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

1	359 - 2-aminoethanol	69
1	360 - 2-methoxyethanol	74
107 – p-cymène4	361 - 1,2-dimethoxyethane	74
133 – dioxine de Seveso5	362 - 2,2'-oxydiethanol	74
140 – Cyanures totaux8	363 - 2-isopropoxyethanol	74
2	364 - ethane-1,2-diol	74
	365 - 2-ethoxyethyl acetate	74
2,2'-methyliminodiethanol96	366 - butane-1,3-diol	74
203 – 2,4-D129	367 - 2,2',2"-nitrilotriethanol	69
209 – 2,4-dinitrotoluene131	368 - O,O-diisopropyl hydrogen dithiopho	sphate81
21 – Tin110	369 - 2-isopropylphenol	86
210 – 2,6-dinitrotoluene131	370 - 4-tert-butylphenol	86
3	371 - 2-ethylhexyl nitrate	92
000 0.4541 41.14	373 - (aminomethyl)phosphonic acid	100
320 - 3,4,5-trimethylphenol86	374 - tebuconazole	103
321 - 2,3,5-trimethylphenol	379 – Benzalkonium chloride	118
322 - trichlorofluoromethane11	380 – nonylphenol	121
323 – dioctyl phthalate20	381 - Amines, tallow alkyl, ethoxylated	123
324 - Sulfite	382 - Bis(tributyltin) oxide	110
330 – Yttrium14	383 - Fentin hydroxide	
331 – Zirconium15	384 - Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS	3)104
333 – Cyazofamid17	385 - Perfluooctanoïc acid (PFOA)	104
334 – diisopropyl phthalate20	389 – alcohols C12-C16	65
335 – dipropyl phthalate20	390 - Alcohols, C12-16, ethoxylated	65
336 – dipentyl phthalate20	391 – 2,4-dichlorotoluene	
337 – diheptyl phthalate20	392 – 2,3-dichlorotoluene	107
339 - Propiconazole26	393 – 2,5-dichlorotoluene	
340 - Permethrin32	394 – 2,6-dichlorotoluene	
348 – Tetrahydrofuran38	395 – 3,4-dichlorotoluene	
350 – gamma-butyrolactone41	396 – 3,5-dichlorotoluene	
351 – butane-1,4-diol44	397 – dichlorotoluene (sum)	
352 – Maleic acid46	398 – detergent / surfactant (global metho	
354 – 2-ethylhexyl chloroformate49	,,	, ==
355 – tert-butyl hydroperoxide53	S	
356 – pentane-2,4-dione57	Sélection des PNN prioritaires	3
357 – 4-hydroxy-4-methylpentan-2-one61	·	

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 <u>toxicité chronique</u> 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 <u>toxicité aigüe</u> 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 parage sang-air). Il existe de nombreux critères pour définir qu'une substance est volatile : Pvap > 0,1 ; 1 ou 5 Pa ; Point d'ébullition à pression atmosphérique compris entre < 0°C et 50-100°C pour les composés organiques très volatils ; 50-100°C et 240-260°C pour les composés organiques volatils, et 240-260°C et 380-400°C pour les composés organiques semi-volatils,...;</p>
- le <u>logarithme du coefficient de partage octanol-eau</u> (log Kow) 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 Kow et la concentration active d'une substance. La relation $Log\left(\frac{1}{c}\right) = 0.75 \ Log \ K_{ow} + 2.30$ où C est la concentration qui produit un effet, s'applique dans le domaine 1 < log Kow < 4. Un log Kow 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 < 2g/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.

107 - p-cymène

Mise à jour : ISSeP - 2018

Le **p-cymène** est un terpène semi-volatil 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 Koc élevé (5000 L/kg), ce qui limite également son lessivage. La substance est très biodégradable en présence d'oxygène. Son Kow 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)

¹ Eganhouse RP et al; Ground Water 39: 192-202 (2001)

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

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

133 - dioxine de Seveso

Mise à jour : ISSeP 2018

Les VL pour les dioxines et furanes peuvent être dérivées à partir de la VL de la « dioxine de Seveso ».

Généralités

Les substances reprises sous l'appellation générale de « dioxines » sont en fait constituées de deux familles de composés, les dioxines (polychlorodibenzo-para-dioxines ou PCDD) et les furanes (polychlorodibenzofurannes ou PCDF). Ces familles rassemblent environ 210 substances organiques possédant entre 1 et 8 atomes de chlore occupant des positions variables dans la molécule (Figure 1). Les différents composés sont appelés congénères.

Figure 1 : Formule chimique des PCDD et PCDF

Les numéros indiquent les positions pouvant être occupées par au maximum 8 atomes de chlore.

Il est actuellement reconnu que 17 molécules de « dioxines » (7 PolyChloroDibenzoDioxines et 10 PolyChloroDibenzoFuranes) possèdent une toxicité avérée pour la santé humaine. Ce sont donc les concentrations de ces 17 molécules qui sont généralement déterminées et sommées pour exprimer une concentration globale.

La concentration des dioxines et furanes dans les sols/déchets est exprimée en ng ou µg/kg de matière sèche (MS). Ensuite, le calcul en équivalent toxique du mélange (TEQ) consiste à multiplier la concentration de chaque molécule par son facteur d'équivalent toxique TEF (entre 3 10⁻⁴ et 1) puis à sommer l'ensemble des contributions de la manière suivante :

Concentration en I-TEQ = \sum_{1-17} (TEF x concentration massique du PCDD/F)

La valeur donnée en TEQ permet de caractériser la toxicité d'un mélange de différents composés. Le facteur d'équivalent toxique est fonction de la nocivité de la molécule et est calculé par rapport au congénère le plus toxique, à savoir la 2,3,7,8-TCDD (tétrachlorodibenzop-dioxine ou dioxine de Seveso).

Plusieurs systèmes de calcul ont existé successivement en fonction des connaissances disponibles sur la toxicité des congénères (OTAN 1989, OMS 1998 et OMS 2005), ce qui

explique que dans la littérature toutes les valeurs disponibles ne sont pas présentées dans les mêmes unités. Les résultats donnés dans le présent rapport sont basés sur le système de calcul OMS (2005). Les facteurs d'équivalent toxiques des différentes dioxines/furanes analysées sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Facteurs d'équivalent toxiques (OMS, 2005)

	Fact.
	éq. tox.
Congénères	WHO-05
2378-TCDD	1
2378-TCDF	0.1
12378-PeCDD	1
12378-PeCDF	0.03
23478-PeCDF	0.3
123478-HxCDD	0.1
123678-HxCDD	0.1
123789-HxCDD	0.1
123478-HxCDF	0.1
123678-HxCDF	0.1
234678-HxCDF	0.1
123789-HxCDF	0.1
1234678-HpCDD	0.01
1234678-HpCDF	0.01
1234789-HpCDF	0.01
OCDD	0.0003
OCDF	0.0003

Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physicochimiques des dioxines varient selon les congénères en fonction du degré de chloration de la molécule. De manière générale, les dioxines sont insolubles dans l'eau mais solubles dans les graisses (substances lipophiles). De cette manière, elles ont la capacité de traverser les membranes cellulaires et s'accumulent dans les tissus graisseux. L'exposition moyenne des populations se fait donc à plus de 95% par voie alimentaire, principalement par ingestion de graisses animales (lait, oeufs, viande), tandis que l'inhalation des poussières représente moins de 5% du risque (1).

Les PCDD et les PCDF sont stables jusqu'à 800°C et leur destruction n'est totale qu'à partir de 1300°C. C'est pourquoi une filière de valorisation en cimenterie est généralement privilégiée pour les cendres volantes.

Les dioxines s'adsorbent facilement sur les particules dans l'air et dans les sols. Ainsi, lorsqu'elles sont émises au niveau des industries, elles peuvent être transportées sur de longues distances. Lors de ce transport et en surface des sols, la photolyse est l'une des

rares voies de dégradation de ces molécules. La photodéchloration serait la réaction la plus importante. Elle concerne plus particulièrement les congénères les plus chlorés (2).

Une fois à l'abri de la lumière, ces molécules sont très peu mobiles et peuvent s'accumuler dans la couche superficielle des sols. Elles ont une durée de demi-vie élevée (environ 10 ans dans les sols pour la 2,3,7,8-TCDD) (3).

Origines et formation

Les PCDD et PCDF se forment involontairement lors des processus de combustion faisant intervenir des composés carbonés et chlorés. Ainsi, ils peuvent avoir une origine industrielle ou naturelle.

Au niveau industriel, la source principale de dioxines est l'incinération de déchets (ménagers ou industriels). La règlementation européenne 2000/76/CE a toutefois conduit à une forte diminution des émissions de dioxines relatives à ce secteur. Les autres secteurs à l'origine des émissions de dioxines sont les secteurs faisant intervenir des processus à haute température (production de chaleur, procédés métallurgiques,...), l'industrie du chlore et de ses dérivés et les activités industrielles impliquant l'utilisation de chlore (industrie du papier, textile, traitement des eaux,...).

