosphate de tributyl [126-73-8] est de 2,2 mg/m³.

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : 0,1 mg/kg j (SPAQuE arbitraire).

VTR respiratoire systémique à seuil 0,35 mg/m³ (SPAQuE arbitraire v@v).

Ces VTR s'appliquent aux substances suivantes dont l'identité exacte ne peut être confirmée sans un accès direct aux bases de données du CASRN :

- 12788-93-1 (substance d'intérêt)
- 1623-15-0 (hydrogénophosphate de n-butyle)
- 107-66-4 (hydrogénophosphate de dibutyle)
- 85391-11-3 (hydrogénophosphate de n-butyle, sel potassique)
- 18924-98-6 (hydrogénophosphate de n-butyle, sel ammonique)
- 25238-99-7 (hydrogénophosphate de n-butyle, sel potassique)
- 26290-70-0 (hydrogénophosphate de n-butyle, sel dipotassique)
- 50683-26-6 (hydrogénophosphate de n-butyle, sel disodique)
- 50683-27-7 (hydrogénophosphate de n-butyle, sel ammonique)
- 64114-42-7 (hydrogénophosphate de n-butyle, sel disodique)

Références

Arrêté royal du 11 mars 2002 relatif à la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (MB 14.3.2002, Ed. 2; erratum M.B. 26.6.2002, Ed. 2).

ATSDR (2012). Toxicological profile for Phosphate ester flame retardants. ATSDR, Atlanta USA. KLK Kolb Specialties B.V. Specialised Surfactants for Specific Cleaning Applications. https://www.brenntag.com/media/documents/belgium/specialised_surfactants_for_specific_cleaning_applications.pdf.

OEHHA (2001). Expedited cancer potency values and no significant risk levels (NSRLs) for six proposition 65 carcinogens: Carbazole, MEIQ, MEIQX, Methyl carbamate, 4-n-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1butanone, Trimethyl phosphate.

US-EPA/PPRTV, 2010. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values Tributyl phosphate (CASRN 126-73-8).

US-EPA/PPRTV, 2010. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values Trimethyl Phosphate (CASRN 512-56-1).

451 - propane-1,2-diol

Mise à jour – SPAQuE, 2021

Le propylène glycol dénommé selon la nomenclature IUPAC propane-1,2-diol ou encore 1,2-propanediol ou 1,2-dihydroxypropane est le monomère des oligomères de glycols de la série P (voir notre avis dans le cadre du dossier 1268).

Le propylène glycol est un solvant et un véhicule largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique et agro-alimentaire (Rowe, 2009 ; Fowles, 2013).

Toxicocinétique

L'absorption du propylène glycol après inhalation n'est pas documentée. La principale voie de métabolisation passe par le lactaldéhyde et le lactate sous l'action respectivement de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénase. Le lactate entre dans cycle de néoglucogenèse.

Toxicité

Le propylène glycol apparaît peu toxique par voie orale (Fowles, 2013). Des VTR pour des expositions répétées sont disponibles. Ces VTR s'établissent autour des 20 mg/kg j (EFSA, 2011 reprenant JECFA 1974, US-EPA-PPRTV, 2008).

Par inhalation, l'ATSDR (1997) propose un MRL de 0,009 ppm (voie respiratoire durée intermédiaire) [0,028 mg/m³ à 1 atmosphère et 20°C]. Le MRL proposé par l'ATSDR (1997) est basé sur les travaux de Suber et al. (1989). Toutefois, l'US-EPA-PPRTV (2008) qui a revu la toxicité du propylène glycol 10 ans après l'évaluation de l'ATSDR, exclut la possibilité d'établir une VTR par inhalation sur base de l'étude de Suber au motif que le mode d'exposition des rats n'est pas représentatif d'une exposition humaine. Suber et al. (1989) ont, effectivement, exposé les rats « nose-only » avec une atmosphère générée par nébulisation subsonique (Wright jet baffle nebulizer).

Les valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP) s'établissent pour les plus faibles d'entre-elles à 155 mg/m³ (Ontario, 2020). Cette valeur est applicable uniquement aux vapeurs et non aux particules. D'autres institutions (Royaume-Uni, Irlande, Australie, ...) établissent leur VLEP à ± 470 mg/m³.

En outre, l'US-EPA-PPRTV (2008) souligne que la pression de vapeur du composé à température ambiante est très faible (< 0,15 mm Hg) et que sa demi-vie dans l'air est inférieure à un jour.

La dérivation voie à voie conduit à une VTR respiratoire de 70 mg/m³. La dérivation à partir de la VLEP s'établit à 4 mg/m³ tenant compte de la correction temporelle et d'un facteur de sécurité de 10.

Bien que SPAQuE ne puisse scientifiquement pas prendre position dans l'évaluation de la pertinence du travail de Suber et al. (1989), il est manifeste que la différence entre les VLEP (155 ou 470 mg/m³) et la VTR respiratoire intermédiaire (0,028 mg/m³ voire 0,0028 mg/m³ si l'on considère le caractère intermédiaire (subchronique) des travaux de Suber et al.) est anormalement élevée.

Au regard des données, SPAQuE propose d'établir le jeu de VTR à 20 mg/kg.j pour la voie orale et arbitrairement à 1 mg/m³ pour la voie respiratoire.

Conclusions

VTR orale systémique à seuil : 20 mg/kg.j (JECFA, 1974)

VTR respiratoire systémique à seuil : 1 mg/m³ (SPAQuE)

Références

ATSDR, 1997. Toxicological profile for propylene glycol. ATSDR, Atlanta USA.

EFSA (Panel on Contaminants in the Food Chain -CONTAM), 2011. Scientific Opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the Annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils – Part I of III. EFSA Journal 9(12):2482-2543.

Fowles JR et al., 2013. A toxicological review of the propylene glycols. Crit Rev Toxicol. 43(4):363-90.

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), 1974. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series No. 5. Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO, Geneva, Switzerland.

Ontario (Ministry of labour), 2020. Current Occupational Exposure Limits for Ontario Workplaces Required under Regulation 833. https://www.labour.gov.on.ca/english/hs/pubs/oel_table.php.

Rowe RC, Sheskey PJ and Quinn ME Eds, 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK. Pharmaceutical Press. UK.

Suber RL et al., 1989. Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. Food Chem Toxicol. 27(9):573-83.

US-EPA-PPRTV, 2008. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values Propylene glycol (CASRN 57-55-6).

459 - bis-2,6(Diméthyléthyl-1,1)méthyl-4-phénol

Mise à jour – ISSeP, 2022

Le bis-2,6(Diméthyléthyl-1,1)méthyl-4-phénol (n° CAS 128-37-0) est un produit chimique commercial important utilisé comme agent de conservation dans les aliments, les cosmétiques et les produits de soins corporels, les peintures, les encres, les aliments pour animaux et de nombreux produits commerciaux (Pubchem).

DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT

Le bis-2,6(Diméthyléthyl-1,1)méthyl-4-phénol est photodégradable dans l'air. Aucune étude d'hydrolyse n'a été identifiée : sa structure chimique ayant un faible potentiel de dissociation. La substance n'est pas facilement biodégradable dans l'eau. Néanmoins, en tenant compte de sa structure chimique et de sa fonction d'antioxydant, il est considéré comme relativement instable dans le milieu aquatique. Il est également instable dans le sol. Seuls certains produits de réaction sont identifiés (ANSES, 2016).

474 - phényl-2-phénol

Mise à jour – ISSeP, 2022

Le phényl-2-phénol (n° CAS 90-43-7) fait partie de la classe des hydroxybiphényles. Il est généralement utilisé comme désinfectant, bactéricide et virucide. En agriculture, il est utilisé pour désinfecter les fruits, les légumes et les œufs. Il est également utilisé comme désinfectant général de surface dans les hôpitaux, les maisons de soins infirmiers, les hôpitaux vétérinaires, les fermes avicoles, les fermes laitières, les blanchisseries commerciales, les salons de coiffure et les usines de transformation des aliments.

Il est classé comme perturbateur endocrinien de catégorie 2 (PE 2) sur la base de réponses positives (induction de vitellogénine ; test E screen sur cellules de mammifères) observées in vitro selon les données européennes (CE, 2002a) (ANSES, 2009).

DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT (Pubchem)

Il présente une pression de vapeur de 0,002 mm Hg à 25 °C (Pubchem, HSDB). Sur base de la définition d'un COVs dans les directives européennes, un polluant présentant une pression de vapeur supérieure à 10Pa à 20°C est considéré comme volatil. Sur base de ce critère, le phényl-2-phenol est considéré comme peu volatil.

S'il est rejeté dans le sol, la substance devrait être immobile sur la base d'un K_{oc} estimé à 6700. La volatilisation à partir des surfaces de sol humides peut être un processus de devenir important. Sur la base de sa pression de vapeur, le phényl-2-phenol ne devrait pas se volatiliser à partir des surfaces de sol sèches.

S'il est rejeté dans l'eau, le composé devrait s'adsorber sur les sédiments et les solides en suspension dans l'eau sur la base de son K_{oc} estimé. La biodégradation dans l'eau devrait être basée sur une réduction de 50 % de la concentration d'o-phénylphénol en une semaine dans l'eau des rivières. La volatilisation à partir des surfaces de l'eau peut se prédire sur base de la constante de la loi de Henry de ce composé. Cependant, la volatilisation à partir des surfaces de l'eau devrait être atténuée par l'adsorption sur les solides en suspension et les sédiments dans la colonne d'eau.