Divers processus de combustion sont également des sources de dioxines (chauffage domestique, principalement au bois, gaz d'échappements, incendies).

Certains processus naturels participent également à la production de dioxines, mais à des échelles plus réduites. Il s'agit des feux de forêt et de l'activité volcanique (3).

Références pour les dioxines et furanes

- 1. INERIS Durif M. Méthode de surveillance des retombées des dioxines et furanes autour d'une UIOM. 2001.
- 2. INSERM. Dioxines dans l'environnement Quels risques pour la santé. 2000.
- 3. INERIS A. Pichard et al. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. 2005.

140 - Cyanures totaux

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 Ay(Fe(CN)6)x et My(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 décrétale 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 3ième édition des *Drinking water guidelines* de l'OMS. Cette valeur n'est pas reprise dans la 4ième 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 référencie 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 (ferrycyanide) (Fe(CN)6 3-) et de ferrocyanure (Fe(CN)6 4-) (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 (CH3CN);
- le cyanogène (CN2);
- les thiocyanates (un rendement <5% est une condition d'application de la méthode en flux continu) ;
- les isothiocyanates;
- les halogénocyanates (CICN (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 ≤ VS de 2 mg/kg m.s
- 2. CN libres + ((CN totaux CN libres) / 100) ≤ VS de 2 mg/kg m.s.

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

³ Köster HW, Risk assessment of historical soil contamination with cyanides; origin, potential human exposure and evaluation of Intevention 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 Committe 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.

La proposition d'appliquer une limite de 70 μ 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.

322 - trichlorofluoromethane

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)

324 - Sulfite

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 (NaS2O5). Les métabisulfites s'hydrolysent en bisulfites selon la réaction

NaS2O5 + H2O -> 2NaHSO3

Les données obtenues par exposition orale ne proviennent donc formellement pas d'une exposition aux sulfites (p.ex. sous forme Na2SO3). 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 SO2. Le SO2 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 H2SO3/SO2

$$pKa = 1,8 pKa = 7,2$$

$$H_2SO_3 \longleftrightarrow HSO_3^- \longleftrightarrow SO_3^-$$

$$K = 10^{-9}$$

$$SO_2$$

En supposant que le pH alvéolaire soit compris entre pH 4 et pH 7, l'espèce principale présente en solution est HSO3-. H2SO3 ne représente au plus que 1 / 10.000.000 de la concentration totale en « sulfites » à pH 4. L'équilibre H2SO3 <-> SO2 est, lui, fortement déplacé vers le SO2.

Cette approche est donc possible, l'équilibre global pourrait être déplacé vers le SO2 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

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

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

330 - Yttrium

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 YPO₄, monazite (Y,RRE)(P,Si)O₄) 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 ± écart-type), caractéristique de la croute 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 croute 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.

331 - Zirconium

Mise à jour : ISSeP - 2018

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 ZrSiO₄ et baddelleyte ZrO₂) 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 ± écart-type), caractéristiques de la croute 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 croute 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, <u>n'est pas adaptée à la mesure des teneurs en Zr dans les sols</u>, 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.

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.

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/kgpc/j, issue de l'étude de Schroeder et al. (1970) portant sur des tests in-vitro réalisés sur des rats mâles et femelles et mettant en évidence des disfonctionnements liés à la régulation du glucose et du cholestérol. LA Rfd (sub)chronique déterminée prenant en en compte un facteur de sécurité de 10000, vaut 8^{E-5} mg/kgpc/j. Il est important de remarquer que l'étude à la base de la VTR porte sur des <u>sels solubles</u> de Zr, de bioacessibilité « 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 bioacessibilité 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 devrait 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 devrait être mesurées ailleurs au moyen du protocole du CWEA, elle témoignerait vraisemblablement d'une pollution par une forme mobile/soluble de Zr.

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

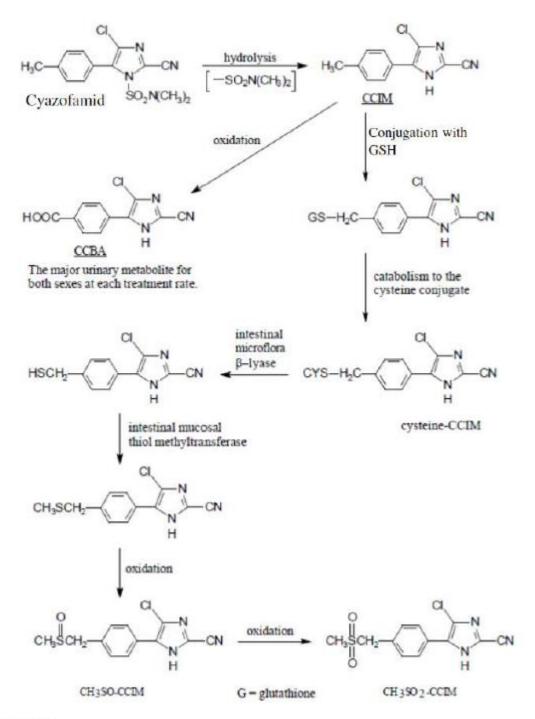
333 - Cyazofamid

Mise à jour : SPAQuE - 2019

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-dimethylsulfonamique, on observe un 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 intraespèces 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 (mg/kg-j) x 1/1000 x 70 (kg) / 20 (m³/j) = 0,35 mg/m³

L'AwAC propose un CQ de 6 μg/m3 (0,006 mg/m³) établit 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.

CQ = 0,01 X 170 μ g/(kg.j) x 70 kg / (20 m3/j) = 6 μ g/m3 CI = 5 x CQ = 30 μ g/m3

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, stéroïdogenèse et production du sperme). Les phtalates sont connus pour agir sur les cellules de Leydig et perturber la stéroïdogenèse par un mécanisme qui reste inconnu (stress oxydant ou liaison aux récepteurs PPARγ 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 tératogenèse.

Analyse approfondie pour la sélection des VTR : Phtalates à chaines 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 chaines 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 PPARγ 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 peux s'établir que sous le seuil du mg/kg·j (un facteur d'incertitude inférieur à 40 pour une exposition subaigüe 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 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

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.

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 chaines 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.

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

La VTR inhalation du di-n-octylphtalate 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).

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

$$VTRinh = 0.01 \frac{mg}{(kg.j)} \times \frac{70 \, kg}{20 \, m^3/j} = 0.035 \, mg/m^3$$

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 aérobique, 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 chaine 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 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

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.

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

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

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

²⁷ Wang 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.

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.

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.

339 - Propiconazole

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 surrénaliennes. 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 chaine 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 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 $0,13 \pm 0,33$ 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 :

 $0.04 \text{ (mg/kg} \cdot \text{j)} \times 70 \text{ (kg)} / 20 \text{ (m}^3\text{/j)} = 0.14 \text{ (mg/m}^3)$

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.

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

 $0.081 \text{ (mg/m}^3) / 10 = 0.008 \text{ (mg/m}^3)$

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).

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

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.

Tableau 1 : Propiconazole et produits de dégradation.

#	Nom	Nom expérimental	CAS	Formule
#1	propiconazole	CGA-64250	60207-90-1	C C C C C C C C C C C C C C C C C C C
#2	2R, 4S-propiconazole	CGA-148750	-	H ₃ C CI
#3	2S, 4R-propiconazole	CGA-148751	-	H ₃ C CI
#4	2S, 4S-propiconazole	CGA-148752	-	H ₃ C CI
	I			
#5	2R, 4R-propiconazole	CGA-148753	-	H ₃ C
				CI CI

#5	2R, 4R-propiconazole	CGA-148753	-	H ₃ C CI
#6	propyl-β-hydroxy-propiconazole	CGA-118244	104390-57-0	OH ON N
#7	propyl-γ-hydroxy-propiconazole	CGA-118245	104390-58-1	HO CI
#8	propyl-α-hydroxy-propiconazole	CGA-136735	119725-85-8	H ₃ C OH ON N

#9	dioxalane 4-carboxy acid derivative of propiconazole	CGA-217495	119725-91-6	$N = CH$ $ CH_2 - COOH$
#10	CGA217495 isomers	NOA436613	-	HO CI CI CI NN
#11	CGA217495 isomers	SYN-547889	-	HO CI CI CI NN
#12	dioxalane 4-methylcarboxy acid derivative of propiconazole	CGA-217496	-	$N = CH$ $HC = N$ CI $CH_2 - CH - CH_2 - COOH$
#13	keto-de-dioxolanated propiconazole	CGA-91304	-	N N CI
#14	1-(2,4-dichlorophenyl)-2- (1,2,4-triazol-1-yl)ethanol hydroxy-de-dioxolanated propiconazole	CGA-91305	58905-18-3	HO CI
#15	2,4-dichlorobenzoic acid	CGA-177291	50-84-0	HOOC—CI
#16	1,2,4-triazole (1,2,4-T)	CGA-71019	288-88-0	H Z Z
#17	triazole alanine (TA)	CGA-131013	114419-45-3	N O OH NH ₂
#18	triazole acetic acid (TAA)	CGA-142856	28711-29-7	N N HO
#19	triazole lactic acid (TLA)	CGA-205369	1450828-63- 3	N HO OH

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.

340 - Permethrin

Mise à jour - SPAQuE 2019

La perméthrine est un insecticide de la famille des pyréthrinoïdes.

La perméthrine possède un groupe dimethyl 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 cancérigène 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-dimethylcyclopropanecarboxyclic 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 ophenoxy (#7, 8, 13 et 14) dépendent du métabolisme des plantes.

Concernant la dégradation du 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxyclic acid (#17), on observe de manière générale une grande stabilité du cyclopropane substitué par le dichlorovinyl et les deux methyls. Outre la déchlorination réductive (#18), l'oxydation d'un methyl conduisant à la formation d'une lactone est retrouvée dans le métabolisme de la perméthrine chez les mammifères.

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

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 géminal 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-dimethylcyclopropanecarboxyclic 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 :

1ière étape : correction temporelle.

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

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

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

$$\frac{44,64 \left[\frac{mg}{m^3}\right]}{\sqrt[8]{\frac{70[kg]}{0.4[kg]}}} = 7,9812 \left[\frac{mg}{m^3}\right]$$

3ième 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.

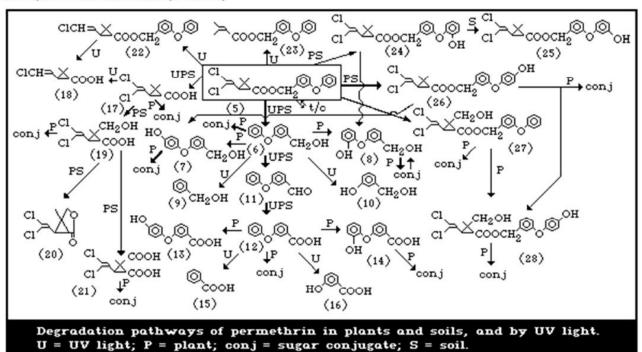
$$\frac{7,9812[\frac{mg}{m^3}]}{1000} = 7,9812 \ 10^{-3} \left[\frac{mg}{m^3}\right] \cong 8 \ 10^{-3} \left[\frac{mg}{m^3}\right] = 8 \left[\frac{\mu g}{m^3}\right]$$

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

0,2 mg/kg·j x 70 kg / 20 m³/j soit 0,7 mg/m³

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-dimethylcyclopropanecarboxyclic 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-dimethylcyclopro- panecarboxylate (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.

348 - Tetrahydrofuran

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 ».

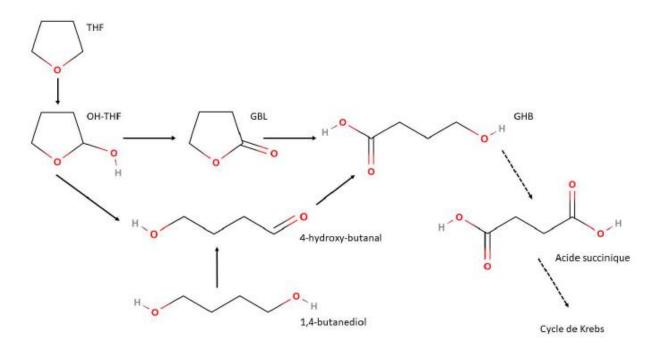


Figure 1. Métabolisme du THF chez les mammifères.

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

- « peut-être cancérogène 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'apparait 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 3·10-6 (µg/m³)-1 ou 3·10-3 (mg/m³)-1 (US-EPA, 2012b) soit une concentration de 3·10-3 mg/m³ 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 cancérogène » 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 mg/kg·j (US-EPA, 2012) La VTR respiratoire systémique à seuil s'établit à 2 mg/m³ (US-EPA, 2012)

- BAUA (Bundesanstalt f
 ùr Arbeitsschutzund 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 cancérigène.

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 :

1ière étape : correction temporelle.

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

2ième 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:

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

- 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.

$$\frac{112 \left[\frac{mg}{kg \cdot j}\right]}{\sqrt[8]{\frac{70[kg]}{0.4[kg]}}} = 20.0 \left[\frac{mg}{kg \cdot j}\right]$$

3ième 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).

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

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 1ier 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)

- 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 y-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, IRSL & SRSL) (Revised Monday,

- June 3, 2019) https://www.michigan.gov/documents/deq/deq-aqd-toxics-17SLCAS_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.

351 - butane-1,4-diol

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-(14C)-1,4-butanediol que le composé est rapidement et complètement transformé en 14CO2.

Sur base des études menées par le NTP (1996), l'EFSA établit un ADI à ≥ 0,1 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'examens 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:

1ière 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
$$\left[\frac{g}{m^2}\right] \times \frac{6[h]}{24[h]} \times \frac{5[j]}{7[j]} = 0,196\left[\frac{g}{m^2}\right]$$

2ième 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)

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

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)

- 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 (I,4 BD) Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-sixth Meeting Geneva, 16-20 June 2014.

352 - Maleic acid

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 F2α (8-IsoPGF2α)). 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-methylpyrrolidone [872-50-4] (Figure 2b)

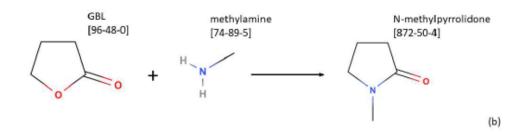


Figure 2. (a) réduction de l'anhydride maléique en tétrahydrofurane ; (b) synthèse de la N-méthylpyrrolidone à partir de la γ-butyrolactone.

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 par prise en considération.

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

$$0.1 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}} \right] \times \frac{70 \text{ [kg]}}{20 \left[\frac{\text{m}^3}{\text{j}} \right]} = 0.35 \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

Conclusions

La VTR orale systémique à seuil s'établit à 0,1 mg/kg·j (extention 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)

- 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 [Pvap > 0,1 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 aigüe 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 aigüe 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 mg/m³). 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 chaine 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).

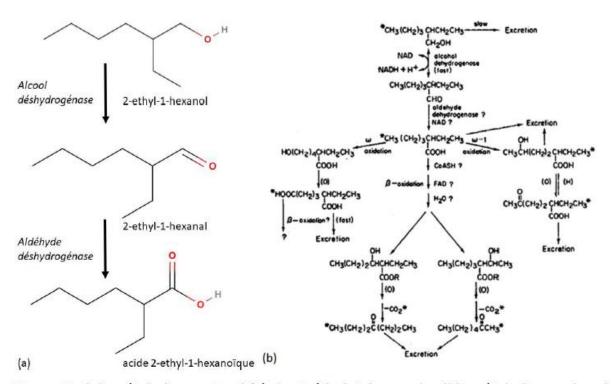


Figure 2. (a) métabolisme simplifié du 2-éthyl-1-hexanol ; (b) métabolisme chez le rat (Albro, 1975 reproduit par Belsito, 2010).

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-hexanal (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 10-2 mg/m³, soit 5,5 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 chaine(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 ~ 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).

- 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-OCOCI) 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. Fourtyfirst 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.

355 - tert-butyl hydroperoxide

Mise à jour - SPAQuE 2020

L'analyse par défaut ne renvoie aucune information relative au tert-butylhydropéroxyde (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 cl'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 : peroxyl, 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.

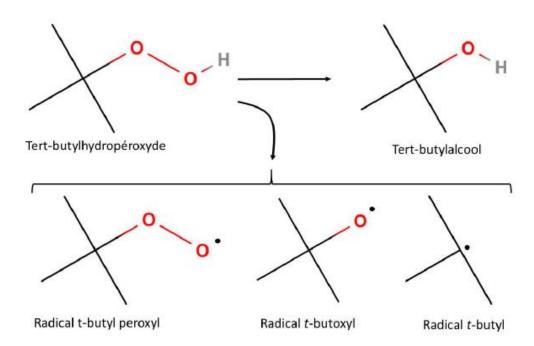


Figure 1. Biotransformation du tert-butylhydroperoxide et formation des radicaux libres.

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.

1ière 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:

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

- 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 :

$$\frac{21\left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]}{\sqrt[2]{\frac{70[\text{kg}]}{0.4[\text{kg}]}}} = 3.754\left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]$$

2ième 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

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

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.