476 – Chlorofene (Chloro-4-benzyl-2-phenol)

Mise à jour – ISSeP, 2022

Le Chlorofene (n° CAS 120-32-1) a une fonction biocide et de conservation dans les produits cosmétiques. Il est également employé dans des désinfectants pour milieu hospitalier ou ménagers (Pubchem, HSBD).

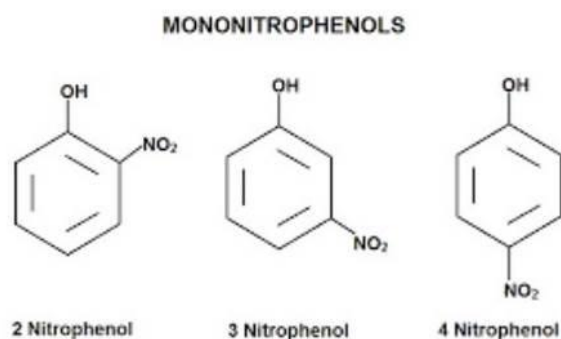
DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT (Pubchem)

La production du chlorofene peut entraîner son rejet dans l'environnement via différents flux de déchets. Son usage en tant que désinfectant et germicide à large spectre entraîne également son rejet direct dans l'environnement. S'il est rejeté dans l'air, une pression de vapeur extrapolée de $1,4 \times 10^{-6}$ mm Hg à 25 °C indique que la substance existera à la fois en phase vapeur et en phase particulaire dans l'atmosphère ambiante. S'il est rejeté dans le sol, le chlorofene devrait avoir une mobilité faible sur base d'une valeur K_{oc} de 2050. La volatilisation à partir des surfaces de sol sec ne devrait pas être importante sur base de la pression de vapeur extrapolée de ce composé. S'il est rejeté dans l'eau, le chlorofene devrait s'adsorber sur les solides en suspension et les sédiments dans la colonne d'eau, sur base de sa valeur de K_{oc} . Sur base de la constante de la loi de Henry estimée, la volatilisation à partir de la surface de l'eau ne devrait pas être un processus important du devenir de ce composé.

475 – 2-, 3- et 4-Nitrophénol

Mise à jour – ISSeP, 2022

Les mononitrophenols existent sous trois formes isomériques (Figure 3). Les données toxicologiques concernant le 3-nitrophénol (n° CAS 554-84-7) sont rares et cet isomère est beaucoup moins répandu dans l'industrie et dans l'environnement que les deux autres (WHO, 2000).



Structure des mononitrophénols : 2-, 3- et 4-nitrophénol

Le 2-nitrophénol et le 4-nitrophénol (n° CAS 88-75-5 et 100-02-7, respectivement) sont utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de plusieurs pesticides organophosphorés et certains produits médicaux. Les deux isomères sont très similaires dans leurs propriétés chimiques. La fabrication de l'un produit généralement l'autre composé. Raison pour laquelle, l'ATSDR propose un profil toxicologique unique pour ces deux isomères (ATSDR, 1992).

DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT (WHO, 2000)

Les rejets de nitrophénols dans l'environnement se font principalement dans l'air ambiant, les eaux de surface et, dans une moindre mesure, le sol.

Les valeurs de K_{oc} mesurées sont comprises entre 44 à 230 (2-nitrophénol) et entre 56 et 530 (4-nitrophénol). On s'attend à ce que les nitrophénols émis dans le sol soient biodécomposés dans des conditions aérobies. L'infiltration dans les eaux souterraines ne sont attendues que dans des conditions défavorables pour la biodégradation (par exemple, en conditions anaérobies). D'après les résultats expérimentaux, les nitrophénols doivent être classés comme des substances avec un potentiel faible à modéré d'adsorption par le sol (WHO, 2000).

473 – 2,4-Dinitrophénol (DNP)

Mise à jour – ISSeP, 2022

Il existe six dinitrophénols différents. Le dinitrophénol le plus commercialement important, le 2,4-di-nitrophénol (DNP – n° CAS 51-28-5), est un solide jaune sans odeur. Il est utilisé dans la fabrication de colorants, de produits de préservation du bois, d'explosifs, de substances anti-insectes et d'autres produits chimiques, ainsi que comme révélateur photographique. Il a été utilisé dans les pilules amaigrissantes dans les années 1930 mais a été interdit pour cet usage en 1938 (CDC-ATSDR Toxic Substances Portal in Pubchem).

DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT (Pubchem, HSDB)

S'il est rejeté dans l'air, une pression de vapeur de $3,9 \cdot 10^{-4}$ mm Hg à 20 °C indique que le 2,4-dinitrophénol existera uniquement sous forme de vapeur dans l'atmosphère. Le 2,4-dinitrophénol en phase vapeur sera dégradé dans l'atmosphère par réaction avec les radicaux hydroxyles produits par voie photochimique ; la demi-vie de cette réaction dans l'air est estimée à 24 jours.

S'il est rejeté dans le sol, le 2,4-dinitrophénol devrait avoir une très grande mobilité d'après les valeurs K_{oc} mesurées de 13,5 et 16,6. Une volatilisation à partir d'un sol humide n'est pas prévue car l'acide existe sous forme d'anion et les anions ne se volatilisent pas.

S'il est rejeté dans l'eau, le 2,4-dinitrophénol ne devrait pas s'adsorber sur les solides en suspension et les sédiments d'après les valeurs de K_{oc} mesurées. La demi-vie de biodégradation du 2,4-dinitrophénol est de 68 jours et de 2,8 jours dans les eaux aérobies et anaérobies, respectivement. La volatilisation à partir des eaux de surface ne devrait pas constituer un processus important, compte tenu de son état anionique.

478 – 2,4-Dinitro-6-méthylphénol (Dinitrocrésol)

Mise à jour – ISSeP, 2022

Il existe 18 dinitrocrésols différents. Le dinitrocrésol le plus commercialement important, le 4,6-dinitro-o-crésol (DNOC, n° CAS 534-52-1), est un solide jaune sans odeur. Il est principalement utilisé pour lutter contre les insectes et protéger les cultures (CDC-ATSDR Toxic Substances Portal in Pubchem).

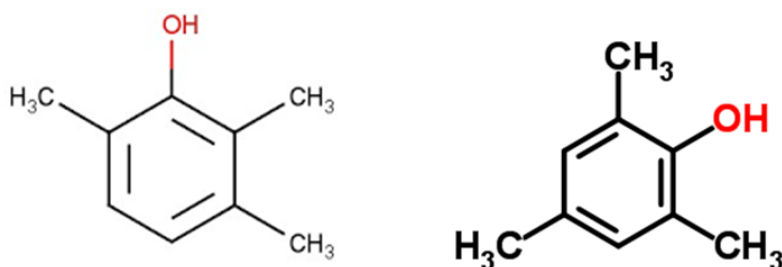
DEVENIR DANS L'ENVIRONNEMENT (Pubchem, HSBD)

Dans l'air et à des températures inférieures à 20 °C, il existera à la fois en phase vapeur et en phase particulaire. Le 2,4-Dinitro-6-méthylphénol, en phase vapeur, sera dégradé dans l'atmosphère par réaction avec les radicaux hydroxyles produits par voie photochimique ; la demi-vie de cette réaction dans l'air est estimée à 53 jours. Il a été détecté dans de nombreux échantillons de nuages et de pluie ambiante. S'il est rejeté dans le sol, il devrait avoir une mobilité très élevée à modérée sur base des valeurs de K_{oc} (de 23 à 300). La volatilisation à partir des surfaces de sol humides devrait être un processus important sur la base d'une constante de la loi de Henry de $1,4 \times 10^{-6}$ atm.m³/mol. Il ne devrait pas se volatiliser à partir des surfaces de sol sèches en se basant sur sa pression de vapeur ; s'il est rejeté dans l'eau, il devrait s'adsorber sur les solides en suspension et les sédiments en se basant sur les valeurs de K_{oc} .

480 – 2,3,6-triméthylphénol et 2,4,6-triméthylphénol

Mise à jour – ISSeP, 2022

La production et l'utilisation du 2,4,6-triméthylphénol (n° CAS 527-60-6) dans le traitement du pétrole peuvent entraîner son rejet dans l'environnement par le biais de divers flux de déchets. Le 2,3,6-triméthylphénol (n° CAS 2416-94-6) est employé comme co-monomère pour la modification de résines et comme matière première pour la synthèse de la vitamine E(1), ces deux usages peuvent entraîner son rejet dans l'environnement par divers flux de déchets (SRC-Physprop).



Structure du 2,3,6-triméthylphénol (à gauche) et du 2,4,6-triméthylphénol (à droite)

Références

ANSES, 2016 – Avis de l'Anses relatif à l'évaluation de 6 substances dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE). Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2016RE0001.pdf>

ATSDR (1992): Toxicological profile for nitrophenols: 2- and 4-nitrophenol. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Report No. TP-91/23)- Disponible sur <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp50.pdf>

WHO (2000). Concise International Chemical Assessment Document 20. Mononitrophenols. 43p. Disponible sur <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad20.pdf>

520 - 2-(diéthylamino)ethanol

Mise à jour – SPAQuE 2024

La diéthyléthanolamine [CAS 100-37-8] dénommée selon la nomenclature IUPAC 2-(diéthylamino)ethanol est une alcanolamine substituée présentant une amine tertiaire (Figure 1.). La molécule est souvent nommée selon son acronyme anglais DEEA ou DEAE.