1ière 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
$$\left[\frac{mg}{m^3}\right] \times \frac{6[h]}{24[h]} \times \frac{5[j]}{7[j]} = 3,96 \left[\frac{mg}{m^3}\right]$$

2ième 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 (inapproprié)
- Sévérité de l'effet : 1 (inapproprié)

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

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-butylhydroperoxide 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).

<u>Références</u>

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.

356 - pentane-2,4-dione

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.

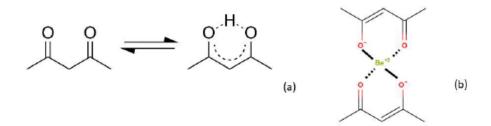


Figure 1. (a) équilibre céto-énolique ; (b) complexation du béryllium par l'acétylacétate (tautomère).

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-pentanediol ; 625-69-4] qui peut être glucuronoconjugué. La position 2- (et ω -1) autorise une alpha 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 :

1ière étape : correction temporelle.

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

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

2ième 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.

3ième 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
$$\left[\frac{mg}{m^3}\right] \times \frac{6[h]}{24[h]} \times \frac{5[j]}{7[j]} \times \frac{0.11\left[\frac{m^3}{j}\right]}{0.35[kg]} = 23.4 \left[\frac{mg}{kg \cdot j}\right]$$

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 :

1ière étape : correction temporelle.

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

2ième 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:

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

- 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 bien que Health-Canada a fait le choix d'établir le poids moyen du rat à 0,35 kg

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

3ième 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 = 3,3·10-3 mg/kg·j (SPAQuE sur base de SANTE-CANADA);
- VTR respiratoire systémique avec seuil : 0,015 mg/m³ (SPAQuE sur base de SANTE-CANADA).

- 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.

357 - 4-hydroxy-4-methylpentan-2-one

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

1ière 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:

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

- 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.

$$\frac{100 \left[\frac{mg}{kg \cdot j}\right]}{\sqrt[3]{\frac{70 \left[kg\right]}{0.4 \left[kg\right]}}} = 17.88 \left[\frac{mg}{kg \cdot j}\right]$$

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 (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.

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

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.

1ière étape : correction temporelle.

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

1035
$$\left[\frac{mg}{m^3}\right] \times \frac{6[h]}{24[h]} \times \frac{6[j]}{7[j]} = 221.8 \left[\frac{mg}{m^3}\right]$$

2ième 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.

3ième 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.

$$\frac{221.8 \left[\frac{mg}{m^3}\right]}{10 \times 10 \times 10 \times 5} = 4.4 \cdot 10^{-2} \left[\frac{mg}{m^3}\right]$$

La VTR respiratoire systémique à seuil proposée est de 4,4·10-2 mg/m³.

Conclusions

Selon cette proposition:

- la VTR orale à seuil systémique s'établit à 1,4·10-2 mg/kg·j (Construction SPAQuE sur base de l'ECHA);
- la VTR respiratoire à seuil systémique s'établit à 4,4·10-2 mg/m³ (Construction SPAQuE sur base de l'ECHA et de l'OCDE).

- 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-2one; 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.

389 - alcohols C12-C16

390 - Alcohols, C12-16, ethoxylated

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-Alkylomegahydroxypoly(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-

dimethyldecanol [2370-15-2], 2,9-Dimethyl-2,9-decanediol [22092-57-5], 4,7-dimethyldecane-4,7-diol [6339-20-4], 2,4-Nonanediol, 5-ethyl-3-methyl- [6628-31-5], 2-Dodecen-1-ol [22104-81-0], 5,9-Dimethyl-8-decen-3-ol [20010-60-0], 7,9-Dodecadien-1-ol, (7E,9Z)- [54364-60-2], 5,9-dimethyl-dec-5-ene-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-tétradecanol (alcool myristique) C14H30O [112-72-1];
- 1-hexadecanol (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-(Tetradecyloxy)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-tétradecanol.

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'apparait 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≥2) groupements -[CH2-CH2]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 alkylphenols éthoxylés (Kassotis, 2018 citant Talmage, 1994).

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

- 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.

1ière 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:

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

- 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.

$$\frac{120 \ \left[\frac{mg}{kg \cdot j}\right]}{\sqrt[8]{\frac{70[kg]}{0,4[kg]}}} = 21,45 \ \left[\frac{mg}{kg \cdot j}\right]$$

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:
 - LD50 (voie cutanée) > 1000 mg/kg; ou
 - LC50 (voie respiratoire) > 2000 ppm; ou
 - LD50 (voie orale) > 500 mg/kg.

0

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

La VTR respiratoire de l'éthanolamine est dès lors de

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

Г

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.

1ière 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:

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

- 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.

$$\frac{1000 \ \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]}{\sqrt[8]{\frac{70 \left[\text{kg}\right]}{0.4 \left[\text{kg}\right]}}} = 178.8 \ \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right]$$

 $\sqrt{0.4[\text{kg}]}$

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) : 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.

$$\frac{178,8 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot j}\right]}{2.5 \times 10 \times 10 \times 4} = 0.18 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot j}\right] = 0.2 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot j}\right]$$

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.

- 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 :

$$H - [-O - CH_2 - CH_2 -]_n - OH$$

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	H_00
#2	110-71-4 1,2-dimethoxyethane ethylene glycol dimethyl ether	
#3	111-46-6 2,2' -oxybisethanol diethylene glycol	H 0 0 H
#4	109-59-1 2-isopropoxyethanol ethylene glycol monoisopropyl ether	O H
#5	107-21-1 ethanediol ethylene glycol	H_0_H
#6	111-15-9 2-ethoxyethyl acetate Ethylene glycol monoethyl ether acetate	0
#7	107-88-0 1,3-Butanediol 1,3-Butylene glycol	H 0 H

1. 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.

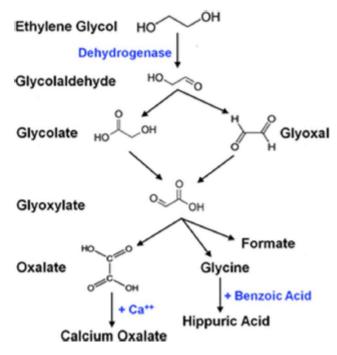


Figure 1. Métabolisme de l'éthylène glycol (Yue et al., 2012)

2,2'-oxybisethanol [111-46-6] ou diéthylene 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 diéthylene 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.

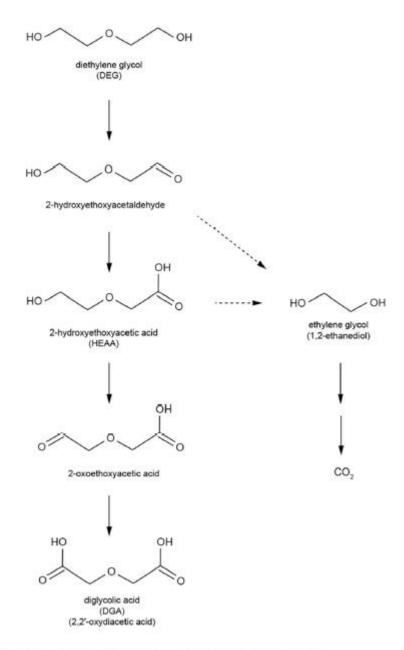


Figure 2: métabolisme de du diéthylène glycol (Fowles, 2017)

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.

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

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

2. 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-dimethoxymethane est métabolisé en 2-methoxyethanol et 2-methoxy 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-dimethoxyethane est presque complète (> 95%).

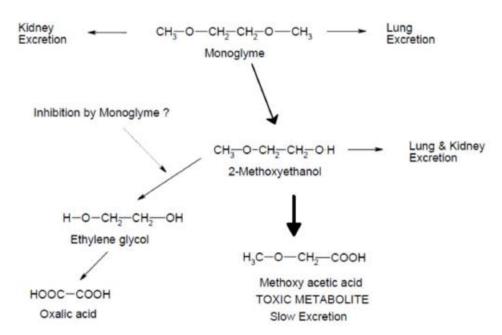


Figure 3. Métabolisme du 1,2-dimethoxyethane (ECHA, 2012 sur base d'un document EPA non accessible).

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

SPAQuE suggère de considérer les VTR du 2-methoxyethanol 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-ethoxyethyl 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).

- 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 a	ıl., 2012. Eth	ylene glyco	I: properties,	synthesis,	and application	ons. Chem
	Soc Rev. 4	1(11):4218-4	4.				

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.

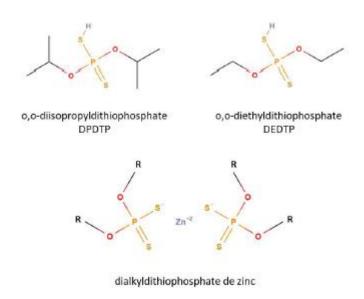


Figure 1. Deux alkyls dithiophosphates (R est une chaine alkyl) et le dialkyldithiophosphate de zinc.