Pour augmenter sa solubilité, la molécule peut être conditionnée sous la forme d'un chlorhydrate.

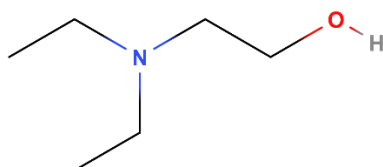


Figure 1. Structure de la diéthyléthanolamine

La DEEA ne doit pas être confondue avec la diéthanolamine [CAS 111-42-2].

La DEEA est utilisée comme intermédiaire dans la production de détergents, d'émulsifiants, de médicaments, de cosmétiques et de produits d'hygiène. Elle est également utilisée comme inhibiteur de corrosion. La DEEA commerciale peut être contaminée par des amines secondaires (diéthanolamine [CAS 111-42-2] ; Ethylethanolamine [CAS 110-73-6] ; diéthylamine [CAS 109-87-7]) (NRC, 1983).

Métabolisme

Le métabolisme de la DEEA, basé sur les données acquises chez le rat, montre une absorption rapide par la voie orale et possible par les voies respiratoire et transcutanée. La biotransformation inclut (chez le rat) la formation de l'acide diéthylaminoacétique [16684-49-4] et du N,N-diethyl-2-hydroxyethanamine oxide [1606-01-5] (OECD, 2002).

Toxicité

Génotoxicité et cancérogénicité

Aucune institution consultée dans le cadre de l'analyse par défaut ne classe la DEEA comme cancérogène. Le NTP rapporte les résultats négatifs d'une analyse de génotoxicité (Zeiger, 1987).

Les amines tertiaires peuvent, dans une moindre mesure que les amines secondaires, former des nitrosamines (voir avis N-méthyldiéthanolamine [CAS 105-59-9]).

Le National Research Council (NRC, 1983) suggère que cette transformation soit possible pour le DEEA. SPAQuE estime que, par prudence (possibilité d'une nitrosation stomacale)

et cohérence avec les conclusions de l'analyse portant sur la N-méthyl-diéthanolamine [105-59-9], il est opportun de considérer les mêmes excès de risque unitaire à savoir : un OSF de $2,8 \text{ (mg/kg j)}^{-1}$ et un IRU de $10^{-8} \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1}$ (valeur aberrante).

Effets à seuil de dose

L'analyse par défaut renvoie peu de données, lesquelles sont exclusivement liées à l'exposition par inhalation. La DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2022) propose une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP, MAK) de $9,7 \text{ mg/m}^3$ qui même respectée peut ne pas exclure une symptomatologie associée à l'odeur. On notera que la valeur proposée par cet organisme était de 24 mg/m^3 en 2012.

La valeur de $9,7 \text{ mg/m}^3$ est reprise dans la réglementation nationale et est associée à la mention D signifiant que la résorption de la diéthyléthanolamine, via la peau, les muqueuses ou les yeux, constitue une partie importante de l'exposition totale en milieu professionnel. Cette résorption peut se faire tant par contact direct que par présence de l'agent dans l'air (Belgique, 2017).

L'état du Michigan propose un Initial Threshold Screening Level (ITSL) de $4 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ sur base annuelle (MDEQ (AQD), 2023). Cette dernière valeur limite est d'usage pour l'évaluation de la pollution atmosphérique (population générale).

L'étude la plus aboutie pour l'établissement d'une VTR est celle de Hinz et al. (Hinz, 1992) reprise par l'Etat du Michigan pour la conception de son ITSL (Initial Threshold Screening Level) (MDEQ, 2015) ainsi que par l'ECHA (EU-ECHA, 2023). Hinz et ses collègues ont exposé des rats Fischer-344 à la DEAE à c.a. 49, 122 ou 365 mg/m^3 . Les groupes d'exposition y compris le groupe contrôle étaient constitués de 20 rats mâles et de 20 rats femelles. Les animaux ont été exposés pendant 14 semaines (exposition subchronique) à raison de 6 heures par jour, 5 jours par semaine. Seuls des effets locaux touchant le tractus respiratoire supérieur (confirmé par analyse anatomopathologique) et les yeux (lésions de la cornée) ont été notés. Le NOEL est fixé par Hinz à 10 ppm.

Cette concentration moyenne est convertie et des facteurs d'incertitude UFA (10), UFH (10) et UFS (10) sont appliqués. La VTR respiratoire locale à seuil s'établit à $1 \cdot 10^{-2} \text{ mg/m}^3$.

Conclusions

A l'instar des conclusions apportées pour la N-méthyl-diéthanolamine [105-59-9], nous recommandons l'usage des VTR suivantes :

VTR orale systémique sans seuil : $2,8 \text{ (mg/kg j)}^{-1}$ (SPAQuE sur base de la VTR (ERU) de l'US-EPA (US-EPA, 1987) de la N-Nitrosodiéthanolamine).

VTR respiratoire systémique sans seuil : $10^{-8} \text{ (mg/m}^3\text{)}^{-1}$ (SPAQuE valeur aberrante)

VTR respiratoire locale avec seuil : $1 \cdot 10^{-2} \text{ mg/m}^3$ (SPAQuE, 2023)

La confiance dans ces VTR est limitée.

Références

- Belgique (2017). Arrêté royal du 28 avril 2017 établissant le livre VI relatif aux agents chimiques, cancérigènes et mutagènes du Code du bien-être au travail - Annexe VI.1-1.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2022). List of MAK and BAT Values Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area GMS-Publisso
- EU-ECHA (European Chemical Agency) (2023). 2-ethylaminoethanol - Registration dossier. <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/2134>. Consulté le 4 septembre 2023.
- Hinz JP, et al. (1992). Evaluation of the inhalation toxicity of diethylethanolamine (DEEA) in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 18 (3): 418-24.
- MDEQ (Michigan Department of Environmental Quality) (2015). Initial threshold screening level for 2-DEAE
- MDEQ (AQD) (Michigan Department of Environmental Quality - Michigan Department of Environment Great Lakes and Energy - Air Quality Division) (2023). List of Screening Levels (ITSL, IRSL & SRSL).
- NRC (National Academy Press) (1983). An assessment of the health risks of morpholine and diethylaminethanol
- OECD (2002). 2-diethylaminoethanol CAS N°:100-37-8 SIDS Initial Assessment Report for SIAM 15
- US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency) (1987). N-Nitrosodiethanolamine; CASRN 1116-54-7 Integrated Risk Information System (IRIS) - Chemical Assessment Summary
- Zeiger E, et al. (1987). Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen.* 9 Suppl 9: 1-109.

521 – Indane

Mise à jour – SPAQuE 2024

L'indane [496-11-7] est un composé organique de formule brute C_9H_{10} constitué par l'adossement d'un cyclopentane à un cycle benzénique.

L'indane (Fig 1 (a)) est structurellement proche de l'indène (Fig 1 (b)). Les deux molécules diffèrent d'une insaturation. La dénomination IUPAC de l'Indane est 2,3-dihydro-1*H*-indene soulignant le lien entre les deux composés. McKay (Mackay, 2006) classe l'indane parmi les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Au regard des règles de terminologie (IUPAC, 2023), il ne nous apparaît pas que l'indane puisse être classé comme tel au vu de son absence de planéité. Le 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène (Fig1 (c)) partage ces caractéristiques avec l'indane.

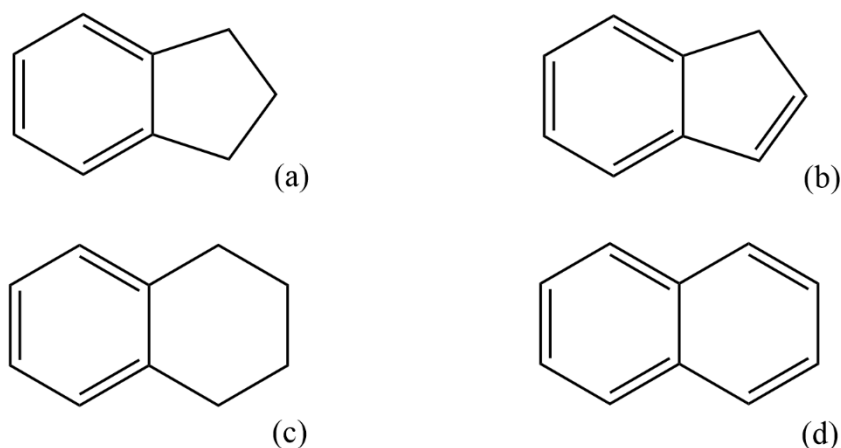


Figure 1. (a) Indane [496-11-7], (b) Indène [95-13-6], (c) 1,2,3,4-tetrahydronaphtalène [119-64-2] et (d) naphthalène [91-20-3].

Parmi les molécules représentées à la figure 1, seul le naphthalène (Fig 1 (d)) peut être indubitablement considéré comme un composé aromatique polycyclique.

L'indane appartient aux huiles légères issues de la distillation des goudrons de houille [84650-03-3] ou du vapocraquage du naphtha (*low benzene naphtha*) [91995-50-5].

Toxicité

Mécanisme d'action

De manière générale, les hydrocarbures aromatiques et alicycliques partiellement insaturés peuvent être métabolisés par une oxydation d'une insaturation du cycle donnant lieu à la formation d'un époxyde (oxydation par le CYP2E1). L'époxyde s'ouvre pour donner un dihydrodiol (Greim et Snyder, 2018). La présence du cycle adossé induit probablement une régiosélectivité.

Les études menées sur l'indène [95-13-6] suggèrent un mécanisme de métabolisation / activation passant pour ce composé par l'oxyde d'indène [768-22-9] et menant au 1,2-indanediol [4370-02-9] (Brooks et Young, 1956).

Pour l'indane, dépourvu d'insaturation sur le cyclopentane, l'oxydation d'une insaturation du noyau benzénique pourrait conduire à un tétrahydro-1H-indène-diol. Seul l'isomère 2,3,4,5-tétrahydro-1H-indène-4,5-diol est renseigné dans la base de données PubChem (PubChem, 2023). En première approche, cette molécule n'a pas pu être rattachée à l'indane.

Au regard de nos connaissances sur le naphthalène (SPW-DGARNE, 2023), en particulier de l'avis de la Cellule Permanente Environnement Santé du 29 juillet 2015, il n'apparaît pas nécessaire à ce stade de considérer un caractère potentiellement carcinogène à l'indane.

Toxicité par voie orale

Lewis (Lewis, 1994) rapporte une LDLo (Lethal Dose Low ; la plus faible dose d'une substance provoquant la mort par n'importe quelle voie d'administration autre que l'inhalation, sur n'importe quelle période de temps) de 5000 mg/kg chez le rat par voie orale. Cette valeur est reprise des travaux non disponibles de Gerarde (Gerarde, 1960). Nous ignorons donc la nature (pureté p. ex.) de la substance utilisée.

L'établissement d'une VTR sur base d'une LD₅₀ (ici d'une LDLo) reste indicatif. Kramer et al. (Kramer, 1996) et Layton et al. (Layton, 1987) ont examiné la relation entre LD₅₀ orale et le NOAEL oral chronique de nombreux composés. Ils ont observé la relation : NOAEL chronique = LD₅₀ / 1,7 10⁴ (Kramer et al., 1996).

Bien que Kramer et al. (1996) et Layton et al. (1987) présentent la même approche, le premier exprime le NOAEL résultant de la conversion en mg/kg et le second en mg/kg j. Cette seconde expression est retenue.

Tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFA_{TK}), des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5), UFH (10) et UFD (10), la VTR orale systémique à seuil s'établirait pour l'indane à 2,1 · 10⁻⁴ mg/kg j.

A notre connaissance, il n'existe aucune autre étude toxicologique réalisée avec de l'indane [496-11-7] de qualité technique ou pur.

Toxicité par voie respiratoire

Un case-report rapporte des plaintes (non spécifiques) dans une école primaire. L'analyse d'air réalisée sur des échantillons obtenus par prélèvement actif et quantifiés par chromatographie gazeuse avec désorption thermique couplé à la spectrométrie de masse (TD/GC/MS), a montré que l'indane représentait plus de 50% des composés volatils organiques totaux présents dans l'air (concentration en mg/m³). Il a été montré que

l'indane provenait probablement des planchers imperméabilisés par des traitements avec des solvants et avec une résine époxy (Rella, 2014).

Faute d'études spécifiques pour la voie respiratoire, une dérivation voie à voie, pour usage exclusivement avec S-RISK, est réalisée à partir de la VTR orale. La VTR respiratoire s'établit à $7,4 \cdot 10^{-4}$ mg/m³.

Conclusions

Les VTR de l'indane s'établissent sur proposition de SPAQuE comme suit :

VTR orale systémique à seuil : $2,1 \cdot 10^{-4}$ mg/kg j (SPAQuE, 2023 - sur base d'une LDLo).

VTR respiratoire locale à seuil : $7,4 \cdot 10^{-4}$ mg/m³ (SPAQuE, 2023 - dérivation voie à voie)

L'analyse de SPAQuE étant basée sur une dose d'exposition aiguë, la confiance dans ces VTR est limitée.

Références

- Brooks CJ et Young L (1956). Biochemical studies of toxic agents. 9. The metabolic conversion of indene into cis- and trans- indane-1: 2-diol. *Biochem J.* 63 (2): 264-9.
- Gerarde HW (1960). *Toxicology and Biochemistry of Aromatic Hydrocarbons* Elsevier Monographs on Toxic Agents. Elsevier Publishing Co. Amsterdam.
- Greim H et Snyder R (2018). *Toxicology and Risk Assessment ; A Comprehensive Introduction* John Wiley & Sons, Ltd
- IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) (2023). *Compendium of Chemical Terminology, (the "Gold Book")*. <https://goldbook.iupac.org/>. Consulté le 4 octobre 2023.
- Kramer HJ, et al. (1996). Conversion factors estimating indicative chronic no-observed-adverse-effect levels from short-term toxicity data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 23 (3): 249-55.
- Layton DW, et al. (1987). Deriving allowable daily intakes for systemic toxicants lacking chronic toxicity data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 7 (1): 96-112.
- Lewis RJ (1994). *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials: 1993 Update* Van Nostrand Reinhold
- Mackay D (2006). *Handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals* (2nd). CRC/Taylor & Francis Boca Raton, FL.
- PubChem (National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004). PubChem Compound Summary for CID 46898595, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-indene-4,5-diol. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_3_4_5-tetrahydro-1H-indene-4_5-diol. Accédé en 2023.
- Rella R, et al. (2014). Incorrect installation and use of materials as the cause of a severe air pollution incident in a school building. *Sci Total Environ.* 487: 255-9.
- SPW-DGARNE (Service Public de Wallonie / Direction Générale de l'Agriculture des Ressources Naturelles et de l'Environnement) (2023). *Guide de Référence pour l'Etude de Risques (GRER) - Annexe B3 : Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) à utiliser en Wallonie pour les polluants normés.*

Mise à jour – SPAQuE et ISSeP, 2024

Le Germanium est un métalloïde (groupe du B, Si, Ge, As, Sb, Te, At) défini comme semi-conducteur intrinsèque. L'élément existe sous les étages d'oxydation -4, 0, +2 et +4. A l'état naturel, le germanium est présent dans certains minerais dont l'argyrodite à partir duquel il a été isolé en 1886 par Clemens Winkler (Blazy et Jdid, 2010; Keith, 2015; Vernon, 2013).

Les teneurs en germanium dans les roches sédimentaires et sols naturels sont faibles et ne varient que dans une gamme plutôt étroite. Elles varient, en termes de médiane, de l'ordre de 1-2,4 mg/kg dans les sédiments argileux et shales, de 0,8-1,2 dans les grès et de 0,3-0,6 mg/kg dans les roches calcaires (Rudnick & Gao 2003³⁸, Wedepohl 1995³⁹, Kabata-Pendias, 2001⁴⁰). Des valeurs maximales jusqu'à 5 à 7 mg/kg ont pu être mesurées dans divers sols en Europe (Wiche et al. 2018⁴¹). Cette gamme de variation faible s'explique par le fait que le germanium substitue partiellement à la fois le silicium⁴² mais aussi les éléments ferromagnésiens dans les minéraux primaires des roches (Wiche et al. 2017⁴³), ce qui est un comportement géochimique plutôt inhabituel. L'altération hydrothermale des minéraux ferromagnésiens concentrent le Ge dans les sulfures avec des métaux de base tels que Pb, Zn et Cu. En tant que sous-produit des activités liées à la métallurgie « historique », la présence de germanium en plus grandes concentrations dans les sols impactés par cette activité est donc fortement probable. Il existe peu/pas d'étude portant sur les concentrations et les expositions mesurées dans de tels contextes. Des valeurs maximales de 7.3 mg/kg ont été mesurées dans des sols impactés par les rejets diffus d'une usine de recyclage de déchets électroniques (Jablonska-Czapla et al. 2023⁴⁴).

Outre l'existence sous forme de corps simple élémentaire (Ge⁰ [7440-56-4]), le germanium existe sous forme organiques et inorganiques.

³⁸ R.L. Rudnick, S. Gao, 3.01 - Composition of the Continental Crust, Editor(s): Heinrich D. Holland, Karl K. Turekian, Treatise on Geochemistry, Pergamon, 2003, Pages 1-64, ISBN 9780080437514, <https://doi.org/10.1016/B0-08-043751-6/03016-4>.

³⁹ Wedepohl, K.H. (1995) The Composition of the Continental Crust. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 59, 1217-1232. [http://dx.doi.org/10.1016/0016-7037\(95\)00038-2](http://dx.doi.org/10.1016/0016-7037(95)00038-2)

⁴⁰ Kabata-Pendias, A., & Pendias, H. (2001). Trace elements in soils and plants (3rd ed.). CRC Press.

⁴¹ Wiche, O., Székely, B., Moschner, C. et al. (2018). Germanium in the soil-plant system—a review. *Environ Sci Pollut Res* 25, 31938–31956. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3172-y>

⁴² L'affinité du germanium avec le silicium et les silicates en général implique qu'une minéralisation à l'eau régale des sols sous-estime probablement les concentrations réellement présentes.

⁴³ Wiche, O., Zertani, V., Hentschel, W., Achtziger, R., & Midula, P. (2017). Germanium and rare earth elements in topsoil and soil-grown plants on different land use types in the mining area of Freiberg (Germany). *Journal of Geochemical Exploration*, 175, 120–129. doi:10.1016/j.jgexplo.2017.01.008

⁴⁴ Jabłońska-Czapla, M., Grygoyć, K., Rachwał, M. et al. Germanium speciation study in soil from an electronic waste processing plant area. *J Soils Sediments* 23, 3362–3375 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11368-023-03566-z>

Les principales formes inorganiques comprennent les oxydes comme le dioxyde de germanium (GeO_2) [1310-53-8], les halogénures notamment le tétrachlorure de germanium (GeCl_4) [10038-98-9], les sulfures et l'hydruure volatil (GeH_4) [7782-65-2] (pression de vapeur > 1 atm) (NLM/NCBI, 2024). Notons que le dioxyde de germanium [1310-53-8] existe sous les formes cristalline (hexagonale) et amorphe.