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 :

$$4 R - OH + P_2S_5 \rightarrow 2 (RO)_2PS_2H + H_2S$$

 $2 (RO)_2PS_2H + ZnO \rightarrow Zn[S_2P(OR)_2]_2 + H_2O$

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 structurelles 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-oxidation) 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 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:
 - LD50 (voie cutanée) > 1000 mg/kg; ou
 - LC50 (voie respiratoire) > 2000 ppm; ou
 - 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 :

$$1~\left[\frac{mg}{m^3}\right] \times \frac{8}{24} \times \frac{5}{7} \times \frac{1}{100} = 0.0024~\left[\frac{mg}{m^3}\right] = 2.4 \cdot 10^{-3} \left[\frac{mg}{m^3}\right]$$

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.

- 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.
- o 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.
- o 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 chaines linéaires ou ramifiées), de groupes aryls, d'halogènes (chlorophénols), d'amines ou de groupes nitros.

Figure 1. Phénol (a), 2,3,5-trimethylphénol (b), 3,4,5-trimethylphénol (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'oisopropylphenol [88-69-7] et le p-tert-butylphenol [98-54-4] et une classification H361f (susceptible de nuire à la fertilité) par l'ECHA pour le p-tert-butylphenol.

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.

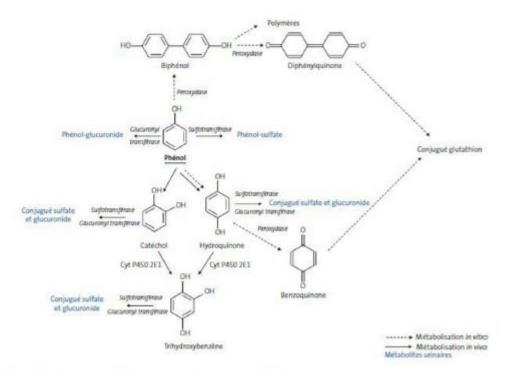


Figure 2 : Métabolisme du phénol (INRS, 2011).

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	
o-crésol	diminution du poids corporel et neurotoxicité	rat	0,001	
m-crésol	diminution du poids corporel et neurotoxicité	rat	0,02	
2,4- diméthylphenol	signes cliniques (léthargie, prostration et ataxie) et changements hématologiques	souris	0,0006	
2,6- diméthylphenol	modification du poids corporel, modifications anatomopathologiques des organes internes (foie, rate et reins)	rat	0,05	
3,4- diméthylphenol	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 $\log(1/[X]$ 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• de la fonction phénol.

Le 2,3,5-trimethylphénol [697-82-5] et le 3,4,5-trimethylphénol [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-isopropylphenol [88-69-7] et du p-tertbutylphenol [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-isopropylphenol [88-69-7] et du p-tert-butylphenol [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 (pCytotox et pRfD (ρ Spearman > 0,80 (ρ < 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).

$$p \ Cytotox = 3,31 - 1,35 \ \sigma + 0,18 \ logP$$
 Eq. 1

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

$$p RfD = 1,92 p Cytotox - 6,09$$
 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 :

- o 2,3,5-trimethylphenol: 0,004 mg/kg·j;
- o 3,4,5-trimethylphenol: 0,004 mg/kg·j;
- o-isopropylphenol: 0,01 mg/kg-j;
- o p-tert-butylphenol: 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-dimethyl-phénol	2,42	2,30	-0,62	4,58	0,02	1,70
576-26-1	2,6-dimethyl-phénol	2,37	2,36	-0,62	4,57	0,0006	3,22
697-82-5	2,3,5-trimethyl-phénol	2,87		-0,45	4,43	0,0045	2,415
527-54-8	3,4,5-trimethyl-phénol	2,87		-0,45	4,43	0,0045	2,415
95-65-8	3,4-dimethyl-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-methyl-phénol (p-crésol)	1,97	1,94	-0,31	4,08		
95-48-7	2-methyl-phénol (o-crésol)	1,92	1,95	-0,31	4,07	0,05	1,30
108-39-4	3-methyl-phénol (m-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-tert</i> -butylphénol	3,31*	3,31	-0,29¥	4,3 [§]	0,0075	2,15 [§]
88-69-7	o-isopropylphénol	2,88*	2,88	-0,29¥	4,22 [§]	0,015	2,005

^{*} repris des homologues à chaînes linéaires

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 trimethylphénols 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 :

- o 2,3,5-trimethylphénol: ~ 0,0025 mg/m³;
- o 3,4,5-trimethylphénol: ~ 0,0025 mg/m³;
- o o-isopropylphénol: ~ 0,01 mg/m³;
- o 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 accroit la toxicité du composé. Les VTR (orale et respiratoire) des composés d'intérêt sont dès lors nécessairement inférieures à celles du phénol.

^{*} identique au log de P (SRC PHYSPROP)

[§] donnée calculée

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.

- 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.
- o 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.
- o US-EPA (IRIS), 2002. Chemical Assessment Summary; Phenol; CASRN 108-95-2.

371 - 2-ethylhexyl nitrate

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 : methémoglobinisation (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).

$$R - ONO_2 + 3e^- + 3H^+ \rightarrow R - OH + NO^* + H_2O$$

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.

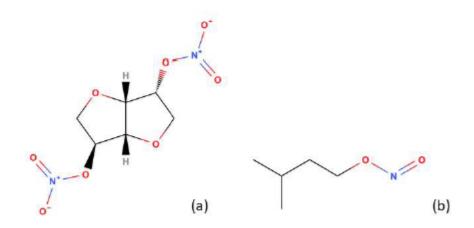


Figure 2. Dinitrate d'isosorbide (a) et nitrite d'amyle (b)

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 19ième 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.

<u>Methémoglobinisation</u>

Les agents methémoglobinisants (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 apparait 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 :

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

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 :

$$\frac{0.07 \; \frac{mg\; 2 - ethylhexanol}{kg \cdot j}}{130.23 \; \frac{g\; 2 - ethylhexanol}{mol}} \times 175.25 \frac{g\; de\; 2 - ethylhexyl\; nitrate}{mol} = 0.094 \sim 0.1 \; \frac{mg\; de\; ethylhexyl\; nitrate}{kg \cdot j}$$

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.

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

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 5,4·10-4 mg/m³ (sur base de la VTR du 2-éthyl-1-hexanol, US-EPA 2019)

- 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.
- o 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).
- o 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.

372 - 2,2'-methyliminodiethanol

Mise à jour - SPAQuE 2020

La N-méthyldiéthanolamine (NMDEA) appartient à la famille des alcanolamines au même titre que la diéthanolamine [111-42-2] (Figure 1). La NMDEA est utilisé 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 (CH3+) (Figure 2.).

R
HNO₂, 0°
R
$$\begin{array}{c} & & & \\$$

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 nucléophiliques 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-méthyldiéthanolamine de former des nitrosamines en milieu stomacal.

Lijinski (1974) suggère que des amines tertiaires puissent donner des dialkylnitrosamines à pH modérément acide par déalkylation nitrosante. Lijinski illustre en particulier cette hypothèse par la formation de diméthylnitrosamine 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-méthyldiéthanolamine (Rostkowska et al., 1998). En outre, la N-démethylation est une réaction de phase I du métabolisme des xénobiotiques (Timbrell, 2000). Toutefois, bien que la métabolisation hépatique de la Nméthyldiéthanolamine 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 Nméthyldiéthanolamine comme potentiellement cancérigène par voie orale et de lui attribuer l'ERU (OSF) calculé par l'US-EPA pour la N-Nitrosodiethanolamine [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 Nméthyldiéthanolamine n'étant pas volatile (Pvap ~ 0,03 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 (mg/m³)-1).

L'exposition par voie respiratoire n'étant pas décrite, SPAQuE propose de se référer à l'exposition à la diéthanolamine pour laquelle l'OEHHA (2001) a établi une REL de 3 µg/m³. 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 (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 (mg/m³)-1 (SPAQuE valeur aberrante)

VTR respiratoire locale avec seuil : 3 10-3 mg/m³ (SPAQuE sur base de la VTR OEHHA (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.

- AFSCA-SCICOM (Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire Comité Scientifique), 2010. AVIS 09-2010 Risques cancérogènes 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
- o 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. ReviewFormation and Metabolism of N-Nitrosamines. Polish Journal of Environmental Studies 7(6):321-325.
- SRC-PHYSPROP database (anc. Syracuse Research Corporation).
 Nemotive Methyldiethanolamine.
- o 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 - (aminomethyl)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).

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

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 disposions. 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)

- o 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.
- o 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.
- o 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.

374 - tebuconazole

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).

- o 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).