Les formes organiques comprennent en particulier l'acide 3-[[2-carboxyethyl(oxo)germyl]oxy-oxogermeryl]propanoïque [12758-40-6] dénommé Ge-132 et (incorrectement ?) sesquioxyle de germanium.

Le germanium est notamment utilisé dans les systèmes électroniques, opto-électroniques (vision infra-rouge) et comme catalyseur de la polymérisation du polyéthylène téréphtalate. Le germanium disponible en Europe provient du recyclage, de l'extraction de charbons riches en germanium ou est un sous-produit de l'extraction du zinc. Les procédés de recyclage décrits dans la littérature mettent en évidence le passage par les formes tétrachlorure de germanium (GeCl_4) [10038-98-9] et dioxyde de germanium (GeO_2) [1310-53-8] (Curtolo, 2017).

Dans les sols, il subit peu de réactions biogéochimiques et est principalement présent sous forme inorganique (germanium tétravalent). Suite à des processus de méthylation (activité microbiologique), du mono- et diméthylgermanium peuvent également être retrouvés (Rosenberg, 2009⁴ et Jablonska-Czapla et al. 2023¹³).

Dans la mesure où l'élément est principalement utilisé sous la forme inorganique pour les usages industriels, l'analyse toxicologique portera sur différentes formes de germanium inorganique.

Exposition environnementale

L'exposition au germanium de la population non professionnellement exposée n'est pas négligeable. Keith et al. (Keith, 2015) et Arts et al. (Arts, 1994) rapportent les résultats de plusieurs (anciennes) études décrivant des expositions jusqu'à plusieurs mg par jour. L'étude de l'ANSES (ANSES, 2011) plus récente et géographiquement plus proche de la Wallonie décrit une exposition moyenne au germanium de l'ordre de quelques centièmes à un dixième de μg par kg de poids corporel par jour (0,04 à 0,12 $\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{p.c.}}$ j) limitant l'exposition d'un adulte à quelques dizaines de μg par jour.

Toxicocinétique

La cinétique d'absorption du germanium inorganique quel que soit sa forme est rapide, l'élément est rapidement éliminé (Keith, 2015), y compris chez l'Homme comme en témoigne les études de surveillance biologique en milieu professionnel (Roels et Buchet, 2001).

Mutagenèse et cancérogénicité

Le germanium (à l'exception peut-être de certaines formes organiques) n'est pas suspecté d'être mutagène ou cancérigène.

Toxicité systémique

Les formes hexagonale et amorphe diffèrent en termes de solubilité et de toxicité (DL50) (Arts, 1994; Lewis, 1994).

Le germanium inorganique est rapporté être toxique pour les reins, le foie et le système nerveux tant par la voie orale que par la voie respiratoire.

Il n'existe à notre connaissance aucune VTR pour le germanium à l'exception de la proposition d'ITSL présentée par l'état du Michigan (MDEQ) pour le GeO_2 [1310-53-8] (MDEQ, 1997). L'ITSL est basé sur les travaux de Arts (Arts, 1994) et s'élève à $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (probablement exprimé en GeO_2) moyenné sur base annuelle. Arts et al ont exposé des rats Wistar (mâles et femelles) à des concentrations de 0, 16, 72 et $309 \text{ mg}/\text{m}^3$ de GeO_2 sous forme cristalline pendant 28 jours (exposition subaigüe). L'étude de Arts intègre également une expérience d'exposition aigüe comparant les formes cristalline et amorphe du GeO_2 . Arts et al. ne définissent pas de NOAEL. Les paramètres mesurés (exprimées sous la forme de données continues) appartiennent aux effets critiques hématologiques (plaquettes (nombres, volume, ...), globules rouges (MCV,...)), biochimiques (atteinte de la fonction rénale (urée,...) et hépatiques (Bilirubine, ASAT, ALAT,...)). Le poids des organes est également investigué. Sur base des observations de Arts, le MDEQ sélectionne le niveau d'exposition de $72 \text{ mg}/\text{m}^3$ comme NOAEL. SPAQuE est en accord avec le choix du NOAEL (plus exactement du NOAEC). Toutefois, SPAQuE estime que basé sur un tel NOAEC, tenant compte d'une correction temporelle pour la durée de l'expérimentation, d'une allométrie unitaire et des facteurs d'incertitude UFA (10), UFH (10) et UFS (10) la VTR par inhalation systémique à seuil devrait s'établir à $13 \mu\text{g}$ en $\text{GeO}_2 / \text{m}^3$ soit $9,0 \mu\text{g Ge} / \text{m}^3$. SPAQuE souhaite souligner que les données de l'étude de Arts pourraient être analysées par une procédure benchmark (EFSA Scientific Committee, 2009; 2017; 2022).

La proposition du Michigan (MDEQ) pour le GeH_4 [7786-65-2] (MDEQ, 2002) repose sur un avis de l'ACGIH de 1970 proposant une TLV-TWA (8h) de $0,6 \text{ mg}/\text{m}^3$ sur base d'effet hématologique (ACGIH, 2019; US-OSHA, 2024). SPAQuE ne retient pas cette valeur car la présence d'hydruure en milieu environnemental semble peu probable. Les ESL proposés par l'état du Texas ne sont pas documentés et ne peuvent être considérés (TCEQ, 2016).

Matsumoro et al. (Matsumuro, 1993) ont exposé des rats au GeO_2 [1310-53-8] pendant plus de 6 mois (exposition subchronique). Si les travaux de Matsumoro permettent d'établir un impact sur le système nerveux central en l'occurrence une neuropathie caractérisée par une démyélinisation / remyélinisation et œdèmes des nerfs, les données ne sont pas appropriées à la dérivation d'une VTR.

Au travers de plusieurs publications, Sanai et al. ont étudié la toxicité (en particulier la néphrotoxicité) du germanium par voie orale chez le rongeur et rapporté de nombreuses informations sur les effets chez l'Homme (Sanai, 1990a; Sanai, 1991a; Sanai, 1991b; Sanai, 1990b).

Dans une première publication, Sanai (Sanai, 1990a) met en évidence des effets similaires tant chez l'Homme exposé au GeO_2 que chez le rongeur (Rat Wistar – 10 semaines d'exposition). Du point de vue biochimique, Sanai note l'augmentation du BUN (*blood urea nitrogen*) tant chez l'Homme que chez l'animal. L'analyse microscopique révèle un dépôt granuleux dans le tube contourné distal ainsi qu'une dilation de cette portion du néphron. La similarité de réponse entre Homme et rat renforce la confiance en l'expérimentation animale chez le rongeur pour évaluer la toxicité du germanium.

Dans une deuxième publication, Sanai (Sanai, 1990b) étudie la réponse du rat Lewis (mâle) au GeO_2 [1310-53-8] dans le cadre d'une exposition subaiguë (*sic*) de 13 semaines. Malheureusement, les auteurs ne mettent en œuvre que cinq rats dans le groupe exposé au GeO_2 (150 mg/kg.j) contre neuf dans le groupe contrôle. Sanai observe des effets compatibles avec ses précédentes observations : augmentation de la créatinine sérique et du BUN mais également l'augmentation des enzymes hépatiques (GOT (ASAT) et GPT (ALAT)). Les observations anatomopathologiques au niveau rénal sont compatibles avec les données recueillies précédemment. Le design expérimental ne permet pas a priori de considérer le niveau d'exposition de 150 mg/kg.j comme un LOAEL exploitable.

Dans une troisième publication, Sanai (Sanai, 1991b) expose pendant 40 semaines (cette information n'est pas clairement exprimée dans la publication) des rats Wistar femelles à 0 ; 37,5 ; 75 et 150 mg/kg.j de GeO_2 par voie orale. Le nombre d'individus exposé est faible. Sanai monitorise des paramètres généraux et ceux de la fonction rénale décrits précédemment. Certains paramètres apparaissent modifiés chez les rats exposés à 37,5 mg/kg.j comme l'hématocrite ou le poids de l'individu. Les examens anatomopathologiques mettent en évidence une atrophie de la partie tubulaire du néphron.

Sur base d'un LOAEL de 37,5 mg/kg.j (Sanai, 1991b) tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFA_{TK}), des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5), UFH (10) et UFB/L (10), la VTR orale systémique à seuil s'établit à $4,1 \cdot 10^{-2}$ mg/kg.j en GeO_2 soit $2,8 \cdot 10^{-2}$ mg/kg.j en Ge. Cette valeur est supérieure au niveau d'exposition de la population établi par ANSES (2011), décrit plus haut.

Interprétation des valeurs limites fournies

La littérature indique une grande incertitude sur la mesure du Kd. Sur base du peu d'information disponible pour cette valeur, la valeur du Kd retenue par l'ISSEP et SPAQuE est celle de Baes et al (1984⁴⁵) (25 L/kg) qui est la plus précautionneuse par rapport à celle

⁴⁵ Baes C.F., Sharp R.D., Sjoreen A.L. & Shor R.W. (1984). A review and analysis of parameters for assessing transport of environmentally released radionuclides through agriculture. ORNL – 5786. 167p.

proposée par l'ECHA⁴⁶ (13804 L/kg). Ceci permet d'obtenir une VL_N plus précautionneuse (94 mg/kg_{m.s.} au lieu de 51164 mg/kg_{m.s.}).