384 - Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS)

385 - Perfluooctanoïc acid (PFOA)

Mise à jour - SPAQuE 2020

La famille des per-, polyfluoroalkyls est vaste. Elle comprend des molécules à longues ou à courtes chaînes, saturées ou non en fluor (OECD/UNEP, 2013). Les alkyls perfluorés sont des molécules dont tous les atomes de carbone, à l'exception du groupement fonctionnel, sont saturés d'atomes de fluor (Buck 2011 cité par ANSES, 2017). L'acide perfluorooctanoïque (perfluorooctanoïc acid, PFOA) [335-67-1] et l'acide perfluorooctanesulfonique (Perfluorooctanesulfonic acid, PFOS) [1763-23-1] (Fig. 1.) sont les deux composés les plus souvent retrouvés au niveau environnemental et humain et les plus étudiés en termes de toxicité et d'écotoxicité (OECD/UNEP, 2013).

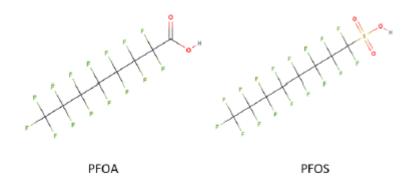


Figure 1. Représentations développées du PFOA et du PFOS.

L'IARC (2017) cite 11 isomères de position du PFOA ainsi que de nombreux sels sodique, potassique ou d'ammonium. Chaque isomère/sel possède un numéro CAS spécifique.

Analyse toxicologique par défaut.

L'analyse par défaut renseigne le PFOA comme cancérigène (H351 – Carc. 2, IARC 2B) (EU-ECHA et IARC, 2017). L'EU-ECHA classe également le PFOS comme cancérigène (H351 – Carc. 2). Seules des VTR orales avec seuil sont renseignées. Les VTR les plus conservatrices sont proposées par l'ATSDR (2018) ; elles s'établissent pour le PFOA à 3 10-6 mg/kg·j et pour le PFOS à 2 10-6 mg/kg·j. Ces VTR sont établies sur des effets reprotoxiques et sur le développement.

Aucune VTR n'est établie sur base d'un effet cancérigène ; aucune VTR n'est établie sur base d'une exposition par voie respiratoire.

Cancérogenèse

L'IARC classe le PFOA en catégorie 2B (L'agent est peut-être cancérogène pour l'Homme) sur base d'éléments de preuve limités tant chez l'Homme (cancers des testicules et du rein) que chez l'animal.

L'IARC (2017) prend en considération deux études épidémiologiques relatives à l'exposition professionnelle (par inhalation) au PFOA. L'étude de Steenland et Woksie (2012) n'est pas exploitable directement pour calculer un facteur de réponse cancérigène car l'exposition est

établie sur base de la concentration sérique en PFOA. L'étude de Raleigh et al. (2014), ne conclut pas à l'existence d'une association entre les effets critiques observés et l'exposition au PFOA (en l'occurrence son sel d'ammonium [3825-26-1]). Toutefois, l'IARC (2017) considère que dans cette étude, le cancer de la vessie est associé à l'exposition au PFOA (sel d'ammonium) sur base tant de l'incidence que de la mortalité bien qu'aucun de ces paramètres ne conduise au calcul d'un hazard ratio significatif.

Au vu des processus industriels mettant en oeuvre ces composés, il n'est pas aisé d'établir dans les études épidémiologiques la distinction entre exposition au PFOS et PFOA.

L'US-EPA (2016a), dans un *Health advisory* PFOA pour l'eau de boisson non repris dans IRIS, propose un OSF de 0,07 (mg/kg·j)-1 sur base de l'étude de Buttenhoff (2012) analysant les tumeurs dans les cellules de Leydig chez le rat mâle. L'analyse (US-EPA BMDS) se base sur une BMDL04 HED et conduit apparemment à un OSF de 0,02 (mg/kg·j)-1 (sic). SPAQuE sélectionne la valeur la plus précautionneuse de 0,07 (mg/kg·j)-1.

Selon SPAQuE, le caractère cancérigène du PFOS n'est pas établi sur des données aussi solides que celles disponibles pour le PFOA. L'US-EPA (2016b) ne calcule d'ailleurs pas d'estimateur quantitatif du risque à l'instar de celui calculé pour le PFOA.

Un mécanisme d'action passant par une activation PPARy a été suggéré pour le PFOA et dans une moindre mesure pour le PFOS. SPAQuE estime, en première estimation, pouvoir utiliser l'estimateur quantitatif (OSF) proposé pour le PFOA pour le PFOS.

En l'absence de proposition d'IUR et au vu de l'inadéquation des données épidémiologiques, SPAQuE procède à une dérivation voie à voie à partir de l'OSF du PFOA calculé par l'US-EPA (2016). SPAQuE considère dans une approche précautionneuse que la biodisponibilité par voie respiratoire n'est pas inférieure à celle par voie orale et qu'en outre il n'y a pas d'effet de premier passage pulmonaire ni de *portal-of-entry effects*.

$$0.07 \, \left[\frac{mg}{kg \cdot j}\right]^{-1} \times \frac{20 \, \left[\frac{m^3}{j}\right]}{70 \, [kg]} = 0.02 \, \left[\frac{mg}{m^3}\right]^{-1}$$

La VTR respiratoire sans seuil des deux composés s'établit à 0,02 (mg/m³)-1.

Effets non cancérigènes

L'approche par défaut ne renvoie aucune VTR relative à la voie respiratoire. De prime abord, il semble qu'il n'existe que des données relatives à des expositions professionnelles.

Le TCEQ (2011) propose des *long-term* ESL de 0,01 μ g/m³ (PFOS) et 0,005 μ g/m³ (PFOA) basées sur les limites d'exposition professionnelle allemandes MAK (DFG, 2018) de 0,01 mg/m³ (PFOS) et 0,005 mg/m³ (PFOA). Au niveau belge, l'A.R. du 11 mars 2002 n'établit qu'une VLEP pour le sel d'ammonium du PFOA [3825-26-1] à 0,01 mg/m³.

La dérivation des VLEP MAK en VTR respiratoires (Pirard, 2016; US-NY DEC, 2001) conduit à des VTR respiratoires de 1,19 10-5 mg/m³ pour le PFOA et 2,38 10-5 mg/m³ pour le PFOS. Ces valeurs qui sont de l'ordre de grandeur de celles du TCEQ sont retenues par SPAQuE. En l'absence d'autres informations, SPAQuE considère arbitrairement que ces valeurs sont développées à partir d'un effet systémique.

Conclusions

PFOA

```
VTR orale systémique sans seuil: 0,07 (mg/kg·j)-1 (US-EPA 2016);
VTR respiratoire systémique sans seuil: 0,02 (mg/m³)-1 (dérivation voie à voie);
VTR orale systémique à seuil: 3 10-6 mg/kg·j (ATSDR 2018);
VTR respiratoire systémique à seuil: 1,19 10-5 mg/m³ (dérivation VLEP).
```

PFOS

```
VTR orale systémique sans seuil: 0,07 (mg/kg·j)-1 (US-EPA 2016 du PFOA); VTR respiratoire systémique sans seuil: 0,02 (mg/m³)-1 (dérivation voie à voie); VTR orale systémique à seuil: 2 10-6 mg/kg·j (ATSDR 2018); VTR respiratoire systémique à seuil: 2,38 10-5 mg/m³ (dérivation VLEP).
```

<u>Références</u>

- ANSES, 2017. Avis de l'ANSES relatif à l'évaluation des risques sanitaires d'alkyls peret polyfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine n°2015-SA-0105. Paris, France.
- 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, 2018. Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Draft for Public Comment. Atlanta. USA.
- Buck et al., 2011. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins. Integrated Environmental Assessment and Management 7(4):513-541.
- Butenhoff et al., 2012. Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats. Toxicology 298(1-3):1-13.
- 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.
- EU-ECHA, Base de données de l'inventaire "Classification & Labelling".
- IARC, 2017. Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture. Volume 110. Lyon, France.
- OECD/UNEP, 2013. Synthesis paper on per- and polyfluorinated chemicals (PFCs). Paris, France.
- Pirard et al., 2016. A Simple Tiered Methodology for the Determination of Ambient Air Quality Guidelines. CLEAN Soil, Air, Water. 44(5): 464-473
- Raleigh KK et al., 2014. Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. Occup Environ Med. 71(7):500-6

391 - 2,4-dichlorotoluene

392 - 2,3-dichlorotoluene

393 - 2,5-dichlorotoluene

394 - 2,6-dichlorotoluene

395 – 3,4-dichlorotoluene

396 – 3,5-dichlorotoluene

397 - dichlorotoluene (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-methyl-benzène. Elles ne doivent pas être confondues avec le dichloromethylbenzène (dénomination IUPAC) ou α,α -Dichlorotoluène [98-87-3] (figure 1 (b)).