La VL_{nappe} a été définie sur base de la méthodologie OMS par manque de données disponibles dans les références habituellement consultées. Cette valeur déterminée est cependant assez élevée. La revue de la littérature indique que, vu son caractère insoluble, les teneurs en Ge dissous médianes habituellement mesurées dans les eaux de surface ou souterraines sont plutôt très faibles (de 0.01-0.1 µg/L). Des valeurs supérieures, entre 30 et 300 µg/L ont été mesurées dans des eaux thermales (naturellement contaminées) ou des aquifères drainant un site minier (Rosenberg et al. 2009⁴⁷). L'ISSeP attire l'attention que ces teneurs retrouvées dans la littérature sont de l'ordre de la VL_{nappe} de 170 µg/L déterminée dans cet avis sur base de la VTR sélectionnée.

Conclusions

SPAQuE propose les VTR suivantes exprimées en germanium (Ge⁰) :

Voie orale systémique à seuil : $2,8 \cdot 10^{-2}$ mg/kg j (SPAQuE basé sur Sanai et al., 1991b)

Voie respiratoire systémique à seuil : 9,0 µg/m³ (SPAQuE basé sur Arts et al., 1994)

SPAQuE a une confiance limitée dans les valeurs toxicologiques de référence produites.

Références

ACGIH (2019). TLVs and BEIs based on the documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices American Conference of Governmental Industrial Hygienists Cincinnati, OH.

ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) (2011). Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1 - Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes

Arts JH, et al. (1994). Acute and subacute inhalation toxicity of germanium dioxide in rats. Food Chem Toxicol. 32 (11): 1037-46.

Blazy P et Jdid E-A (2010). Métallurgie du germanium. Techniques de l'Ingénieur.

Curtolo DC, et al. (2017). High Purity Germanium, a Review on Principle Theories and Technical Production Methodologies. Journal of Crystallization Process and Technology. 7 (4): 65-84.

EFSA Scientific Committee (2009). Use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA J. 1150 (1): 1-72.

EFSA Scientific Committee (2017). Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA J. 15 (1): e04658.

⁴⁶ <https://chem.echa.europa.eu/>

⁴⁷ Rosenberg, E. Germanium: environmental occurrence, importance and speciation. Rev Environ Sci Biotechnol 8, 29–57 (2009).

525 - 3-iodoprop-2-ynyl N-butylcarbamate (IPBC)

Mise à jour – SPAQuE et ISSeP, 2024

Note liminaire : De nombreuses informations scientifiques relatives à l'Iodocarb (toxicocinétique, toxicité y compris la cancérogenèse) présentées par des sources fiables d'informations (US-EPA, DFG, ECHA) proviennent notamment mais peut-être pas exclusivement des études réalisées par Troy Chemical Corporation (Newark, NJ, USA) et portant sur le TROYSAN POLYPHASE ® P100. Ces études ne sont pas publiées et sont donc inaccessibles pour SPAQuE.

L'Iodocarb connu sous la dénomination IUPAC 3-iodoprop-2-ynyl N-butylcarbamate (Figure 1 (a)) dont l'acronyme est IPBC, est un conservateur à large spectre à action fongicide et bactéricide. Cette molécule a été initialement développée pour une exploitation industrielle. Par la suite, l'IPBC a été incorporée à des produits de soins personnels et à des cosmétiques.

L'IPBC appartient à la famille des carbamates.

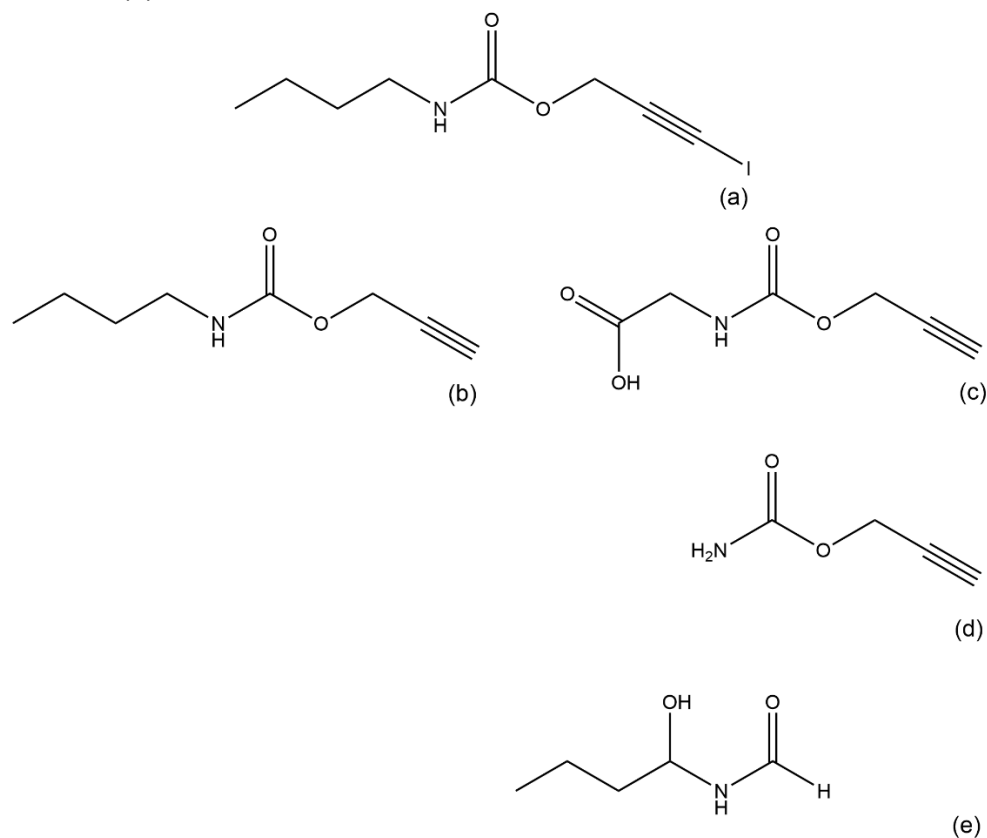


Figure 1 : (a) 3-iodoprop-2-ynyl N-butylcarbamate [55406-53-6], (b) prop-2-ynyl N-butylcarbamate (propargyl butylcarbamate) [76114-73-3], (c) 2-(prop-2-ynoxycarbonylamino)acetic acid (propargyl-N-acetic acid carbamate), (d) prop-2-ynyl carbamate [16754-39-5], (e) N-(1-hydroxybutyl)formamide.

Métabolisme

Le métabolisme de l'IPBC (chez les mammifères) ne peut être clairement établi sur base de la littérature à notre disposition. Outre, les informations inaccessibles, les molécules présentées comme produits de biotransformation de l'IPBC ne possèdent pas systématiquement de CASRN et leur identification dans la littérature ne semble pas toujours suivre les règles usuelles de nomenclature.

Les données disponibles (DFG, 2011; INRS, 2017; US-EPA, 1997) suggèrent que l'IPBC est fortement métabolisé. Le composé subirait une déshalogénéation en propargyl butylcarbamate (Figure 1 (b)). La métabolisation de la chaîne butylique passerait par une décarboxylation oxydative menant au propargyl-N-acetic acid carbamate (Figure 1 (c)) et *in fine* au prop-2-ynyl carbamate [16754-39-5] (Figure 1 (d)). Le N-(1-hydroxybutyl)formamide (Figure 1 (e)) présenté comme hydroxybutamide (?) pourrait également compter au nombre des métabolites. En phase II du métabolisme, l'IPBC serait glucurono-conjugué.

Le manque d'information handicape l'analyse de toxicité, particulièrement l'identification d'un métabolite plus toxique que l'IPBC.

Toxicité

Carcinogénicité et mutagénicité

L'IPBC répond négativement aux tests de mutagénicité notamment au test de Ames avec différentes souches de *Salmonella Typhimurium* avec et sans activation métabolique et au test des micronoyaux sur érythrocytes (souris). L'appréciation du caractère cancérigène de l'IPBC semble avoir évolué au cours du temps. L'IPBC n'est pas considéré comme cancérigène (Lanigan, 1998; US-EPA, 1997).

Activité pharmacologique, biocides et/ou phytopharmaceutique

L'IPBC appartient à la famille des carbamates. Les carbamates inhibent de manière réversible l'action de l'acétylcholinestérase entraînant l'accumulation d'acétylcholine dans les synapses cholinergiques. Les données disponibles (après administration orale) indiquent que l'inhibition de la cholinestérase n'est pas l'effet principal de l'IPBC (DFG, 2016; Lanigan, 1998).

Toxicologie systémique (per os)

La Fondation allemande pour la recherche (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (DFG, 2011) rapporte (en faisant référence à l'une de ses précédentes publications inaccessibles) les résultats d'une étude de toxicité chronique, mieux détaillée par Lanigan et al. (Lanigan, 1998). Des rats Sprague-Dawley (mâles et femelles ; n=200 pour chaque sexe) ont été exposés via l'alimentation à de l'IPBC (20, 40 ou 80 mg/kg.j) pendant 104 semaines. Les auteurs rapportent un NOAEL à 20 mg/kg.j. Aux doses de 40 et 80 mg/kg.j, les auteurs

rapportent, en fonction du sexe, des atteintes locales (lésions gastriques) et systémiques (anomalies au niveau des glandes salivaires ; diminution en termes de gain de poids). Basé sur un NOAEL de 20 mg/kg j et tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFA_{TK}), des facteurs d'incertitude UFA_{TD} (2,5), UFH (10) et un facteur modificateur (MF) de 10, La VTR orale systémique à seuil s'établit à $2,2 \cdot 10^{-2}$ mg/kg j. Le MF est justifié par l'absence d'accès aux données.

Toxicologie systémique (inhalation)

L'IPBC n'est pas volatil (p. vap : $5,25 \cdot 10^{-5}$ mm Hg $\sim 7,00 \cdot 10^{-3}$ Pa) (NLM/NCBI, 2024). Les études décrites dans Lanigan et al., et les documents de la DFG (DFG, 2011; 2016; Lanigan, 1998) rapportent des expérimentations mettant en œuvre des aérosols (brouillards et poussières) représentatifs d'une exposition professionnelle. Outre l'absence d'études chroniques (à notre connaissance), SPAQuE estime plus opportun de déduire une VTR à partir des données d'exposition par voie orale qu'à partir des données obtenues lors d'expérimentations par inhalation. Par dérivation voie à voie, la VTR pour la voie respiratoire s'établit à $7,7 \cdot 10^{-2}$ mg/m³. Nous maintenons cette valeur bien qu'elle soit supérieure au DNEL *Workers (Hazard via inhalation route) - Systemic effects - Long term exposure* de l'ECHA $2,3 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ (ECHA, 2024).

Sensibilisation cutanée

La sensibilisation cutanée rapportée dans plusieurs sources d'information semble pertinente mais s'établit à des NOAEL supérieurs à ceux décrits pour d'autres voies.

Interprétation des valeurs limites fournies

La valeur proposée pour la VLH en type IV est importante, elle dépasse la concentration de saturation (calculée à 164 mg/kg). Dans le cas d'impact sévère (dépassant cette concentration de saturation), la présence de produit en phase libre devrait être suspectée et mener à des investigations/argumentations ciblées.

Conclusions

SPAQuE propose les VTR suivantes:

Voie orale systémique à seuil : $2,2 \cdot 10^{-2}$ mg/kg j (SPAQuE valeur basée sur des informations rapportées par DFG (2011, 2016) et Lanigan et al. (1988)).

Voie respiratoire systémique à seuil : $7,7 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ (SPAQuE voie à voie).

SPAQuE a une confiance très limitée dans les valeurs toxicologiques de référence produites faute d'avoir pu accéder aux données originales. Les valeurs présentées rapportent préférentiellement un ordre de grandeur en termes de toxicité.

Références

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2011). 3-Iodo-2-propynyl butylcarbamate (IPBC)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2016). 3-Iodo-2-propynyl butylcarbamate (IPBC)

ECHA (European CHemical Agency) (2024). REACH registered substance factsheets: 3-iodo-2-propynyl butylcarbamate EC number: 259-627-5 | CAS number: 55406-53-6. Consulté le 20 mai 2024.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité) (2017). 3-iodo-2-propynylbutylcarbamate (IPBC) [Fiche toxicologique n°320]

Lanigan RS (1998). Final Report On the Safety Assessment of Iodopropynyl Butylcarbamate (IPBC). International Journal of Toxicology. 17 (5_suppl): 1-37.

NLM/NCBI (National Library of Medicine/National Center for Biotechnology Information (US-National Institutes of Health)). PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accédé en 2024.

US-EPA (US-Environmental Protection Agency) (1997). 3-Iodo-2-propynyl butylcarbamate (IPBC) - Reregistration Eligibility Decision(RED)

522 – 1-hexene

Mise à jour – SPAQuE 2024

Le 1-hexène (1-hexene (anglais), hex-1-ene (dénomination IUPAC)) est un composé appartenant à la famille des alpha-oléfines. Cette famille est parfois dénommée sous les vocables anglais linear alpha olefins (LAO) ou parfois straightchain terminal alkenes.

En l'occurrence, il s'agit d'un alcène linéaire (à nombre de carbones pair) mono insaturé en position 1. Les principaux composés (à chaînes courtes) sont le 1-butylène (1-butene) [106-98-9], le 1-hexène [592-41-6], le 1-décène [872-05-9] et le 1-dodécène [112-41-4].

Les composés de cette famille sont produits par oligomérisation de l'éthylène (Shell higher olefin process) ou déshydrogénation des paraffines. L'éthylène provient du craquage des fractions plus lourdes. Les alpha-oléfines ont de nombreuses applications (plastiques, colorants, parfums, ...) (Lappin et Sauer, 1989; Weissermel et Arpe, 2000).

Selon l'OECD (OECD, 2000), le 1-hexene a été identifié comme produit du métabolisme bactérien du β -carotène, un terpène naturel.

Biotransformation

Le 1-hexene est métabolisé par certaines isoformes du cytochrome P450. L'époxydation de la double liaison est suivie de son ouverture. A priori les métabolites 1-hexene-3-ol [4798-44-1] et 1-hexene-3-one [1629-60-3] seraient majoritaires (Chiappe, 1998). Toutefois, l'OECD (OECD, 2000) laisse supposer que le métabolite principal soit le 1,2 hexanediol [6920-22-5]. Aucune information ne laisse percevoir la possibilité pour le 1-hexene de former du 2,5-hexanedione [110-13-4], le métabolite responsable de la toxicité de l'hexane (US-EPA, 2005).

Cancérogénicité et mutagénicité

Il n'existe aucune donnée laissant supposer que le 1-hexène puisse être cancérigène. Les tests de mutagénicité (tests de Ames) sont négatifs.

Toxicité générale

La littérature scientifique est essentiellement l'oeuvre de l'industrie pétrochimique (Shell, Chevron, Amoco, ...).

Seul le TCEQ propose un ESL (Effect Screening Level) long-term pour le 1-hexene qui est fixé à 170 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (TCEQ, 2016). L'origine de cette valeur n'est pas précisée.

En l'absence de documentation, SPAQuE suppose que cette valeur est construite par dérivation de la TLV-TWA de l'ACGIH 172 mg/m^3 (50 ppm) (ACGIH, 2002) à l'aide d'un facteur de conversion (VLEP vers VTR) de 1000. La VLEP belge (Belgique, 2017) est de 175 mg/m^3 .

Les principales publications relatent d'une part une étude subchronique d'exposition par inhalation chez le rat (Gingell, 1999) et une étude de reprotoxicité par voie orale chez le rat (Gingell, 2000).

Il semble que l'ACGIH (ACGIH, 2002) se base sur l'étude subchronique (13 semaines) chez le rat de Gingell (Gingell, 1999) ; cette dernière apparaît comme une réinterprétation des résultats d'un rapport de la Chemical Manufacturer Association (Alpha Olefins Panel) conduisant à un NOAEC plus élevé (passant de 300 ppm à 1000 ppm). Sur base d'un NOAEC de 1000 ppm (converti à une température de 20°C et une pression de 1 atm), tenant compte d'une correction pour la durée d'exposition (6 heures / jour ; 5 jours / semaine) et des facteurs d'incertitude UFA (10), UFH (10) et UFS (10), la VTR par inhalation chronique à seuil s'établit à 0,6 mg/m³.

L'étude d'exposition par voie orale est dédiée à l'analyse des effets reprotoxiques. Les auteurs ont procédé à l'exposition de rats mâles (28 jours) et femelles (14 jours) au 1-hexène (0, 100, 500 et 1000 mg/kg.j) avant de les mettre en contact. Les analyses portent sur tous les animaux, les générations F0 (femelles) et F1 ont été sacrifiées quelques jours après la mise bas. Les auteurs n'observent pas d'effets clairs autres que la réduction absolue mais pas relative du poids de l'épididyme (rats mâles) et une atteinte de la surface des reins (aspect criblé de trous) chez quelques rats mâles. En outre, les auteurs observent des dépôts de gouttelettes hyalines dans le tube contourné proximal rénal de plusieurs rats mâles. Les auteurs considèrent, conformément à la littérature, que cette observation ne doit pas être prise en considération (Hard, 1993; US-EPA, 1991).

En l'absence d'autres données obtenues par voie orale, SPAQuE établit une VTR sur base des seuls résultats de l'étude de reprotoxicité (Gingell, 2000).

Le NOAEL observé est de 1000 mg/kg.j. Tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFATK), des facteurs d'incertitude UFATD (2,5), UFH (10) et UFD (10), la VTR orale systémique à seuil s'établit à 1 mg/kg.j. SPAQuE considère nécessaire l'usage de l'UFD dans ce contexte au vu des données disponibles. En outre SPAQuE rappelle qu'elle ne prend pas en considération de correction temporelle dans le cadre des études de reprotoxicité (Kimmel et Kimmel, 1994).

Conclusions

VTR orale à seuil systémique : 1 mg/kg.j (SPAQuE, 2024 sur base de Gingell, 2000).

VTR respiratoire à seuil systémique : 0,6 mg/m³ (SPAQuE, 2024 sur base de Gingell, 1999).