Tableau 1

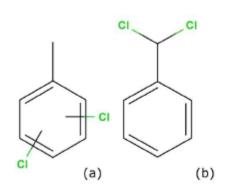


Figure 1. Dichlorotoluènes

Tableau 1.				
Isomères	N° CAS			
2,3-dichlorotoluène 2,4-dichlorotoluène	32768-54-0 95-73-8			
2,5-dichlorotoluène	19398-61-9			
2,6-dichlorotoluène	118-69-4			
3,4-dichlorotoluène	95-75-0			

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.

3,5-dichlorotoluène

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 3,13-10-3 mg/m³.

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 10-4 mg/kg·j (construction SPAQuE sur base des données du MHW, 1993 pour le 2,4-DCT)

VTR respiratoire systémique à seuil : 3,13·10-3 mg/m³ (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 chromatographymass 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 (SnO2). 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 SnO2), des sels, notamment SnCl2 qui est le composé contenant de l'étain le plus hydrosoluble, ou des complexes mettant en oeuvre l'ydroxystannate (Sn(OH)6 2- ou SnO3.3H2O). 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 In2O3 et SnO2) [50926-11-9].

Sous forme organique, l'étain participe aux molécules de formule générale RnSnL4-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 SnH4 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 tributyletain) ;

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

8.

L'ITO (2ième 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 7ième classe.

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

Le trimethylétain (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 trimethylétain 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 / 1,7 10⁴ = 7,64 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 interespèce. 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}_{animal}}{\left(\frac{\text{poids de l'homme[kg]}}{\text{poids animal [kg]}}\right)^n} = \text{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 [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).

$$\frac{7,64 \cdot 10^{-4} \ [\frac{mg}{kg \cdot j}]}{\sqrt[3]{\frac{70 \, [kg]}{0.4 \, [kg]}}} = 0,00014 \ [\frac{mg}{kg \cdot j}]$$

Tableau 1	1 V/TR	orales o	lac	compos	eác (ا ما	l'étain

ableau 1. VTR orales des composés de l'éta	nº CAS	Formule	mg Sn/kg·j	Références
Etain (métal) et composés inorganiques	აია		ang saying j	
Etain et composé inorganique de l'étain (à l'exception de SnH4 et ITO)	7440-31-5	Sn	0,2	NL-RIVM (2009)
			0,3	US-CDC-ATSDR (2005)
			2	WHO-JECFA (1989)
	7772-99-8	SnCl ₂	2	EU-EFSA (2018)
Indium Tin Oxide (ITO)	50926-11- 9	In ₂ O ₃ SnO ₂	Canc. (2B)	WHO-IARC (2018)
)rganostanniques			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)
di- (chlorure)	753-73-1	(CH ₃) ₂ SnCl ₂	0,0006	WHO-CICAD (2006) (0,0012 mg/kg·j en (CH ₃) ₂ SnCl ₂)
tri- (chlorure)	1066-45-1	(CH₃)₃SnCl	Neurotoxique	puissant
tétra-	594-27-4	(CH₃) ₄ Sn	Métabolisé en	-
Composés substitués par des éthyls				
tri-	997-50-2	(CH ₃ CH ₂) ₃ SnH		
tri- (chlorure)	994-31-0	(CH ₃ CH ₂) ₃ SnCl	Neurotoxique	nuissant
Composés substitués par des n-butyls		(Criscile)3311Cl	redictionique	parodure
mono- (chlorure)		(C ₄ H ₉)SnCl ₃		
di-		(C ₄ H ₉) ₂ SnH ₂	0,0002	US-EPA-PPRTV (2006)
_				(0,0003 mg/kg·j en (C ₄ H ₉) ₂ SnH ₂)
di- (chlorure)	683-18-1	(C ₄ H ₉) ₂ SnCl ₂	0,001	WHO-CICAD (2006) (0,0026 mg/kg·j en (C ₄ H ₉) ₂ SnCl ₂)
			0,002	US-CDC-ATSDR (2005) (0,005 mg/kg·j en (C ₄ H ₉) ₂ SnCl ₂)
tri-	688-73-3	(C₄H ₉)₃SnH	0,0001	US-EPA-PPRTV (2006) (0,0003 mg/kg·j en (C ₄ H ₉) ₃ SnH)
oxyde de tributylétain	56-35-9	$[(C_4H_9)_3Sn]_2O$	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 [(C₄H₃)₃Sn]₂O)
			0,0001	US-EPA-IRIS (1997) (0,0003 mg/kg·j en [(C_4H_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 (Fentin)	892-20-6	(C ₆ H ₅) ₃ SnH	0,0002	WHO-JMPR (1991) (0,0005 mg/kg·j en Fentin
Hydroxyde de triphenylétain (Fentin hydroxyde)	76-87-9	(C ₆ H ₅) ₃ SnOH	0,00001	hydroxyde) US-EPA-HHPB (1999) (0,00003 mg/kg·j en (C ₆ Hs) ₃ SnOH)
(Fenun nyuruxyue)			Canc. (B2) 1,83 (mg/kg·j) ⁻¹	(0,00000 mg/kg·J en (Cons)soliOn)
Oxyde de fenbutatin	13356-08- 6	$([(C_6H_5)C(CH_3)_2CH_2]_3Sn)_2O$	0,0035	US-EPA-HHPB (2002) 0,017 mg/kg·j en Oxyde de Fenbutatin

Tableau 2.	VTR	respiratoires	des	composés	de l'étain.
rabicaa 21	V III	respiratemes	400	composes	GO I OCCITI

	nº CAS	Formule	mg Sn/m³	Références
Organostanniques				
Composés substitués par des n-butyls				
mono- (chlorure)	1118-46- 3	(C₄H ₉)SnCl ₃	0,0002	US-EPA-PPRTV (2006) 0,0004 mg/m³ en (C4H9)SnCl:
Composés substitués par des phényls				
Hydroxyde de triphenylétain (Fentin hydroxyde)	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 SnH4 et ITO)	Sn	2	BE, NL, UK, SE, US-CDC, US-OSHA, USCal
Organostanniques	R _n SnL _{4-n}	0,1	BE, FR, UK, SE, US-CDC, US-OSHA, USCal
Composés substitués par des méthyls		0,015	СН
mono-, di-	(CH ₃)SnL ₃ ; (CH ₃) ₂ SnL ₂	0,02	DE
tri- , tetra-	(CH ₃) ₃ SnL; (CH ₃) ₄ Sn	0,005	DE
Composés substitués par des n-butyls		0,008	EU
	$(C_4H_9)_nSnL_{4-n}$	0,02	DE, CH
Composés substitués par des n-octyls	$(C_8H_{17})_nSnL_{4-n}$	0,0098	DE
		0,02	СН
Composés substitués par des n- phényls	(C ₆ H ₅) _n SnL _{4-n}	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).

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

La VTR orale pour les dérivés les organostanniques substitués par des méthyls (triet tétra-), des éthyls (triet 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 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:
 - LD50 (voie cutanée) > 1000 mg/kg; ou
 - LC50 (voie respiratoire) > 2000 ppm; ou
 - o 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
$$\left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{kg} \cdot \text{j}}\right] \times \frac{70 \text{ [kg]}}{20 \left[\frac{\text{m}^3}{\text{j}}\right]} = 0,00035 \left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{m}^3}\right]$$

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

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

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

1.83
$$\left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{kg} \cdot j}\right]^{-1} \times \frac{20 \left[\frac{\text{m}^3}{j}\right]}{70 \text{ [kg]}} = 0.52 \left[\frac{\text{mg Sn}}{\text{m}^3}\right]^{-1}$$

Il convient de noter que pour un excès de risque individuel de 10-5, la concentration correspondante est de $10-5 / 0.52 = 1.9 10-5 \text{ mg Sn/m}^3$ 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]	LC	O ₅₀ orale	LC ₅₀ / LC _{Lo} respiratoire		CLP H340 à H362	Facteur DAR-1
L'étain et les composés inorganiques	chlorure stanneux (SnCl ₂)	rat	700 mg/kg	rat LC50 (MSDS)	2000 mg/m³ ~258 ppm (4h)	H341	
de l'étain (à l'exception de SnH4 et Indium Tin Oxide) sans distinction de l'étage d'oxydation de l'étain	[7772-99-8] chlorure stannique (SnCl ₄) [7646-78-8]	souris	1200 mg/kg	rat LC ₅₀	2300 mg/m³ ~215 ppm (10 min.) 1350 mg/m³		100
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	(MSDS)	~ 127 ppm (4h)		10
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] tétraméthyls étain ((CH ₃) ₄ Sn) [594-27-4]	rat	12600 µg/kg	souris LC _{Lo}	2550 mg/m³ ~ 350 ppm		100
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

LDso: lethal dose 50 (dose létale 50); LCso: lethal concentration 50 (concentration létale 50); LCto: 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 LDso, LCso ou LCto proviennent de Lewis, 2007 sauf celles mentionnées MSDS qui proviennent de SIGMA-ALDRICH.

Tableau E	Malaura	tovicologiano	a da ráfárana	es sélectionnées	ot proposáce

lat	oleau 5. v	aleurs toxicologiqu	ues de references selec	tionnees et proposees.			
			VTR orale			VTR respiratoi	re
		mg Sn/kg∙j	Références	effet critique principal	mg Sn/m³	Références	effet critique principal
1	Etain et	composés inorgan	niques de l'étain (à l'ex	ception de SnH4 et ITO)			
		0,2 (locale)	NL-RIVM (2009)	irritation gastrique	0,005 (~0,0048)	SPAQuE dérivation VLEP (2 mg Sn/m³)	stannose (épidémiologie)
		0,3	US-CDC-ATSDR (2005)	Hématologie (√ Hb)			
3	Organos	tanniques substitu	ués par des méthyls (m	nono- et di-)	•		
		0,0006	WHO-CICAD (2006)	neurotoxicité	0,0005 (~0,00048)	SPAQuE dérivation VLEP DE (0,02 mg Sn/m³)	
4	Organos	tanniques substitu	ıés par des méthyls (tr	i- 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/m³)	
5	Organos	tanniques substitu	ués par des n-butyls (n	nono-, di-, tri- et oxyde de t	ributyletain)		
	_	0,0001	basé sur US-EPA-PPRTV (2006) US-CDC-ATSDR (2005) WHO-CICAD (1999) US-EPA-IRIS (1997)	immunotoxicité	0,0002	US-EPA-PPRTV (2006) (local) SPAQuE dérivation voie à voie	lésions pulmonaires (local)
6	Organos		ués par des n-octyls (m	,			
		0,0006	WHO-CICAD (2006)	immunotoxicité	2·10·5 (~2,33 10· 5)	SPAQuE dérivation VLEP DE (0,01 mg Sn/m³)	(?) perturbations gastro-intestinales / digestives chez l'animal
7	Hydroxy	de de triphenyléta	in (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/m³) ⁻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

<u>Références</u>

• 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 prevention des accidents du travail et des maladies professionnelles). http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65.
 Accédé mai 2019.
- Kramer et al., 1996. Conversion factors estimating indicative chronic noobservedadverse-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.

379 - Benzalkonium chloride

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 benzotétradécinium [139-08-2] sont des ammoniums quaternaires à chaine linéaire (respectivement C12 et C14), que nous considérons comme représentatifs des molécules composant le chlorure de benzalkonium particulièrement pour la définition des paramètres physicochimiques.

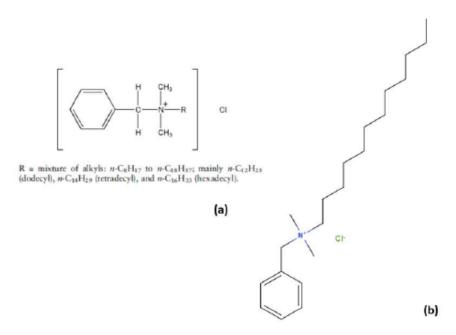


Figure 1. (a) chlorure de benzalkonium [8001-54-5] (Rowe et al., 2009) et (b) chlorure de benzododecinium [139-07-1].

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 aigüe 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 ~2 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 minimes), 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 danofloxacine. 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 acryate, 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 Riskiobewertung), 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 nonpubliée.
- Kramer et al., 1996. Conversion factors estimating indicative chronic noobservedadverse- 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].

380 - nonylphenol

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 chaine linéaire, à l'exclusion de tout isomère de position et de toute ramification de chaine. 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 chaines 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 chaines 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 $30~\mu g/m^3$ (ITSL, sur 24 h) et de $17~\mu g/m^3$ (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 $\mu g/m^3$.

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

381 - Amines, tallow alkyl, ethoxylated

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.

$$H_{3}C = \left\{ CH_{2} - CH_{2} - O \right\} H \qquad \begin{array}{l} n = x + y \\ n = 10 \text{ à } 18 \\ m = 16 \text{ à } 18 \end{array}$$

$$\left\{ CH_{2} - CH_{2} - O \right\}_{y}^{x} H$$

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 POEtallowamine.

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 ~10 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 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 10-3 mg/kg·j, une VTR respiratoire systémique de 35 10-3 mg/m³ et une VTR respiratoire locale de 0,014 mg/m³.

Références

Voir références pour 379 – benzalkonium chloride

398 - detergent / surfactant (global method)

Mise à jour - SPAQuE & ISSeP, 2020

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

Stratégie d'investigation

La stratégie d'investigation suivante est recommandée :

- a. Rechercher à l'aide d'analyses non spécifiques la présence de surfactants (anioniques, cationiques et non ioniques) dans les sols et les eaux souterraines ;
- b. Comparer les concentrations observées aux valeurs limites pour des composés identifiés comme notoirement toxiques ;
- c. en cas de dépassement, rechercher spécifiquement ces composés afin d'en exclure la présence.

Cette stratégie n'intègre toutefois pas :

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

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 visà-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+,	stéarate de sodium	822-16-2
		NH4+) et métalliques (Mg++, Ca++, Zn++ et Al+++)	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 lisaisons 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
	R-Ph-O-CH ₂ - (CH ₂ -O-CH ₂) _n - CH ₂ -OH	akylphénols éthoxylés	Triton X100	9002-93-1
	_		nonylphenol ethoxylate	9016-45-9
			2-[2-[2-(2-(4- methylphenoxy)ethoxy]ethoxy]ethoxy]etha nol	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 (Sorbitan Fatty Acid Esters) (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 o				
	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 pnonylphénols (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). Dès, cette valeur limite ne doit être utilisée que si des PFOA/PFOS sont suspectés. Dans le cas contraire, il convient de solliciter (via une demande d'avis PNN) une valeur intermédiaire calculée sur base des autres composés de cette famille (une mise à jour de cette stratégie sera effectuée ultérieurement en cas de retours d'expérience).

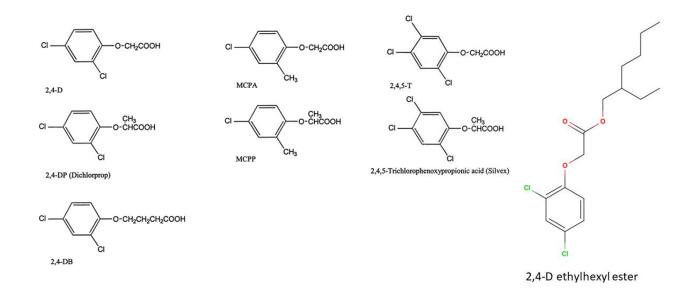
Références

Voir références pour 379 – benzalkonium chloride

203 - 2,4-D

Mise à jour - SPAQuE, 2020

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
МСРА	2-(4-chloro-2-methylphenoxy)acetic acid		94-74-6
МСРР	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-cancérigène

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 $20 \mu g/m^3$.

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 : 1·10⁻³ mg/kg·j MRL chronique (ATSDR, 2016).
- VTR respiratoire à seuil : 3,5·10⁻³ mg/m³ dérivation voie à voie (SPAQuE).
- VTR orale sans seuil: 3,1 10⁻¹ (mg/kg·j)⁻¹ Oral Slope Factor (OEHHA, 2011).
- VTR respiratoire sans seuil: 8,9 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-dinitritoluène chez des sujets avec prélèvement d'air individuel ~0,06 à 0,59 mg/m³) et transcutanée.

Comme l'OEHHA (2011), dérivation voie à voie basée sur un volume inhalé quotidien de 20 m³ et un poids de 70 kg. L'IUR correspondant s'élève à 4,3·10⁻¹ (mg/m³)⁻¹.

Toxicité non-cancérigène

- US-EPA (2013): chronic p-RfD de 0,0003 mg/kg-j
- ATSDR (2016): MRL intermédiaire de 0,004 mg/kg·j.
- MRL intermédiaire ~ VTR subchronique (donc « 10 fois supérieure » à une VTR chronique), les deux VTR sont équivalentes.
- → VTR de l'US-EPA (2013) 0,0003 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 mg/m³.
- VTR orale avec seuil: 0,0003 mg/kg·j (US-EPA (PPRTV) 2013);
- VTR respiratoire avec seuil : 0,001 mg/m³ (SPAQuE dérivation voie à voie) ;
- VTR orale sans seuil: 1,5 (mg/kg·j)⁻¹ Oral Slope Factor (US-EPA (PPRTV) 2013).
- VTR respiratoire sans seuil : 4,3 10⁻¹ (mg/m³)⁻¹ Inhalation Unit Risk (SPAQuE dérivation voie à voie).