Références

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2002). 1-Hexène. Belgique (2017). Arrêté royal du 28 avril 2017 établissant le livre VI relatif aux agents chimiques, cancérigènes et mutagènes du Code du bien-être au travail -Annexe VI.1-1.
- Chiappe C, et al. (1998). Stereochemistry of the biotransformation of 1-hexène and 2-méthyl-1-hexène with rat liver microsomes and purified P450s of rats and humans. *Chem Res Toxicol.* 11 (12): 1487-93.
- Gingell R, et al. (1999). Subchronic inhalation study of 1-hexène in Fischer 344 rats. *Drug Chem Toxicol.* 22 (3): 507-28.
- Gingell R, et al. (2000). Reproduction/developmental toxicity screening test in rats with orally-administered 1-hexène. *Drug Chem Toxicol.* 23 (2): 327-38.
- Hard GC, et al. (1993). Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of alpha 2u-globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubule neoplasia in the kidneys of male rats. *Environ Health Perspect.* 99: 313-49.

Kimmel CA et Kimmel GL (1994). Risk assessment for developmental toxicity in: *Developmental Toxicology* 2nd edition. C. A. Kimmel and J. Buelke-Sam (Eds). Raven Press, New York,

Lappin GR et Sauer JD (1989). *Alpha olefins applications handbook* Chemical industries M. Dekker New York.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2000). *SIDS Initial Assessment Report For 11th SIAM: ALFA OLEFINS CAS N°:592-41-6, 111-66-0, 872-05-9, 112-41-4, 1120-36-1.*

TCEQ (Texas Commission on Environmental Quality) (2016). *Effects Screening Levels (ESLs) Used in the Review of Air Permitting Data*

US-EPA (US-Environmental Protection Agency) (1991). *Alpha 2u-Globulin: Association with Chemically Induced Renal Toxicity and Neoplasia in the Male Rat*

US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency) (2005). *Toxicological review of nhexane (CASRN 110-54-3) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS) Integrated Risk Information System (IRIS) -Chemical Assessment Summary*

Weissmermel K et Arpe JP (2000). *Chimie organique industrielle* De Boeck Université Bruxelles.

522 – Pentane

Mise à jour – SPAQuE 2024

Le pentane est un hydrocarbure saturé à 5 carbones. Le n-pentane est un composé linéaire (Fig 1 (a)). Le n-pentane possède deux isomères ramifiés : l'isopentane et le neo-pentane (Fig 1 (b) et (c)).

Le n-pentane est un composé très volatil. Le point d'ébullition du n-pentane est de 36,1°C et sa pression de vapeur est de 514 mm Hg (~68.000 Pa) à 25°C (NLM/NCBI, 2024; US-EPA, 2009)

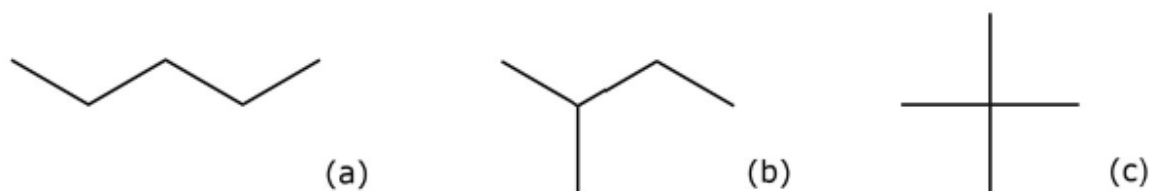


Figure 1 : n-pentane [109-66-0] (a), iso-pentane [78-78-4] (b) et neo-pentane (2,2-dimethylpropane) [463-82-1] (c)

Cancérogénicité et mutagénicité

Aucune information ne laisse supposer que le n-pentane soit mutagène ou cancérigène.

Toxicologie générale

Voie orale

Les caractéristiques physicochimiques du n-pentane ont favorisé son étude lors d'expérimentations par voie respiratoire. Deux études expérimentales réalisées par voie orale sont citées dans la littérature.

La première réalisée par l'American Petroleum Institute en 1985 (citée notamment par (ECB, 2003; US-EPA, 2009)) est une étude de 4 semaines portant sur des rats Fischer 344 (10 rats par groupe) aux doses de 0, 500 et 2000 mg/kg j administrées par gavage (véhicule : sérum physiologique) 5 jours par semaines. Vingt pourcents des rats exposés à 500 mg/kg j sont morts avant la fin de l'expérience (40% dans le groupe exposé à la plus haute dose). L'étude portait sur la néphrotoxicité du n-pentane. Le poids total des reins a diminué chez les individus exposés. Des lésions du tractus gastrointestinal ont été observées chez les rats exposés. Bien que l'étude ait été réalisée sous conditions GLP (Good Laboratory Practices) (ECB, 2003), elle n'a pas été sélectionnée par l'US-EPA (US-EPA, 2009) pour établir une Provisional Peer-Reviewed Toxicity Value (PPRTV) pour le n-pentane car l'étude ne considérait pas d'autres effets (critiques) et qu'elle était limitée aux seuls rats mâles.

La seconde étude est réalisée par McKee et al. (McKee, 1998) ; tous les auteurs de cette étude sont affiliés à des compagnies pétrolières (Exxon et Shell). La publication de McKee reprend plusieurs expérimentations tant par voie orale que par inhalation. L'expérimentation par voie orale s'inscrit dans le cadre d'une étude de tératogénicité / toxicité pour le développement prénatal précédée d'une étude de détermination des doses utiles. Lors de l'étude principale, une centaine de rats femelles Sprague-Dawley dont

l'accouplement a été confirmé (les auteurs ne précisent pas comment ils confirment que les femelles sont gravides) ont été exposées par gavage (véhicule : huile de maïs) à des doses de 0, 100, 500 et 1000 mg/kg.j durant les jours de gestation 6 à 15. Cette période correspond à l'organogenèse chez le rongeur (OECD, 2018). Les animaux ont été sacrifiés au jour de gestation 21. La gestation chez le rat femelle dure 22 à 23 jours (Barile, 2013; Foote et Carney, 2000). Les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence d'effets statistiquement différents lors des nécropsies des mères et des foetus. L'US-EPA ne retient pas cette étude pour établir une PPRTV au motif que la toxicité systémique n'a pas été évaluée.

L'EFSA ne juge pas l'exposition au n-pentane problématique dans le contexte particulier du transport des graisses et huiles comestibles (EFSA, 2012).

La DL50 orale du n-pentane doit être supérieure à 2000 mg/kg p.c. (ECHA, 2024). La dérivation d'une VTR sur base de cette DL50 (Kramer, 1996; Layton, 1987) tenant compte d'une correction allométrique pour la composante toxicocinétique de l'UFA (UFATK) (US-EPA, 2011) et des facteurs d'incertitude UFATD (2,5) et UFH (10) conduit à une VTR orale systémique de l'ordre de 0,001 mg/kg.j. Cette valeur est incompatible avec les connaissances relatives aux composés présents dans la BD-PNN (SPW-DGARNE-DSD-DAS, 2022) et dans la documentation de S-RISK (Cornelis, 2017) et qui appartiennent à la famille des alcanes linéaires.

Au regard de l'ensemble des données disponibles, notamment au sein de la BDPNN pour la série méthylénique du pentane, SPAQuE se prononce pour une VTR arbitraire de 1 mg/kg.j. Cette VTR est inférieure à celle qui pourrait être calculée sur base des données de l'étude de McKee (McKee, 1998) (exposition per os) relative à la tératogénicité.

Voie respiratoire

Au regard des documents analysés, SPAQuE sélectionne la VTR (PPRTV) proposée par l'US-EPA (US-EPA, 2009) pour l'exposition chronique : 1 mg/m³.

Conclusions

VTR orale à seuil systémique : 1 mg/kg.j (SPAQuE, 2024).

VTR respiratoire à seuil systémique : 1 mg/m³ (US-EPA (PPRTV), 2009).

Références

- Barile FA (2013). Principles of toxicology testing CRC Press, Taylor & Francis Group Boca Raton.
- Cornelis C, et al. (2017). S-Risk for the Walloon region - substance data sheets part 5: hexane, heptane, octane, MTBE and cyanides (adaptation S. Crevecœur)
- ECB (European Chemicals Bureau (Institute for Health and Consumer Protection)) (2003). European Union Risk Assessment Report: n-pentane
- ECHA (European Chemical Agency,). ECHA-CHEM: pentane. Accédé en 2024.
- EFSA (2012). Scientific Opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils – Part II of III. EFSA Journal. 10 (5): 2703-2854.
- Foote RH et Carney EW (2000). The rabbit as a model for reproductive and developmental toxicity studies. Reprod Toxicol. 14 (6): 477-93.
- Kramer HJ, et al. (1996). Conversion factors estimating indicative chronic noobserved-adverse-effect levels from short-term toxicity data. Regul Toxicol Pharmacol. 23 (3): 249-55.

Layton DW, et al. (1987). Deriving allowable daily intakes for systemic toxicants lacking chronic toxicity data. *Regul Toxicol Pharmacol*. 7 (1): 96-112.

McKee R, et al. (1998). Toxicology of n-pentane (CAS no. 109-66-0). *J Appl Toxicol*. 18 (6): 431-42.

NLM/NCBI (National Library of Medicine/National Center for Biotechnology Information (US-National Institutes of Health)). PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accédé en 2024.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2018). Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study.

SPW-DGARNE-DSD-DAS (Service Public de Wallonie). Base de données des Polluants Non Normés (BD-PNN) version 6.0. <https://sol.environnement.wallonie.be/home/documents/le-coin-des-specialistesexperts-laboratoires/polluants-non-normes-pnn.html>. Accédé en 2022.

US-EPA (US-Environmental Protection Agency) (2009). Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for n-Pentane (CASRN 109-66-0)

US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency) (2011). Recommended Use of Body Weight 3/4 as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose.